

VOYAGES ET MÉDICAMENTS

Auto-traitement de la diarrhée du voyageur: bon usage des antibiotiques

Un usage plus restrictif des antibiotiques en cas d'autotraitement de la diarrhée du voyageur est recommandé. Dans les situations où un antibiotique s'avère nécessaire, l'azithromycine reste l'antibiotique de premier choix; l'usage des quinolones est abandonné dans ce contexte.

Prophylaxie médicamenteuse de la malaria

La décision d'instaurer un traitement médicamenteux prophylactique de la malaria, ainsi que le choix du médicament, doivent toujours se faire en fonction du voyageur individuel.

Certificat de vaccination contre la fièvre jaune valable à vie

Le certificat de vaccination contre la fièvre jaune est valable à vie chez la plupart des personnes.

Vaccination contre la poliomyélite

Lors d'un voyage vers une région où persiste un risque de poliomyélite, il est important de suivre les directives les plus récentes concernant la nécessité d'une vaccination de rappel contre la poliomyélite.

FLASH

Aripiprazole et comportement compulsif

BON À SAVOIR

Les contraceptifs hormonaux augmentent-ils le risque de dépression ?

Des données récentes renforcent la suspicion que les contraceptifs hormonaux peuvent augmenter le risque de dépression. La prudence est de rigueur surtout chez les adolescentes présentant un risque de dépression.

Epilepsie et usage de médicaments

Des données belges récentes montrent que l'acide valproïque est l'antiépileptique le plus utilisé. En raison du risque tératogène important, l'acide valproïque doit être évité chez les femmes en âge de procréer.

INFORMATIONS RECENTES: avril 2017



Nouvelles spécialités

- sélexipag
- ixekizumab
- daclizumab
- migalastat

PHARMACOVIGILANCE

Diarrhées d'origine médicamenteuse

Ce mois-ci dans les Folia

Comme chaque année, le numéro des Folia de mai est consacré aux médicaments utilisés dans le contexte des voyages.

- Concernant l'auto-traitement de la diarrhée du voyageur, un changement important dans la prise en charge est à signaler cette année. L'utilisation des quinolones est complètement abandonnée dans ce contexte, et l'azithromycine est le seul antibiotique à être envisagé pour l'auto-traitement ; l'azithromycine doit toutefois être utilisée de manière très restrictive.
- Le présent numéro s'intéresse également au statut vaccinal contre la poliomyélite dans le contexte de voyages vers des régions encore à risque de poliomyélite. Il importe ici de suivre les directives les plus récentes. Selon la destination et la durée du voyage, une revaccination est obligatoire, fortement recommandée ou éventuellement à envisager. L'objectif est non seulement de protéger le voyageur lui-même, mais aussi d'éviter que le voyageur ne devienne porteur et contamine d'autres personnes.

Comme c'est le cas pour bon nombre d'autres symptômes, il est aussi important en cas de diarrhée d'envisager à une éventuelle cause médicamenteuse. Pour certains médicaments, l'association est bien connue, comme par ex. pour les antibiotiques qui sont susceptibles d'influencer la flore intestinale. Pour d'autres produits, l'association est moins connue, comme c'est le cas pour l'olmésartan. Cette problématique est abordée dans le présent numéro.

Auto-traitement de la diarrhée du voyageur: bon usage des antibiotiques

Résumé

Les recommandations les plus récentes du « Groupe d'étude Scientifique de Médecine du Voyage de Belgique » (2016) incitent à un **usage plus restrictif des antibiotiques en cas d'auto-traitement de la diarrhée du voyageur**. Dans les quelques cas où un auto-traitement est indiqué, **l'azithromycine** est toujours l'antibiotique de premier choix. **L'usage de quinolones en cas d'auto-traitement de la diarrhée du voyageur est donc abandonné.**

Les recommandations du « Groupe d'étude Scientifique de Médecine du Voyage de Belgique » (dans lequel est étroitement impliqué l'Institut de Médecine Tropicale (IMT)) 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'incitation à 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 [Folia de mai 2015](#) et l'étude COMBAT néerlandaise publiée en 2016^{1,2}].

Les recommandations sont les suivantes.

- Un **antibiotique pour l'auto-traitement de la diarrhée du voyageur** doit en principe être prescrit **uniquement** 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, aussi 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'usage d'antibiotiques n'est recommandé que lorsqu'il s'agit de **diarrhée accompagnée de symptômes d'alarme**, c'est-à-dire en cas de selles liquides au moins trois fois sur 24 heures **et**, soit de la fièvre > 38,5°C, soit une diarrhée mucopurulente ou sanguinolente, soit de fortes crampes abdominales. Il va de soi que la compensation de la perte hydrique reste prioritaire. **Le lopéramide doit être évité** dans ce type de diarrhée. Si les symptômes ne sont pas améliorés dans les 48 heures, il faut faire appel à une aide médicale (plus rapidement chez les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées).
- 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^{3,4}) 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 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* (non typhi) et *Campylobacter*.
- Dans la diarrhée incommode sans symptômes d'alarme (donc une diarrhée aqueuse fréquente sans fièvre notable), les antibiotiques n'ont **pas** de place. La principale mesure consiste à compenser la perte hydrique. 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 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, Briggs³ et Lareb⁵ 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 (Briggs³, Lareb⁶).

- L'usage **préventif** d'antibiotiques est à déconseiller dans tous les cas.

Informations complémentaires.

- Etre attentif à ce que l'on boit et mange permet de limiter l'ingestion de micro-organismes pathogènes et de

diminuer le risque de diarrhée sévère.

- L'IMT conseille de limiter l'**usage d'IPP**, ou de l'éviter si possible, en cas de voyages dans des régions tropicales. 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](#)].
- L'administration préventive de **probiotiques** n'est pas recommandé en raison de preuves d'efficacité insuffisantes.

Sources générales

Site Web de l'Institut de Médecine Tropicale:

- www.medicinedesvoyages.be > Information pour experts > Consensus médecine de voyage 2016 (terme de recherche: « diarrhea »)
- www.medicinedesvoyages.be > Maladies et vaccinations > Diarrhée du voyageur > Informations générales (ou cliquer [ici](#)).

Sources spécifiques

- 1 Arcilla MS et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing 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)
- 2 International travel and antimicrobial resistance. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55(3):5 (doi:10.1136/dtb.2017.1.0447).
- 3 Briggs GG and Freeman RK. A Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation. 10th edition (version électronique).
- 4 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Macroliden_en
- 5 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Antidiarrhoica
- 6 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC_Antidiarrhoica1

Prophylaxie médicamenteuse de la malaria

Résumé

La décision d'instaurer une prophylaxie médicamenteuse de la malaria et le choix du médicament doivent toujours se faire de manière individuelle pour chaque voyageur. La prophylaxie médicamenteuse est presque toujours nécessaire en Afrique subsaharienne; en Asie et en Amérique latine, le risque de malaria est toutefois très variable et des mesures préventives contre les piqûres de moustiques suffisent dans la plupart des régions.

La prophylaxie médicamenteuse de la malaria 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 attaques ultérieures par *P. vivax* ou *P. ovale*. La décision d'instaurer éventuellement une prophylaxie médicamenteuse et le choix du médicament doivent se faire **de manière individuelle pour chaque voyageur**. La décision dépend de facteurs tels que le pays et la région de destination, la saison, la durée et les conditions du séjour, la possibilité d'obtenir sur place un diagnostic et un traitement fiables de la malaria, ainsi que de facteurs individuels tels que la tolérance aux médicaments. Pour des avis détaillés par pays, voir www.medecinedesvoyages.be > « Votre région ou pays de destination ». La prophylaxie médicamenteuse est presque toujours nécessaire en Afrique subsaharienne ; en Asie et en Amérique latine, le risque de malaria est toutefois très variable et les mesures préventives contre les piqûres de moustiques suffisent dans la plupart des régions, à condition qu'il soit possible d'obtenir sur place un diagnostic et un traitement fiables de la malaria.

Les mesures préventives de la malaria contre les piqûres de moustiques (entre le coucher et le lever du soleil) sont les suivantes : vêtements couvrant les bras et les jambes, moustiquaires, répulsif [en ce qui concerne les répulsifs, voir [Folia de mai 2015](#) et [Folia de mai 2016](#)]. Ces mesures préventives restent importantes, même lorsqu'une prophylaxie médicamenteuse est indiquée.

- Les **médicaments** utilisés pour la prophylaxie médicamenteuse sont les suivants.
 - Pour les **zones impaludées du groupe B** (p.ex. Haïti): chloroquine (plus disponible en Belgique; peut être importée de l'étranger) ou hydroxychloroquine. Pour la zone B, l'IMT propose également l'association atovaquone + proguanil comme alternative. Pour la posologie et la durée du traitement, voir [Tableau 11b. dans le Répertoire](#).
 - Pour les **zones impaludées du groupe C** (majeure partie de l'Afrique, certaines régions d'Asie et d'Amérique latine) : méfloquine, doxycycline ou

l'association atovaquone + proguanil. La méfloquine est de moins en moins utilisée pour la prophylaxie médicamenteuse chez les personnes qui ne l'ont encore jamais utilisée. Pour la posologie et la durée du traitement, voir [Tableau 11b. dans le Répertoire](#).

La méfloquine est de moins en moins utilisée en prophylaxie médicamenteuse, principalement en raison des effets indésirables potentiels (vertiges, effets indésirables psychiques tels qu'anxiété, confusion et hallucinations, mais aussi dans de très rares cas, une psychose, des convulsions et des idées suicidaires) ; des antécédents de troubles neuropsychiatriques constituent une contre-indication. Depuis 2014, il est obligatoire de donner une « carte d'avertissement »¹ à tous les patients qui prennent de la méfloquine. La méfloquine peut toutefois encore être utilisée chez des personnes qui en ont déjà pris sans avoir d'effets indésirables.

Dans les zones fortement endémiques de l'Indochine (les régions frontalières entre la Birmanie et la Thaïlande et la Chine, entre la Thaïlande et le Cambodge, entre le Vietnam et le Cambodge), il convient en outre de tenir compte des pourcentages de résistance à la méfloquine supérieurs à 50%.

- Chez les **femmes enceintes**, les médicaments suivants peuvent être utilisés : chloroquine, hydroxychloroquine, méfloquine, atovaquone + proguanil. La doxycycline peut, pour des raisons impérieuses ou lorsqu'aucune alternative n'est disponible, être utilisée pendant le 1^{er} trimestre, mais elle est contre-indiquée pendant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre. Pour plus de détails concernant la prophylaxie de la malaria chez les femmes qui envisagent une grossesse et les femmes enceintes, voir [Folia de mai 2016](#).
- 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 dans un pays non endémique (déjà après environ six mois). 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 !

Sources générales

Site Web de l'Institut de Médecine Tropicale:

- www.medecinedesvoyages.be > Information pour experts > Consensus médecine de voyage 2016 (terme de recherche: « malaria »).
- www.medecinedesvoyages.be > Maladies et vaccinations > Malaria (paludisme).

Sources spécifiques

¹ 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.fagg-afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/rma/l/lariam

Certificat de vaccination contre la fièvre jaune valable à vie

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 20/09/16]

Résumé

Suite à une décision de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le **certificat de vaccination contre la fièvre jaune est valable à vie** depuis le 11 juillet 2016. Chaque pays peut toutefois décider de recommander une **vaccination de rappel pour certaines personnes**. En **Belgique**, celle-ci est recommandée entre autres pour les femmes enceintes, les enfants en dessous de 9 mois et les personnes immunodéprimées.

Dans les [Folia de décembre 2013](#) nous avons déjà communiqué qu'une vaccination unique contre la fièvre jaune provoque une immunité à vie chez la plupart des personnes, et que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prenait des mesures pour modifier les prescriptions de vaccinations en matière de nécessité de vaccinations de rappel. Suite à une décision de l'OMS, les nouvelles prescriptions de vaccination sont mondialement en vigueur depuis le 11 juillet 2016 : le certificat de vaccination (dans le "petit livre jaune") est à présent valable à vie et non

pendant 10 ans. Les voyageurs qui disposent d'un ancien certificat ne doivent pas en demander un nouveau, et il n'est pas nécessaire de l'adapter. Chaque pays peut toutefois décider de quand même recommander une vaccination de rappel pour certaines personnes chez qui la protection à vie est remise en question. Pour la **Belgique**, les règles suivantes sont d'application.

- Les enfants en dessous de 9 mois, les femmes enceintes ainsi que les personnes qui ont été vaccinées à moins de 28 jours d'intervalle, tant avec le vaccin contre la fièvre jaune qu'avec un autre vaccin vivant (p.ex. vaccin contre la rougeole); chez ces personnes, le certificat de vaccination est valable pendant 1 an, et une vaccination de rappel unique avant un prochain voyage est nécessaire.
- Les personnes immunodéprimées (infectées par le VIH ou due à un traitement médicamenteux) et les personnes présentant un risque de fièvre jaune très élevé (entre autres certaines personnes travaillant dans un laboratoire ou aide-soignants); chez ces dernières, il y a lieu soit de déterminer les anticorps neutralisants, qui doivent être suffisamment élevés, soit de les revacciner après 10 ans.

Sources générales

www.medecinedesvoyages.be > communiqué du 26/10/16
www.who.int/ith > "Q&A on the Extension for life for yellow fever vaccination"

Vaccination contre la poliomyélite

Résumé

Lors d'un voyage vers une région où il existe encore un risque de poliomyélite, une **vaccination de rappel contre la polio** est, en fonction de la destination et de la durée du voyage, **'obligatoire'** ou **'fortement recommandée'**, ou **'à envisager'**.

Dans les fiches de vaccination récemment révisées sur la vaccination contre la poliomyélite chez l'adulte (CSS 9208B) et chez l'enfant et l'adolescent (CSS 9208A), l'attention est attirée sur la vaccination optimale contre la poliomyélite des réfugiés, des demandeurs d'asile et des migrants issus de pays où le virus de la poliomyélite circule toujours ou est endémique, ainsi que des personnes voyageant vers ces pays. C'est en effet important pour prévenir l'importation du virus de la poliomyélite. Pour des informations détaillées sur la vaccination contre la poliomyélite des réfugiés, demandeurs d'asile et migrants, nous renvoyons au communiqué du 13 février 2017 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web. Les recommandations relatives à la vaccination contre la poliomyélite des voyageurs sont également discutées dans ce communiqué « Bon à savoir » et sont reprises ici (mis à jour au 14/04/17).

- Une vaccination de rappel est **obligatoire** ou **fortement recommandée** pour les voyageurs suivants :
 - Obligatoire pour les voyageurs qui séjournent pendant plus de 4 semaines dans un pays où le poliovirus sauvage ou un virus dérivé d'une souche vaccinale circule **et** est exporté (c.-à-d. qu'il ne reste pas à l'intérieur des frontières): Pakistan (situation au 14/04/17).
 - Fortement recommandée pour les voyageurs qui

séjournent pendant plus de 4 semaines dans un pays où le poliovirus sauvage ou un virus dérivé d'une souche vaccinale circule mais n'est pas exporté: Afghanistan, Nigeria, Laos (situation au 14/04/17).

- Cette vaccination de rappel doit être effectuée, même si une vaccination de rappel a déjà été administrée antérieurement.

- Une dose unique du vaccin doit être administrée **entre 4 semaines et 12 mois avant que le voyageur ne quitte à nouveau le pays où la poliomyélite est présente**. Si la dernière vaccination contre la poliomyélite a été administrée plus d'un an avant d'avoir quitté ces pays, une nouvelle vaccination de rappel doit être administrée.

- Les informations les plus actualisées se trouvent sur www.polioeradication.org (Choisir: Polio today > Public Health Emergency Status) ou sur www.medecinedesvoyages.be (dernière info dans le communiqué du 14/04/17: <http://www.reisgeneeskunde.be/itg/GeneralSite/Default.aspx?WPID=691&MIID=637&IID=365&L=F>)

- Une vaccination de rappel doit être **envisagée** lors de voyages vers une région endémique. Selon les recommandations de consensus belges concernant les "conseils de voyages", il s'agit de tous les voyageurs qui partent en Afrique ou en Asie (attention: pour les voyages de plus de 4 semaines vers le Pakistan, l'Afghanistan, le Nigeria et le Laos: voir ci-dessus).

- Une dose unique supplémentaire, au moins 10 ans après la dernière dose (à partir de l'âge de 16 ans) suffit. Le but de cette vaccination de rappel n'est pas tant d'empêcher de contracter soi-même la poliomyélite, mais surtout de prévenir le portage par lequel la personne pourrait continuer à propager le virus dans des pays où la couverture vaccinale est peu élevée.

- Le vaccin contre la poliomyélite seule (Imovax Polio®) ou un des vaccins combinés (Revaxis®, BoostrixPolio®) peut être utilisé.



Flash

Aripiprazole et comportement compulsif

Les **comportements compulsifs** (p. ex. jeux pathologiques, hypersexualité, boulimie) sont des effets indésirables connus des agonistes dopaminergiques [voir [Folia de septembre 2007](#)]. La *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a émis récemment un avertissement concernant la survenue possible de troubles compulsifs avec l'**aripiprazole** (Abilify® et génériques), un antipsychotique atypique exerçant un effet agoniste partiel

sur les récepteurs dopaminergiques. Les jeux pathologiques figurent déjà parmi les effets indésirables dans le RCP de l'aripiprazole. Bien que les comportements compulsifs chez les patients traités par l'aripiprazole soient rares, il convient d'y penser en cas d'aggravation ou d'apparition de troubles compulsifs.

[www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm498662.htm]

Les contraceptifs hormonaux augmentent-ils le risque de dépression ?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 13/10/16]

Résumé

Les médias attirent l'attention sur un risque possible de dépression chez les femmes sous contraception hormonale. L'étude à l'origine de cette médiatisation est une étude observationnelle dont les résultats indiquent un risque accru de dépression surtout chez les adolescentes et pendant les six premiers mois de traitement. Bien que les résultats d'une telle étude observationnelle ne permettent pas de conclure à l'existence d'un lien de causalité, ils s'ajoutent aux suspicions qui existent déjà à ce sujet et incitent à la vigilance, surtout chez les adolescentes à risque de dépression.

Le risque de tendances dépressives avec les contraceptifs oraux n'est pas nouveau ; il serait dû essentiellement à la composante progestative des associations estroprogestatives. Une étude de cohorte prospective récente s'est penchée sur le lien possible entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et la survenue d'une dépression^{1,2}. Les femmes avec des antécédents de dépression ou d'autres troubles psychiatriques majeurs étaient exclues de l'étude. Les résultats de cette étude montrent une augmentation statistiquement significative

de l'utilisation d'un antidépresseur ou du diagnostic de dépression dans un hôpital psychiatrique, chez les femmes sous contraceptif hormonal, comparé aux femmes qui n'en prennent pas. Le risque relatif (RR) pour les associations estroprogestatives était: 1,23; pour la minipilule: 1,34; pour le DIU au lévonorgestrel: 1,4; pour l'anneau vaginal: 1,6; pour les patches: 2,0; pour l'implant: 2,1; pour la piqûre contraceptive: 2,7. Ce risque était d'autant plus élevé chez les jeunes femmes âgées de 15 à 19 ans [RR pour les associations estroprogestatives: 1,8; pour la minipilule: 2,2; les risques relatifs n'étaient pas mentionnés pour les autres préparations] et ce durant les six premiers mois de traitement. Les résultats de cette étude ne permettent pas de savoir si ce risque de dépression est plus élevé avec certains progestatifs.

Vu les limites d'une telle étude observationnelle, ces résultats ne permettent pas d'apporter la preuve d'un lien de causalité, mais ils s'ajoutent aux suspicions qui existent déjà à ce sujet et incitent à la vigilance, notamment chez les adolescentes à risque de dépression (p.ex. avec des antécédents de dépression ou de troubles psychiatriques).

Sources spécifiques

¹ Skovlund CW et al. Association of Hormonal Contraception With Depression. JAMA Psychiatry. (doi: [10.1001/jamapsychiatry.2016.2387](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387))

² Cebam, Gezondheid en Wetenschap. <http://www.gezondheidwetenschap.be/gezondheidsnieuws-onder-de-loep/maakt-de-pil-depressief>

Epilepsie et usage de médicaments

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 21/02/17]

A l'occasion de la Journée internationale de l'Epilepsie le 13 février 2017, les Mutualités Libres ont attiré l'attention sur la consommation importante de médicaments par les patients épileptiques et les risques que cela comporte (<http://www.mloz.be/fr/art/les-épileptiques-prennent-12-médicaments-différents-par>).

Il ressort entre autres que la plupart des patients traités par des épileptiques sont atteints d'autres maladies chroniques que l'épilepsie, et qu'outre les antiépileptiques, ils prennent en moyenne 12 médicaments différents par an (entre autres des antibiotiques, des analgésiques, des antihypertenseurs, des antidépresseurs...). Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que la prévalence de l'épilepsie est deux fois plus élevée chez les personnes de plus de 65 ans, une population à risque élevé de comorbidités, et par le fait que les antiépileptiques sont aussi utilisés dans d'autres indications que l'épilepsie, p. ex. dans les douleurs neuropathiques, la migraine ou les

troubles bipolaires. Vu que les antiépileptiques sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite et qu'ils présentent un risque élevé d'effets indésirables et d'interactions, il est donc important de réévaluer régulièrement le schéma thérapeutique du patient.

Cette étude révèle aussi que l'acide valproïque est l'antiépileptique le plus fréquemment utilisé. L'acide valproïque représente un bon choix initial chez la plupart des patients, mais il est cependant préoccupant de constater que ce médicament est encore parfois utilisé chez des femmes en âge de procréer malgré le risque avéré de tératogénicité. L'acide valproïque, plus que d'autres antiépileptiques, augmente le risque de malformations congénitales et de troubles du comportement chez l'enfant exposé in utero. Chez les femmes en âge de procréer ayant un désir de grossesse, il est conseillé d'éviter si possible l'acide valproïque ainsi que l'utilisation d'associations d'antiépileptiques pendant la grossesse. En ce qui concerne le risque tératogène avec les antiépileptiques, voir [Folia de mars 2015](#).

Informations récentes avril 2017



Nouvelles spécialités:

- sélexipag
- ixékizumab
- daclizumab
- migalastat

▼: 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").



Nouvelles spécialités

sélexipag

Le sélexipag (**Uptravi**®▼; chapitre 1.13.) est un agoniste sélectif des récepteurs de la prostacycline (IP) qui a pour indication le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il est utilisé par voie orale, en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline et/ou un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5. Le sélexipag est contre-indiqué en présence d'autres affections cardio-vasculaires. Ses principaux effets indésirables consistent en des céphalées, des troubles gastro-intestinaux et des bouffées de chaleur. Dans une étude contrôlée par placebo, le sélexipag a entraîné une diminution du risque de progression de la maladie et des hospitalisations, mais sans effet démontré sur la mortalité. On ne dispose pas d'études comparatives avec les autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il s'agit d'un médicament à usage hospitalier dont le coût est d'environ € 3.500 pour un mois de traitement.¹

ixékizumab

L'ixékizumab (**Taltz**®▼; chapitre 12.3.2.21.) est un anticorps monoclonal (contre l'interleukine 17A) qui a pour indication le traitement des formes modérées à sévères du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire). Contrairement au sécukinumab (**Cosentyx**®, chapitre 12.3.2.14.), l'ixékizumab n'est pas indiqué dans l'arthrite psoriasique. Les principaux effets indésirables de l'ixékizumab consistent en des réactions au site d'injection, de l'urticaire et une sensibilité accrue aux infections. Comme avec tous les immunosuppresseurs, un risque accru d'affection maligne

ne peut être exclu. Dans les études cliniques, l'ixékizumab est apparu rapidement efficace. Cependant, vu l'expérience encore très limitée et les incertitudes quant à son innocuité à long terme, un tel traitement ne sera envisagé que dans les cas graves de psoriasis en plaques en cas de réponse insuffisante ou de contre-indication aux autres traitements systémiques tels que la PUVA-thérapie, le méthotrexate, la ciclosporine ou les inhibiteurs du TNF. Le coût est d'environ € 1.050 par injection (2 injections par mois pendant les 3 premiers mois, puis une injection par mois).²

daclizumab

Le daclizumab (**Zinbryta**®▼, chapitre 12.3.2.22.) est un anticorps monoclonal (contre l'interleukine 2) qui est utilisé en injection sous-cutanée dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP) avec poussées. Ses principaux effets indésirables consistent en une hépatotoxicité, des réactions cutanées et une sensibilité accrue aux infections. Comme avec tous les immunosuppresseurs, un risque accru d'affection maligne ne peut être exclu. Dans les études cliniques, le daclizumab est apparu plus efficace que l'interféron β -1a en prévention des exacerbations. On ne dispose pas de données comparatives par rapport aux autres immunosuppresseurs utilisés dans la SEP (voir chapitre 10.14.). Vu l'expérience encore très limitée et les incertitudes notamment quant à son innocuité à long terme, la place du daclizumab dans la prise en charge de la SEP n'est pas encore claire. Il s'agit d'un médicament à usage hospitalier dont le coût est d'environ € 1.760 pour un mois de traitement.^{3,4,5}

migalastat

Le migalastat (**Galafold**®▼; chapitre 20.3.) est un médicament orphelin à usage oral pour le traitement de la maladie de Fabry (déficit en alpha-galactosidase A), une maladie congénitale liée au chromosome X. Il s'agit d'un médicament à usage hospitalier dont le coût est d'environ € 17.800 pour un mois de traitement.

Sources spécifiques

- 1 Selexipag (Uptravi) pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire. La Lettre Médicale 2016 ; 39 :153-155
- 2 Ixékizumab (Taltz)- un deuxième inhibiteur de l'IL-17A pour traiter le psoriasis. La Lettre Médicale 2016 ; 40 : 21-22
- 3 Daclizumab (Zynbryta) dans le traitement de la sclérose en plaques. La Lettre Médicale 2016 ;40 :79-81
- 4 Daclizumab bij multiple sclerose ; een nieuwe indicatie voor een al bestaand middel. Pharma Selecta 2016; 32:82-84
- 5 Daclizumab for MS.DTB 2017;55:18-20

Diarrhées d'origine médicamenteuse

Lors de la survenue d'une diarrhée chez un patient traité par des médicaments, il faut, à côté des nombreuses autres causes possibles de diarrhée (entre autres infection, troubles de la résorption), envisager une cause médicamenteuse. En cas de diarrhée aiguë, le risque de déshydratation doit être évalué, surtout s'il s'agit d'une personne à risque (nourrisson, patient âgé ou immunodéprimé), ainsi qu'en cas de prise de diurétiques, de sartans, d'IECA, ou d'AINS (vu le risque accru d'insuffisance rénale en cas de déshydratation). En cas de suspicion d'une cause médicamenteuse, la décision d'adapter le traitement (diminuer la dose, arrêter le médicament suspect) dépendra de la gravité de la diarrhée, du risque de déshydratation, de l'indication du médicament en question et des alternatives disponibles. Pour la prévention et le traitement de la déshydratation, nous référons au [chapitre 3.6. du Répertoire](#).

La Revue Prescrire a récemment fait le point sur les médicaments les plus fréquemment à l'origine de diarrhées. Les médicaments qui peuvent provoquer une diarrhée sont très nombreux et le but n'est pas de donner dans cet article une liste exhaustive. Les points suivants nous semblent importants.

- Une diarrhée consécutive à la prolifération de *Clostridium difficile* et pouvant mener à une colite pseudomembraneuse est souvent causée par des **antibiotiques**, surtout par la **clindamycine**, les **pénicillines**, les **céphalosporines** et les **quinolones**. Les **inhibiteurs de la pompe à protons** et les **antagonistes H₂** sont, en raison de leur effet sur le pH gastrique, aussi associés à la prolifération du *Clostridium difficile* et à la diarrhée qui y est associée ; la prudence est de rigueur chez les patients présentant déjà des facteurs de risque pour une infection à *C. difficile* (hospitalisation prolongée, antibiothérapie, âge avancé...) [[Folia de novembre 2016](#)]¹. Pour la prise en charge de la diarrhée à *Clostridium difficile*, nous référons aux [Folia de février 2016](#).

- Les **antitumoraux** peuvent provoquer de la diarrhée par atteinte de la muqueuse gastro-intestinale; ils peuvent en outre, par leur effet immunosuppresseur, favoriser une diarrhée infectieuse (entre autres à *Clostridium difficile*).
- Pour la **colchicine**, la **digoxine** et le **lithium**, trois médicaments ayant une marge thérapeutique-toxique étroite, et pour le **fer**, la diarrhée est un des symptômes d'intoxication (pour le fer, souvent diarrhée sanguinolente). Ces intoxications sont également liées à d'autres problèmes mettant parfois la vie en danger et nécessitant une prise en charge adéquate immédiate.
- L'**olmésartan** peut provoquer une entéropathie avec diarrhée sévère et perte de poids ; rien n'indique que les autres sartans puissent provoquer cette entéropathie sévère [voir [Folia de février 2014](#)].
- La **ticlopidine** provoque souvent de la diarrhée, généralement au cours des premiers mois du traitement ; elle disparaît après 1 à 2 semaines, malgré la poursuite du traitement. Une diarrhée chronique avec perte de poids a été rapportée et une colite lymphocytaire peut rarement survenir [voir [Folia de février 1999](#)]. La diarrhée est aussi fréquente avec le **clopidogrel**, et une colite lymphocytaire a été rapportée².
- L'**isotrétinoïne** peut porter atteinte à la muqueuse gastro-intestinale, avec survenue de diarrhée sanguinolente, de colite et d'iléite. Chez les patients avec des antécédents ou souffrant d'une affection inflammatoire de l'intestin, une aggravation de l'affection a été rapportée.

Sources générales

Diarrhées d'origine médicamenteuse. *La Revue Prescrire* 2016;36:748-55

Sources spécifiques

¹ Inhibiteurs de la pompe à protons: infections à *Clostridium difficile*. *La Revue Prescrire* 2013;33:432-4

² RCP Plavix®

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique (*Belgisch Centrum voor Farmacotheapeutische 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),
G. De Loof (Domus Medica) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Toutes les informations et colophon intégral:

www.cbip.be

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.