

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Mai 2015
Volume 42
Numéro 5

Maladie de Lyme: mise à jour
> **p. 37**

Voyages et médicaments

- Bon usage des répulsifs
> **p. 42**
- Diarrhée du voyageur
> **p. 44**

Informations récentes avril 2015:
albiglutide, népafénac, ulipristal
> **p. 45**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Il existe ces derniers temps une polémique à propos de l'existence éventuelle d'une certaine forme chronique de la maladie de Lyme et de ce que cela pourrait impliquer. Cette polémique est parfois présentée par les médias de manière peu scientifique, à l'appui de témoignages faisant sensation. Ce numéro des Folia propose, sur base d'une recommandation récente belge (BAPCOC), une synthèse basée sur des données scientifiques concernant les tableaux cliniques de la maladie de Lyme en Belgique, et la façon de la prévenir et de la traiter. Cet article aborde parfois aussi de manière quelque peu approfondie des aspects qui sortent peut-être du cadre pharmacothérapeutique, mais qui nous paraissent utiles pour permettre au lecteur d'avoir une vision suffisamment large et de faire la part des choses entre les affirmations pseudo-scientifiques et réellement scientifiques.

A l'approche de la saison des voyages, parfois dans des contrées lointaines, il nous paraît utile d'actualiser l'information à propos des répulsifs et de la diarrhée du voyageur. Ce numéro des Folia a pour objectif d'apporter au lecteur le support nécessaire pour pouvoir conseiller correctement les voyageurs.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)
CBIP
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

CBIP
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:

specialites@cbip.be (à propos des spécialités
reprises dans le Répertoire Commenté des
Médicaments)

administration@cbip.be (à propos des change-
ments d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du
Répertoire; les changements d'adresse postale se
font automatiquement par la Banque Carrefour de la
Sécurité Sociale)

informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

COMITÉ DE RÉDACTION

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert (Université Gent), D. Boudry, W. Buylaert
(Université Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux,
G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge).

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

Éditeur responsable:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du Comité de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

MALADIE DE LYME: MISE À JOUR

La Commission belge de coordination de la politique antibiotique (BAPCOC), en concertation avec la Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique, a publié récemment un document sur la maladie de Lyme (syn. borréliose de Lyme ou simplement borréliose), reposant sur les données scientifiques les plus récentes. 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; une prophylaxie antibiotique n'est utile que dans des cas exceptionnels. En cas de manifestations cliniques de la maladie de Lyme, un traitement antibiotique est toujours indiqué, mais 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 cébrospinal (concernant la neuroborréliose) sont déterminantes.

La directive de BAPCOC sur la maladie de Lyme (syn. borréliose de Lyme ou simplement borréliose)¹ a été rédigée suite à une controverse concernant "la maladie de Lyme chronique", un concept qui n'est pas clairement défini, et qui est parfois pris 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.

1. Transmission et épidémiologie

Borrelia burgdorferi, le spirochète responsable de la maladie de Lyme, est transmis à l'homme par une morsure de tique infectée. La surveillance sérologique et clinique montre que le nombre de cas de maladie de Lyme est resté assez stable ces 10 dernières années. Pour plus de détails: voir l'article intégral sur notre site Web.

2. Prévention et prophylaxie médicamenteuse

- Lors d'activités extérieures, plus particulièrement pendant la période à risque, le

meilleur moyen de prévenir les morsures de tiques est de porter des vêtements couvrants (pantalon, chaussettes, longues manches, ...) et d'appliquer toutes les 2 à 3 heures un répulsif de type DEET 20-50 % sur la peau exposée, en évitant le visage et les mains. Chez les femmes enceintes et les enfants, la concentration maximale est de 30 %, et il est préférable de rincer le DEET lorsqu'une protection n'est plus requise. Pour les professions à risque, on recommande d'appliquer de la perméthrine sur les vêtements de travail. Après une activité extérieure, il convient de procéder à une inspection afin de vérifier la présence de tiques sur le corps et de les retirer dès que possible par une technique adéquate (pince, crochet ou lasso à tiques; ne pas utiliser d'éther ou de pince à épiler).

- Après une morsure de tique survenue en Belgique, il n'est pas recommandé d'administrer une prophylaxie antibiotique. Bien que l'administration d'une dose unique de 200 mg de doxycycline dans les 72 heures après la morsure de tique diminue le risque de manifestations cliniques (de 3,2 à 0,4 %),

1 La directive est disponible sur le site Web du BAPCOC (www.health.belgium.be/antibiotics) sous les rubriques "Pratique ambulatoire" et "Médecine hospitalière".

ce bénéfique n'est observé qu'en présence des trois conditions suivantes réunies: (1) si le taux d'infestation des tiques par *Borrelia spp.* dépasse 20 %; en Belgique, en moyenne 12 % seulement des tiques sont infectées par *Borrelia spp.* (écarts 2,8% à 21,6%), (2) si la tique n'est enlevée qu'après 24 heures ou plus tardivement et (3) si la tique est au stade de nymphe.

- Il est par contre recommandé, en cas de morsure de tique documentée ou suspectée, d'assurer un suivi clinique pendant 30 jours, afin de s'assurer de l'absence de développement de manifestations cliniques de la maladie de Lyme. Après une morsure de tique, un suivi sérologique ne se justifie pas en l'absence de symptômes de la maladie de Lyme.

3. Tableau clinique, diagnostic et traitement

- Plus de la moitié des patients présentant des symptômes cliniques de la maladie de Lyme ne se rappellent pas avoir été mordu par une tique. Il conviendra donc de tenir compte, lors du diagnostic, de la probabilité d'une morsure de tique (activités extérieures, régions visitées, ...).

- Un grand nombre de patients ayant été exposés à *Borrelia* ne développeront jamais de symptômes cliniques, mais produiront toutefois des anticorps spécifiques (IgG). Dans certaines catégories de personnes (forestiers, travail ou loisirs dans la nature, ...), cela peut concerner jusqu'à 50 % des personnes. Une sérologie positive sans symptômes caractéristiques n'indique donc pas une infection active.

- La sérologie peut rester positive pendant des années, même en cas de traitement antibiotique. Il n'y a pas de relation claire entre la diminution du taux d'anticorps après un traitement chez un patient en particulier et

l'efficacité clinique du traitement; il n'est donc pas justifié de suivre le taux d'anticorps.

- Le contexte clinique et épidémiologique est essentiel pour le diagnostic des formes précoces de la maladie de Lyme. Pour les formes plus tardives, la sérologie a aussi une place importante.

- Pour confirmer une neuroborréliose, une synthèse intrathécale d'anticorps doit être prouvée, ce qui nécessite une ponction lombaire.

- Les anticorps IgG n'ont pas d'effet protecteur et ne permettent donc pas d'éviter une nouvelle infection.

- Toutes les manifestations cliniques de la maladie de Lyme doivent être traitées de manière ciblée par des antibiotiques. Pour *Borrelia spp.*, aucune résistance aux antibiotiques n'a été rapportée à ce jour. Si une antibiothérapie correcte n'aboutit pas à une guérison (complète), il convient de revoir le diagnostic. Il n'est pas recommandé de prolonger la durée du traitement ni de combiner des antibiotiques, l'efficacité de telles mesures n'ayant pas été prouvée.

3.1. Réactions à une morsure de tique

Comme toute piqûre d'insecte, une morsure de tique peut donner lieu dans les 2 jours à une réaction érythémateuse locale, généralement prurigineuse: ce n'est pas un symptôme de la maladie de Lyme. Une surinfection bactérienne de la lésion peut survenir.

3.2. Maladie de Lyme localisée précoce

Le diagnostic des formes localisées précoces de la maladie de Lyme repose sur le tableau clinique et l'épidémiologie. Une sérologie n'est pas indiquée étant donné que celle-ci sera encore souvent négative à ce stade de la maladie. Le traitement des formes localisées précoces de la maladie de Lyme est résumé dans le Tableau 1.

3.2.1. Erythème migrant

Dans nos régions, l'érythème migrant constitue la forme la plus fréquente de la maladie de Lyme (77 à 85 % des cas de maladie de Lyme avec des signes cliniques). Cette lésion cutanée érythémateuse, avec ou sans éclaircissement central, apparaît dans les 3 à 30 jours (habituellement 7 à 14 jours) après la morsure de tique et s'étend de 5 cm à parfois plus de 30 cm de diamètre. La lésion cutanée se situe souvent dans un pli cutané (creux axillaire, creux poplité, pli de l'aîne, périnée), sur le dos ou sur les fesses, et chez les enfants surtout aussi au niveau de la tête (nuque, cuir chevelu, derrière l'oreille). La lésion est souvent asymptomatique, mais elle s'accompagne parfois d'une douleur locale, d'une sensation de brûlure ou de démangeaisons. Dans 10 à 30 % des cas, des symptômes généraux apparaissent également (douleur musculaire, douleur articulaire, légère fièvre, fatigue, adénopathie). Même sans traitement,

les lésions disparaissent généralement au cours du premier mois, mais un traitement antibiotique permet d'accélérer la guérison, et s'avère nécessaire en prévention d'une forme disséminée.

3.2.2. Lymphocytome borrélien

Il s'agit d'une lésion bénigne et rare (1 à 3 % des cas de maladie de Lyme avec des signes cliniques) qui apparaît, généralement un à six mois après la morsure de tique, sous forme d'un nodule bleu-rouge de 1 à 5 cm de diamètre sans autres symptômes locaux. Les enfants sont le plus souvent atteints, surtout au niveau du pavillon de l'oreille, mais cette lésion se rencontre également chez l'adulte au niveau du mamelon ou du scrotum. La lésion peut disparaître spontanément en quelques mois. Une antibiothérapie permet d'accélérer la guérison, avec généralement disparition de la lésion au cours du premier mois.

Tableau 1. Traitement des formes localisées précoces de la maladie de Lyme

Antibiotique	Posologie adulte	Posologie enfant	Durée de traitement
1 ^{er} choix: Doxycycline ¹	100 mg 2 x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	10 jours ²
2 ^e choix: Amoxicilline	500 mg 3 x/j	50 mg/kg/j en 3 prises (max. 500 mg/prise)	14 jours ³
3 ^e choix: Céfuroxime axétil	500 mg 2 x/j	30 mg/kg/j en 2 prises (max. 500 mg/prise)	14 jours ³
4 ^e choix: Macrolides ⁴	Azithromycine ⁵ 1 g le premier jour, suivi de 500 mg/j pendant 4 jours, ou 500 mg/j pendant 7 jours Clarithromycine 500 mg 2 x/j	20 mg/kg en 1 prise le premier jour, suivi de 10 mg/kg/j en 1 prise pendant 4 jours 15 mg/kg/j en 2 prises	5 ou 7 jours 14 jours ³

- 1 Contre-indiquée en cas de grossesse et chez les enfants âgés de moins de 8 ans.
- 2 Dans les études, il n'y a pas de différence entre 10 et 14 jours de traitement par la doxycycline.
- 3 Certains experts préconisent jusqu'à 21 jours en présence de multiples érythèmes migrants, mais il n'y a pas d'études établissant la supériorité par rapport à 14 jours.
- 4 Certaines études révèlent une efficacité équivalente, mais d'autres pas.
- 5 Il existe deux schémas pour l'azithromycine, ceux-ci n'ont pas fait l'objet d'études cliniques comparatives.

3.3. Maladie de Lyme disséminée précoce

Ces manifestations apparaissent quelques semaines à quelques mois après la morsure de tique. Elles peuvent apparaître sans qu'il n'y ait eu d'érythème migrant au préalable. Elles surviennent suite à la propagation par voie hématogène du spirochète pouvant ainsi atteindre la peau, le système nerveux, les articulations, le cœur et exceptionnellement d'autres organes (yeux, foie, ...). Le traitement de l'érythème migrant multiple et de la neuroborréliose précoce est résumé dans le Tableau 2.

3.3.1. Erythème migrant multiple

Il s'agit de lésions secondaires généralement moins importantes que la lésion au niveau de la morsure, et qui apparaissent quelque jours à quelques semaines après la morsure de tique. Les lésions apparaissent, évoluent et disparaissent spontanément sur une courte période. Elles sont souvent accompagnées de symptômes généraux (douleur musculaire, douleur articulaire, légère fièvre, fatigue, adénopathie). Selon les sources, 4 à 20 % des cas d'érythème migrant sont multiples.

3.3.2. Neuroborréliose précoce

- Dans nos régions, une neuroborréliose précoce se manifeste dans 3 à 15 % des cas de maladie de Lyme avec des signes cliniques. La neuroborréliose précoce apparaît quelques semaines (ou mois) après la morsure de tique et peut donc apparaître au même moment que l'érythème migrant. Plusieurs manifestations sont possibles.

- Chez l'enfant, la parésie faciale, parfois bilatérale, est la forme la plus fréquente (au moins 50 % des formes neurologiques). Une atteinte d'autres nerfs crâniens asso-

ciée à une méningite lymphocytaire survient moins fréquemment (un quart des cas des formes neurologiques chez l'enfant), et s'accompagne souvent d'un syndrome méningé peu prononcé (céphalées).

- Chez l'adulte, il s'agit le plus souvent d'une méningo-radiculite qui se caractérise par une douleur radiculaire (plus de 75 % des patients ayant présenté une neuroborréliose précoce) et/ou une parésie (environ 60 %). La douleur peut persister pendant quelques semaines et répond mal au traitement par AINS. La parésie peut atteindre les nerfs crâniens, avec parésie faciale; une parésie de la paroi abdominale ou des membres inférieurs est possible. Des céphalées sont fréquentes en cas de neuroborréliose (> 40 %), mais des céphalées prononcées sans douleur radiculaire ou parésie sont rares chez l'adulte.

- En cas de sérologie positive ou de sérologie négative avec une forte suspicion de neuroborréliose, il est indiqué d'effectuer une ponction lombaire et de contrôler une éventuelle synthèse intrathécale d'anticorps.

- Un traitement antibiotique n'a que peu d'impact sur l'évolution d'une parésie faciale, mais la plupart des études montrent toutefois pour les autres manifestations une amélioration significative en quelques semaines à quelques mois grâce à l'antibiothérapie. La récupération est presque toujours complète, mais 5 à 10% des patients correctement traités présentent néanmoins des séquelles.

- Des études scandinaves récentes ont montré que la doxycycline semble aussi efficace que la ceftriaxone dans le traitement de la neuroborréliose précoce. Le nombre de patients sévèrement atteints (encéphalite, encéphalomyélite) étant peu élevé dans ces études, certains experts optent quand même pour la ceftriaxone en cas de formes sévères, dans l'attente de données plus fiables.

Tableau 2. Traitement de l'érythème migrant multiple et de la neuroborréliose précoce

Antibiotique	Posologie adulte	Posologie enfant	Durée de traitement
Doxycycline ¹	100 mg 2 x/j	4-8 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	14 jours ²
Ceftriaxone	2 g 1 x/j	100 mg/kg/j en 1 prise (max. 2 g)	14 jours ²

1 Contre-indiquée en cas de grossesse et chez les enfants âgés de moins de 8 ans.

2 Certains experts préconisent jusqu'à 21 jours en présence de multiples érythèmes migrants, mais il n'y a pas d'études établissant la supériorité par rapport à 14 jours.

3.3.3. Cardite

La cardite est rare (1-5 % des manifestations cliniques). Pour plus de détails: voir l'article sur notre site Web.

3.4. Maladie de Lyme disséminée tardive

3.4.1. Arthrite de Lyme

- L'arthrite peut se manifester quelques mois à quelques années après la morsure de tique. Il s'agit d'une synovite avec douleur modérée et gonflement de l'articulation, le plus souvent au niveau du genou.

- La sérologie est positive. L'analyse du liquide synovial après ponction articulaire (utile pour le diagnostic différentiel) montre en moyenne 25.000 (500-100.000) globules blancs/mm³ avec une prépondérance de neutrophiles.

- Sans traitement, l'arthrite peut persister pendant plusieurs mois voire plusieurs années. Avec un traitement, la réponse est généralement complète, mais ne se manifeste parfois qu'après quelques mois. La doxycycline ou l'amoxicilline est le premier choix. En cas de réponse incomplète, on peut opter soit pour la ceftriaxone, soit pour une deuxième cure orale d'antibiotiques pendant 28 jours. Un nombre limité de patients (< 10 %) sont confrontés à une synovite inflammatoire persistante (qui survient surtout dans les formes américaines). Un traitement par des AINS ou des corticostéroïdes intra-articulaires peut être envisagé. Le traitement de l'arthrite de Lyme est résumé dans le Tableau 3.

Tableau 3. Traitement de l'arthrite de Lyme

Antibiotique	Posologie adulte	Posologie enfant	Durée de traitement
Doxycycline ¹	100 mg 2 x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	28 jours
Amoxicilline	500 mg 3 x/j	50 mg/kg/j en 3 prises (max. 500 mg/prise)	28 jours
Ceftriaxone	2 g 1 x/j	100 mg/kg/j en 1 prise (max. 2 g)	14 à 28 jours

1 Contre-indiquée en cas de grossesse et chez les enfants âgés de moins de 8 ans.

3.4.2. Acrodermatite chronique atrophiante ou maladie de Pick-Herxheimer

Cette affection touche surtout les femmes et est peu fréquente (< 5% des cas de maladie de Lyme avec des signes cliniques). Pour plus de détails: voir l'article sur notre site Web.

3.4.3. Neuroborréliose tardive

Il s'agit d'une manifestation rare (< 5 % des formes neurologiques). Pour plus de détails: voir l'article sur notre site Web.

3.4.4. Maladie de Lyme chronique et syndrome post-Lyme

- Le concept de « maladie de Lyme chronique » n'est pas clairement défini et il est

préférable de ne pas utiliser ce terme vu qu'il n'a pas été prouvé que l'infection peut résister à une antibiothérapie correcte.

- Certains patients présentent toutefois encore des symptômes après le traitement. Il peut s'agir de séquelles de l'infection, mais dans la plupart des cas il s'agit de symptômes aspécifiques tels fatigue, douleurs musculo-squelettiques, problèmes de concentration, céphalées et troubles de la mémoire.

- Le concept de « syndrome post-Lyme » est utilisé chez des patients qui présentent de tels symptômes depuis au moins six mois après un diagnostic initial correct et un traitement adéquat. Ce terme doit être utilisé avec prudence vu que ce concept

fait également l'objet de controverses. De plus, il n'est pas prouvé que ces symptômes aspécifiques surviennent plus fréquemment chez ces patients par rapport à la population générale. On ne connaît actuellement pas le mécanisme physiopathologique pouvant expliquer ce concept. Différentes hypothèses ont été avancées (processus auto-immun, perturbation des cytokines, résistance amoindrie, ...), sans conclusions claires à ce jour. En aucun cas, il n'a été prouvé qu'une antibiothérapie prolongée ou répétée pourrait être utile. Celle-ci exposerait le patient inutilement à une toxicité potentielle, à des effets indésirables et au développement de bactéries résistantes.

VOYAGES ET MÉDICAMENTS: BON USAGE DES RÉPULSIFS

L'application d'un répulsif sur la peau constitue une mesure de prévention importante contre certaines maladies tropicales causées par des virus, des parasites et, dans une moindre mesure, des bactéries, qui sont transmis par des moustiques, des tiques ou des mouches des sables. Le DEET 20-50 %, le PMD 30 % et l'icaridine 20-50% sont des options bien étayées; l'IR3535 20% est une autre possibilité mais la durée d'action de l'IR3535 contre les moustiques *Anopheles* est trop courte pour en recommander l'usage en prévention de la malaria.

Certaines maladies tropicales causées par des virus, des parasites ou des bactéries sont transmises par des 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. Ce texte traite du bon usage des répulsifs, et se base sur un article paru dans *The BMJ* ainsi que sur les recommandations belges à ce sujet (Institut de Médecine Tropicale et Groupe d'Etude Scientifique de la Médecine des Voyages)¹. L'usage de répulsifs ne change en rien la nécessité de recourir à d'autres mesures de prévention importantes telles que la prophylaxie médicamenteuse de la malaria. Le principe actif et le dosage (concentration exprimée en %) sont déterminants en

1 *Le BMJ* 2015;350:h99 (doi:10.1136/bmj.h99); site Web de l'Institut de Médecine Tropicale www.itg.be > Médecine des voyages > "Maladies et vaccinations" et "Informations pour experts" (entre autres documents du Groupe d'Etude Scientifique de la Médecine des Voyages)

ce qui concerne l'efficacité et la durée de protection d'un répulsif.

- Pour le DEET (20-50 %; chez les enfants et les femmes enceintes: 20-30%), le PMD (30 %) et l'icaridine (20-50 %) 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 et chikungunya), *Anopheles* (vecteur de la malaria) et *Culex* (vecteur de l'encéphalite japonaise et virus West Nile).

- L'IR3535 (20 %) a été moins largement étudié que les autres répulsifs; il protège contre les moustiques du genre *Aedes* et *Culex*, mais la durée de protection contre les moustiques *Anopheles* est trop courte pour en recommander l'usage dans des régions où la malaria est endémique.

- 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); ils ne protègent pas suffisamment contre les mouches tsé-tsé (vecteur de la maladie du sommeil).

Le tableau repris dans l'article sur notre site Web 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 moins longue 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 (PMD, icaridine et IR3535) sont également considérés comme sûrs lorsqu'ils sont correctement utilisés, mais ils ont été moins étudiés.

- Le moment optimal pour appliquer le répulsif 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).

- Par prudence, l'application chez les enfants et les femmes enceintes se limitera si possible à une seule application par jour (avec une préférence pour le DEET à une concentration max. de 20-30% chez les enfants et les femmes enceintes, voir le tableau sur notre site Web). Dans les régions où une protection s'avère nécessaire tant le jour que le soir ou la nuit, il est donc primordial de recourir à d'autres mesures insectifuges (p.ex. moustiquaire).

- Des études suggèrent que le DEET diminue l'efficacité de la crème solaire, mais que les crèmes solaires n'ont par contre pas d'impact négatif sur l'efficacité du DEET. Il est dès lors conseillé d'utiliser une crème

soilaire avec un indice de protection plus élevé, d'appliquer le répulsif après la crème soilaire et de prévoir en outre des mesures de protection supplémentaires contre les rayons UV.

- Les répulsifs à base d'huiles essentielles telles la citronnelle (à ne pas confondre avec le citriodol, voir le tableau sur notre site Web), le thym, le géraniol, la menthe poivrée ou le clou de girofle, à base de vitamine B₁ 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 base d'ultrasons. La prise de suppléments en vitamine B₁₂ ou d'ail n'a pas d'effet insectifuge.

DIARRHÉE DU VOYAGEUR

La prise en charge de la diarrhée du voyageur a été discutée dans les Folia de mai 2007, et les recommandations de cet article restent d'actualité, notamment en ce qui concerne le choix de l'antibiotique lorsqu'un tel traitement s'avère nécessaire. Ces dernières années, l'attention est attirée sur l'augmentation de la résistance aux antibiotiques et sur l'importation par les voyageurs (y compris ceux en bonne santé) de bactéries résistantes telles que les entérobactéries ESBL-PE (*Extended-Spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae*). Le risque de contamination du voyageur par des bactéries résistantes est accru en cas de survenue d'une diarrhée du voyageur pour lequel on a recours à un (auto-)traitement antibiotique. En outre, la colonisation par des bactéries résistantes peut également, en perturbant le microbiote intestinal, prédisposer à l'apparition de problèmes intestinaux tels que le syndrome de l'intestin irritable postinfectieux. Tout ceci doit inciter à un usage rationnel des antibiotiques dans la diarrhée du voyageur.¹

La prévention de la diarrhée du voyageur repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques, et l'utilisation préventive d'antibiotiques est déconseillée. En cas de diarrhée du voyageur, un (auto-)traitement par des antibiotiques ne se justifie qu'en présence d'une diarrhée sévère, c.-à-d. une diarrhée sanguinolente ou mucopurulente, ou une diarrhée persistant plus de 1 à 2 jours et s'accompagnant aussi de fièvre élevée, de crampes abdominales sévères ou de plus de 6 défécations par 24 heures. Un (auto-)traitement par des antibiotiques se justifie rapidement en cas de diarrhée du voyageur chez les personnes immunodéprimées, atteintes d'une affection intestinale inflammatoire ou chez lesquelles la production acide gastrique est diminuée ou absente. Outre la remise de prescriptions, il importe donc aussi au médecin de donner aux voyageurs des recommandations précises concernant la prise en charge de la diarrhée du voyageur (voir à ce sujet le site Web de l'Institut de Médecine Tropicale via www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/medasso2014/medasso2014_FR_05.pdf).

1 *Clinical Infectious Diseases* 2015; 60:837-46 (doi: 10.1093/cid/ciu957) avec éditorial 847-8 (doi: 10.1093/cid/ciu961)

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- **L'albiglutide (Eperzan®▼)**; chapitre 5.1.6.) est, comme l'exénatide, le liraglutide et le lixisénatide, un analogue du *glucagon-like peptide-1* ou GLP-1 (syn. incrétinomimétique). Ce nouvel analogue du GLP-1 a une durée d'action d'une semaine et est proposé en monothérapie (contrairement aux autres analogues) ou en association à d'autres antidiabétiques dans le traitement du diabète de type 2. La posologie est de 30 à 50 mg en une injection sous-cutanée une fois par semaine. Lors de l'instauration du traitement, les concentrations plasmatiques d'albiglutide augmentent progressivement et l'état d'équilibre après administrations hebdomadaires est atteint en 3 à 5 semaines. Les effets indésirables (surtout des troubles gastro-intestinaux), contre-indications et interactions sont ceux des autres analogues du GLP-1. Dans une étude comparative avec le liraglutide (une injection journalière), la diminution du taux d'HbA1c et la diminution du poids corporel étaient moins marquées avec l'albiglutide (une injection hebdomadaire); l'albiglutide provoquait moins de troubles gastro-intestinaux mais plus de réactions au site d'injection.¹ On ne dispose pas d'étude comparative avec l'exénatide à libération prolongée qui est aussi administré à raison d'une injection par semaine (Bydureon®, voir Folia de juin 2014). Comme pour les autres analogues

du GLP-1, l'impact de l'albiglutide sur les complications à long terme du diabète n'est pas connu. L'albiglutide n'est dès lors pas un traitement de premier choix dans la prise en charge du diabète de type 2.²

- Le **népafénac (Nevanac®▼)**; chapitre 16.2.2.) est un anti-inflammatoire non stéroïdien à usage ophtalmique qui est proposé pour la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation après chirurgie de la cataracte ainsi que pour la prévention de l'œdème maculaire après chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques. Etant donné qu'il s'agit d'une suspension, il est important de bien agiter le flacon avant l'administration. Comme les autres collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens, le népafénac expose à des effets indésirables, surtout en cas de traitement prolongé et chez les patients diabétiques; il s'agit essentiellement de prurit, de douleur, de réactions allergiques et dans de rares cas d'ulcérations de la cornée, de saignements et de retards de cicatrisation. Il n'est pas prouvé que le népafénac soit cliniquement plus efficace que les autres collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens et son coût est beaucoup plus élevé.³

- La spécialité **Ellaone®** à base d'**ulipristal** (chapitre 6.2.4.), qui est utilisée dans la contraception d'urgence, n'est plus soumise à prescription [concernant l'ulipristal, voir aussi Folia de janvier 2015].

1 *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 (doi: 10.1016/S2213-8587(13)70214-6)

2 *Pharma Selecta* 2014 (september); 9

3 *La Revue Prescrire* 2012;347: 662; *La Revue Prescrire* 2012; 350: 893; *Pharma Selecta* 2013 (december); 14

