Folia Pharmacotherapeutica mai 2019

Voyages et Médicaments

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!
 - 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:

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:

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 1^{ère} et la 2^{ème} dose du vaccin monovalent**, il est précisé que la protection persiste après la 1^{ère} dose, même si plusieurs années s'écoulent entre la 1^{ère} et la 2^{ème} dose, du moins chez les personnes immunocompétentes. La 2^{ème} dose est administrée pour obtenir une protection 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.
- **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, hypoglycémisants), 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

solaires élevés 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 hypoglycémifiants;
 - les tétracyclines (la doxycycline 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; vemurafenib; vinblastine.
- Un certain nombre de médicaments sont utilisés à des fins thérapeutiques en raison de leur effet photosensibilisant: psoralènes; vertéporfine; acide 5-aminolévulinique 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:

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.

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.
- 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").
 - 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'altitude³ 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:

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
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.