

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AVRIL 2026

LU POUR VOUS

Interventions pharmacologiques dans les soins de suite oncologiques : quel rôle pour la première ligne ?

La douleur, la fatigue, l'anxiété et la dépression sont des symptômes fréquents après un cancer. Le guide de pratique clinique du WOREL définit la place limitée, mais ciblée, des traitements médicamenteux dans les soins de suite oncologiques en soins primaires dans le cadre d'un modèle de soins multidisciplinaire.

INAMI top 25 : les plus grandes dépenses pour des médicaments dans les officines publiques en 2024

L'INAMI publie chaque année un top 25 des principes actifs délivrés dans les officines publiques, classés selon le montant dépensé. Son dernier top 25 concerne l'année 2024. Nous en proposons une brève analyse.

L'aluminium dans les vaccins n'augmente pas le risque de maladie chez l'enfant

Fin 2025, le ministre américain de la Santé dénonçait à nouveau l'aluminium utilisé comme adjuvant dans les vaccins et tentait de rétracter la publication d'une vaste étude. Que dit l'étude en question et en quoi ces critiques contre l'aluminium sont-elles infondées ? > Lisez notre analyse ici

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveaux dosages

- mirikizumab 200 mg (Omvoh®)

Nouvelles formulations

- formotérol + glycopyrronium + budésonide (Trixeo®)
- sémaglutide oral (Rybelsus®)

Indications

- golimumab (Simponi®)
- mépolizumab (Nucala®)

Remboursements

- sofosbuvir + velpatasvir granules (Épclusa®)

Arrêts de commercialisation

- éthanol + propanol (Softa-Man®)
- fluorure à usage systémique (Z-Fluor®)

PHARMACOVIGILANCE

Risque d'hyponatémie avec les ISRS et la venlafaxine

L'hyponatémie est un effet indésirable connu des antidépresseurs appartenant aux ISRS et aux IRSN. Quand et dans quels groupes de patients le risque est-il le plus élevé ? Une large étude observationnelle chez de nouveaux utilisateurs a essayé de le déterminer.> Découvrez les résultats

Risque d'atteintes démyélinisantes centrales sous anti-TNF

Les anti-TNF sont associés à un risque accru de maladies démyélinisantes, notamment la sclérose en plaques. Quel est le risque de développer une nouvelle maladie démyélinisante sous anti-TNF ?

Lu pour vous

Interventions pharmacologiques dans les soins de suite oncologiques : quel rôle pour la première ligne ?

Le nouveau guide de pratique clinique du WOREL dédié aux soins de suite oncologiques en soins primaires décrit la place des interventions médicamenteuses dans la prise en charge des symptômes les plus courants durant la phase de suivi. Ces interventions s'inscrivent dans le cadre d'une prise en charge intégrée, en association avec des mesures non pharmacologiques et un soutien psychosocial.

Messages clés

Le guide de pratique multidisciplinaire du WOREL sur les soins de suite oncologiques en soins primaires formule un certain nombre de recommandations quant à la prise en charge de symptômes fréquemment rencontrés après un traitement oncologique :

- La **duloxétine** peut être envisagée pour certains syndromes douloureux, comme la neuropathie chimio-induite et l'arthralgie associée aux inhibiteurs de l'aromatase.
- **Les co-analgésiques**, tels que les antidépresseurs (la duloxétine étant la mieux documentée) et les antiépileptiques (p. ex. gabapentine ou prégabaline), peuvent être envisagés pour le traitement des douleurs neuropathiques.
- Les **opioïdes** n'entrent en considération qu'en cas de douleur (chronique) chez des patients soigneusement sélectionnés, à la dose minimale efficace et pour la durée la plus courte possible. L'efficacité et l'innocuité de ces médicaments doivent être régulièrement réévaluées.
- Pour la **fatigue liée au cancer**, le guide ne formule aucune recommandation quant à un traitement médicamenteux ; la prise en charge étant avant tout non pharmacologique.
- Les **ISRS ou IRSN** peuvent être indiqués en cas de **dépression modérée à sévère ou de troubles anxieux**.
- **Commentaire du CBIP** : Le guide de pratique clinique du WOREL confirme que la place des traitements médicamenteux dans les soins de suite oncologiques est limitée, mais ciblée. Les preuves disponibles sont souvent limitées et ne sont pas toujours issues d'études menées spécifiquement auprès de patients oncologiques en soins de suite. L'implémentation de ces interventions doit donc se faire de manière prudente et ciblée, et doit faire l'objet d'une réévaluation régulière. Le traitement de la douleur, en particulier, doit être nuancé : la place des opioïdes est, elle aussi, davantage contestée dans cette phase. Ces recommandations quant aux soins de suivi oncologiques soulignent l'importance d'un usage rationnel des médicaments dans le cadre d'une approche plus large, centrée sur la personne.

Le guide de pratique multidisciplinaire du WOREL (2025) sur les soins de suite oncologiques en soins primaires a été élaboré en vue de soutenir les professionnels de santé de première ligne dans le suivi de patients adultes oncologiques et non hospitalisés, après la fin d'un traitement curatif (avec une hormonothérapie ou une immunothérapie éventuellement toujours en cours). Cette nouvelle directive multidisciplinaire traite à la fois des interventions médicamenteuses et non médicamenteuses, ainsi que des aspects organisationnels des soins de suite oncologiques dans le contexte belge.

Nous nous concentrons ici spécifiquement sur les recommandations **pharmacologiques** du guide de pratique pour traiter les symptômes courants dans les soins de suite oncologiques, notamment la douleur, la fatigue, l'anxiété et la dépression.

La douleur dans les soins de suite oncologiques

Points clés du guide de pratique clinique

Environ un tiers des personnes atteintes d'un cancer signalent une douleur persistante durant la phase de suivi. Celle-ci implique bien souvent une composante neuropathique. Le guide de pratique clinique du WOREL recommande une **évaluation systématique** de la douleur (nature, intensité et impact fonctionnel). En présence de **symptômes douloureux nouveaux ou aigus**, une récurrence ou une progression du cancer doit toujours être exclue.

Recommandations thérapeutiques

Le guide de pratique multidisciplinaire formule des recommandations pour la prise en charge **pharmacologique** de la douleur durant la phase de suivi :

- La **duloxétine** peut être envisagée comme traitement de première intention pour des syndromes douloureux spécifiques, comme la neuropathie périphérique chimio-induite et l'arthralgie associée aux inhibiteurs de l'aromatase. Il s'agit d'une recommandation faible, basée sur des preuves de faible certitude.
- Les **co-analgésiques**, comme les antidépresseurs (la duloxétine étant la mieux documentée) et les antiépileptiques (p. ex. la gabapentine ou la prégabaline), peuvent être envisagés comme traitement de première intention dans les douleurs

neuropathiques. Il s'agit d'une recommandation faible, basée sur des preuves de faible certitude.

- Les **opioïdes** ne doivent être envisagés que chez des patients soigneusement sélectionnés, **à la dose minimale efficace et pour la durée la plus courte possible**. Leur efficacité, leur innocuité et leur nécessité doivent faire l'objet d'une réévaluation régulière. En outre, il convient de rester attentif aux potentiels effets indésirables et autres risques liés à un usage prolongé ou à l'utilisation de fortes doses d'opioïdes. Il s'agit de recommandations fortes, mais qui ne reposent pas sur des preuves directes (*good practice point*).

En cas de contrôle insuffisant de la douleur ou de problématique douloureuse complexe, le guide de pratique clinique recommande **d'orienter le patient vers un spécialiste en temps utile**, de préférence dès le début de la prise en charge.

La fatigue dans les soins de suite oncologiques

La fatigue est un symptôme invalidant et très fréquent dans les soins de suite oncologiques.

En ce qui concerne la fatigue liée au cancer, le guide de pratique clinique ne formule **aucune recommandation en faveur d'un traitement pharmacologique systématique**. La prise en charge est essentiellement non médicamenteuse ; la pratique régulière d'une activité physique est essentielle et des interventions psychosociales peuvent être envisagées. Les compléments alimentaires, vitamines et minéraux ne sont pas recommandés pour la majorité des survivants du cancer. Ils ne remplacent en aucun cas une alimentation saine.

L'anxiété et la dépression dans les soins de suite oncologiques

L'anxiété et la dépression sont fréquentes dans les soins de suite oncologiques et peuvent perdurer longtemps.

Recommandations thérapeutiques

- En cas de **symptômes modérés à sévères** de dépression, d'anxiété généralisée ou de stress post-traumatique, l'utilisation **d'ISRS ou d'IRSN** peut être envisagée. Il s'agit d'une recommandation forte, basée sur des preuves de faible certitude.
- **Il est recommandé d'orienter le patient vers les soins de santé mentale spécialisés** en cas de suspicion d'une problématique psychiatrique sévère, d'antécédent psychiatrique pertinent ou si l'effet du traitement en première ligne est insuffisant. Il s'agit d'une recommandation forte, mais qui ne repose pas sur des preuves directes (*good practice point*).

Commentaire du CBIP

Le guide de pratique clinique du WOREL précise que la pharmacothérapie occupe une place limitée mais ciblée dans les soins de suite oncologiques. Pour plusieurs interventions, les preuves disponibles sont limitées et bien souvent, ne proviennent pas d'études menées spécifiquement auprès de patients oncologiques en phase de suivi. L'implémentation de ces interventions doit donc se faire de manière prudente et ciblée avec une réévaluation régulière de leur efficacité, de leurs effets indésirables et de leur nécessité.

Le traitement de la douleur, en particulier, doit être nuancé. En effet, lors de la phase de suivi, on passe d'une douleur active liée au cancer à une douleur persistante qui présente davantage les caractéristiques d'une douleur chronique. Dans ce contexte, la place des opioïdes devient plus controversée : ils ne sont envisagés que chez des patients soigneusement sélectionnés, à la dose minimale efficace, pour une durée aussi courte que possible et doivent faire l'objet d'un suivi étroit.

Il est nécessaire de mener davantage d'études s'intéressant spécifiquement à des patients oncologiques en soins de suite, compte tenu de la fréquence des douleurs, de la fatigue, de l'anxiété et de la dépression chez ces patients qui sont par ailleurs de plus en plus nombreux.

Les médecins généralistes et les pharmaciens ont un rôle important à jouer dans les soins de suite oncologiques en dépistant et en assurant le suivi systématique des symptômes, en favorisant un usage rationnel et sûr des médicaments et en accompagnant activement les patients dans un cadre multidisciplinaire. Le message du guide de pratique clinique est clair : la pharmacothérapie peut soulager, mais uniquement lorsqu'elle s'inscrit dans un parcours de suivi plus large et personnalisé.

Sources

- Le guide du WOREL - K. Van Puyenbroeck, B. Fauquert, L. Dams, et al. Guide de pratique multidisciplinaire sur les soins de suite oncologiques en soins primaires. Validation Cebam validatie en 2025
- NCCN guidelines version 3.2025 Survivorship

Lu pour vous

INAMI top 25 : les plus grandes dépenses pour des médicaments dans les officines publiques en 2024

L'INAMI publie chaque année un top 25 des principes actifs délivrés dans les officines publiques, classés selon le montant dépensé. Son dernier top 25 concerne l'année 2024. L'INAMI a également publié le rapport MORSE sur ses dépenses en 2024 pour les médicaments délivrés dans les officines publiques et les hôpitaux. Nous en proposons une brève analyse.

Messages clés

- Chaque année, les dépenses de l'INAMI pour le top 25 des principes actifs délivrés dans les officines publiques augmentent. En 2024, ces dépenses s'élevaient à environ 1,26 milliard d'euros.
- L'apixaban occupe la première place pour la troisième année consécutive. Deux autres AOD (l'édoxaban et le rivaroxaban) figurent également en haut du top 25.
- L'association fixe rosuvastatine + ézétimibe figure pour la deuxième année dans le top 25 et connaît une progression remarquable : de la 23^e place en 2023 à la 12^e place en 2024.
- Le top 25 comprend un certain nombre de médicaments (très) onéreux qui sont utilisés par un nombre limité de patients. Cette part de médicaments onéreux, prescrits par des spécialistes, ne cesse d'augmenter.
- Le rapport MORSE pour 2024 montre que les dépenses de l'INAMI pour les médicaments augmentent encore plus fortement dans le secteur hospitalier que dans les officines publiques, principalement en raison des *médicaments dits « sous contrat »*.
- **Conclusion du CBIP** : il est difficile pour les pouvoirs publics de maîtriser les coûts des médicaments. Il faut continuer à miser sur une prescription rationnelle : cela signifie qu'il faut choisir un traitement sur la base d'arguments étayés scientifiquement en matière d'efficacité et d'innocuité, mais aussi en tenant compte du coût. En ce qui concerne la forte augmentation de l'utilisation de l'association fixe rosuvastatine + ézétimibe, il convient de noter que le bénéfice de cette association par rapport à une statine seule n'a pas été prouvé sur des critères d'évaluation forts. L'association simvastatine + ézétimibe présente un bénéfice limité en termes de morbidité cardio-vasculaire, par rapport à une statine seule, mais aucun bénéfice sur le plan de la mortalité cardio-vasculaire et totale.

L'INAMI publie chaque année le **top 25 des principes actifs** délivrés dans les officines publiques en fonction de leur coût. Son dernier top 25 concerne l'année 2024.¹

- Total des dépenses de l'INAMI pour ce top 25 : **environ 1,26 milliard d'euros**. Ce coût total augmente d'année en année (hausse d'environ 10 % par rapport à 2023, d'environ 22 % par rapport à 2022 et d'environ 31 % par rapport à 2021).
- Le top 25 représente 35 % des dépenses totales de l'INAMI pour les plus de 700 principes actifs remboursés dans le secteur ambulatoire (dépenses totales de l'INAMI pour les médicaments délivrés dans les officines publiques en 2024 : environ 3,6 milliards d'euros). [Remarque : les montants mentionnés ici ne tiennent pas compte des éventuelles compensations que l'INAMI reçoit des sociétés pharmaceutiques pour les *médicaments dits « sous contrat »* (cf. infra).]
- Le top 25 représente environ 18 % du volume des traitements (en DDD ou defined daily dose).

Commentaires du CBIP sur le top 25

Le top 25 de l'INAMI concerne uniquement les médicaments délivrés dans les officines publiques. Le groupe (en forte augmentation) des médicaments onéreux délivrés en milieu hospitalier n'est donc pas inclus. Le top 25 ne permet pas de nous prononcer sur les indications pour lesquelles les médicaments ont été prescrits. Il donne cependant une idée des pratiques de prescription des médecins.

L'**apixaban** occupe la première place pour la troisième année consécutive. Avec l'édoxaban qui pointe à la quatrième place et le rivaroxaban à la neuvième, ce sont pas moins de trois AOD qui figurent en haut du top 25 en 2024 à nouveau. Selon l'INAMI, les AOD représentent 80 % des anticoagulants consommés, contre seulement 5 % pour les antagonistes de la vitamine K (calculé sur la base du nombre de DDD). Le fait que les AOD soient préférés aux antagonistes de la vitamine K est conforme aux guidelines pour la prévention de la thromboembolie artérielle en cas de fibrillation auriculaire et pour le traitement de la thromboembolie veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire (après la phase initiale du traitement) : les guidelines stipulent que les AOD et les antagonistes de la vitamine K sont tout aussi efficaces, mais privilégient les AOD en raison de leur facilité d'utilisation et de leur risque hémorragique moindre (cf. également Positionnement dans le Répertoire 2.1.2.).

NB : ces trois AOD représentent un remboursement cumulé d'environ 243 millions d'euros, pour quelque 370 000 patients. On note donc 26 000 patients de plus par rapport à 2023, sans augmentation du budget. Pour le rivaroxaban, les dépenses de l'INAMI ont diminué par rapport à 2023, peut-être en raison de l'arrivée sur le marché de génériques en 2024 et de la suppression du remboursement du Xarelto® 10, 15 et 20 mg (cf. Folia août 2024).

L'**association fixe rosuvastatine + ézétimibe** figure pour la deuxième année consécutive dans le top 25 et connaît une progression remarquable : de la 23^e place en 2023 à la 12^e place en 2024. En 2024, l'association a été remboursée à hauteur d'environ 41 millions d'euros pour quelque 340 000 patients (soit 104 000 patients de plus qu'en 2023). Depuis plusieurs années, l'INAMI constate une forte augmentation de l'utilisation de combinaisons d'hypolipémiants, avec notamment une hausse remarquable de l'association rosuvastatine + ézétimibe. L'INAMI a écrit ceci à ce sujet : « *La nette évolution vers des combinaisons modernes confirme la tendance vers une baisse plus intensive et personnalisée des lipides* » (rapport MORSE 2024). Pourtant, l'ajout d'ézétimibe à une statine (à savoir la simvastatine) n'apporte qu'un bénéfice limité en termes de morbidité cardio-vasculaire et aucun bénéfice sur le plan de la mortalité cardio-vasculaire et totale. Et en ce qui concerne spécifiquement l'association rosuvastatine + ézétimibe, il n'existe aucune étude ayant utilisé des critères d'évaluation forts (cf. Répertoire 1.12.4. (ézétimibe) et Répertoire 1.12.9. (associations)).

Cinq antidiabétiques figurent dans le top 25 (le sémaglutide, l'empagliflozine, la dapagliflozine, la metformine et l'insuline glargine). Avant 2024, les indications de l'empagliflozine et de la dapagliflozine ont été étendues à l'insuffisance cardiaque et à la maladie rénale chronique, ce qui contribue peut-être à leur forte utilisation.

Le top 25 comprend un certain nombre de médicaments (très) onéreux qui sont utilisés par un nombre limité de patients, par exemple l'émicizumab (deuxième place, avec 261 patients), l'ustékinumab, l'association emtricitabine + ténofovir + bictégravir et le risankizumab. Ces médicaments sont initiés par des spécialistes et leur part dans le top 25 ne cesse d'augmenter. Les nouveaux venus dans le top 25 de 2024 sont également tous des médicaments prescrits par des spécialistes : le risankizumab (13^e place, inhibiteur de l'IL-23), le dupilumab (15^e place, inhibiteur de l'IL-4/IL-13) et l'upadacitinib (18^e place, inhibiteur de JAK1).

Le top 25 compte aussi un certain nombre de médicaments moins onéreux qui sont utilisés par un nombre beaucoup plus important de patients. Parmi ceux-ci, on retrouve quelques médicaments déjà présents dans les précédents tops 25, comme l'atorvastatine, la metformine et le pantoprazole. Le pantoprazole (à nouveau à la sixième place) comptait plus de 1,7 million d'utilisateurs en 2024 (chiffre très similaire à celui de 2023). Les IPP sont utilisés à large échelle, souvent à long terme sans que cela soit nécessaire. C'est pourquoi l'INAMI évalue la prescription des IPP par les médecins traitants : cf. Folia janvier 2025. Pour le positionnement des IPP, cf. Répertoire 3.1.

Note : rapport MORSE 2024

L'INAMI a récemment publié le **rapport MORSE (Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses)** pour 2024², qui analyse ses dépenses en médicaments délivrés dans les officines publiques et les hôpitaux. Le constat est évident : les dépenses de l'INAMI pour les médicaments augmentent d'année en année. En 2024, un nouveau record a été atteint : les dépenses brutes totalisaient quelque 7,9 milliards d'euros, soit une hausse de 9,6 % par rapport à 2023. Les dépenses réelles (après déduction des contributions de l'industrie et des compensations des sociétés pharmaceutiques dans le contexte des *médicaments dits « sous contrat »*) s'élevaient à environ 5,6 milliards d'euros, soit une augmentation de 6,6 % par rapport à 2023. Quinze classes de médicaments (sur un total de 164) représentent 68 % du coût total : il s'agit notamment des anticorps monoclonaux et conjugués, des inhibiteurs de protéines kinases, des antidiabétiques plus récents et des hypolipémiants (inhibiteurs de la PCSK9, inclisiran, acide bempédoïque et combinaisons telles que statine + ézétimibe). C'est dans le secteur hospitalier que la hausse est la plus forte, principalement en raison des *médicaments dits « sous contrat »*.

NB : les *médicaments sous contrat* (art. 81/111) sont des médicaments bénéficiant d'un remboursement temporaire, sur la base d'une convention confidentielle entre l'entreprise pharmaceutique et les pouvoirs publics concernant le coût, assortie de conditions pour l'entreprise (NB: ces médicaments sont signalés par le symbole T sur notre site web). Il s'agit de nouveaux médicaments à usage spécialisé (en 2024 : 60 % de ces médicaments étaient utilisés en oncologie), dont la valeur ajoutée et/ou l'impact budgétaire sont encore considérés comme trop incertains pour accorder un remboursement définitif. Ces dernières années, on a constaté une augmentation importante du nombre de conventions confidentielles et des dépenses de l'INAMI pour ces médicaments, malgré les compensations des sociétés pharmaceutiques.

Conclusion du CBIP

Il est difficile pour les pouvoirs publics de maîtriser les coûts des médicaments. Il faut continuer à miser sur une **prescription rationnelle** : cela signifie qu'il faut choisir un traitement sur la base d'arguments étayés scientifiquement en matière d'efficacité et d'innocuité, mais aussi en tenant compte du coût. L'attention se porte bien sûr en premier lieu sur le bénéfice pour la santé du patient (en balance avec les risques). Néanmoins, les coûts pour le patient et la communauté ne peuvent être ignorés. En ce qui concerne la forte augmentation de l'utilisation de l'association fixe rosuvastatine + ézétimibe, il convient de noter que le bénéfice de cette association par rapport à une statine seule n'a pas été prouvé sur des critères d'évaluation forts. L'association simvastatine + ézétimibe présente un bénéfice limité en termes de morbidité cardio-vasculaire, par rapport à une statine seule, mais aucun bénéfice sur le plan de la mortalité cardio-vasculaire et totale.

Sources

1 INAMI. Le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2024. Janvier 2026. Voir aussi le rapport en PDF.

2 INAMI. Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses - Médicaments remboursables - Rapport MORSE - Données 2024 (PDF). Voir aussi: Rapport MORSE et Médicaments : Davantage d'innovations et d'indications. Quel coût pour l'INAMI en 2024 ? (13/01/2026).

Lu pour vous

L'aluminium dans les vaccins n'augmente pas le risque de maladie chez l'enfant

Fin 2025, Robert F. Kennedy Jr., ministre américain de la Santé, relançait le débat sur la présence d'aluminium utilisé comme adjuvant dans les vaccins. Kennedy, qui avait déjà critiqué à plusieurs reprises la présence d'aluminium dans certains vaccins, a été jusqu'à tenter de faire retirer une grande étude danoise à ce sujet. Dans cet article, nous décryptons l'étude danoise en question et réfutons les critiques qui sont formulées au sujet de l'aluminium dans les vaccins.

Messages clés

- Une étude de cohorte danoise a évalué, sur deux décennies et chez plus de 1,22 million d'enfants, le profil d'innocuité des vaccins contenant de l'aluminium.
- **L'exposition cumulée à l'aluminium** par vaccination avant l'âge de 2 ans n'était associée à aucune augmentation du risque de **troubles auto-immuns, atopiques ou allergiques, ou de troubles neurodéveloppementaux** (dont autisme et TDAH), à l'âge de 5 ans.
- Le vaccinoscepticisme de Robert F. Kennedy Jr. est notoire. La revue qui a publié l'étude danoise a refusé sa demande de rétraction.

Les adjuvants dans les vaccins : à quoi servent-ils et d'où viennent les idées reçues ?

Les sels d'aluminium (hydroxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium ou sulfate de potassium et d'aluminium) sont ajoutés depuis les années 1950 comme adjuvants aux vaccins non vivants. Ces adjuvants servent à «retenir» les composants actifs du vaccin au point d'injection et à y attirer les cellules du système immunitaire pour améliorer la réponse immunitaire. La quantité d'aluminium dans les vaccins est minime (0,125 mg à 1 mg par dose).

Les détracteurs associent la présence d'aluminium dans les vaccins à l'apparition de diverses maladies infantiles, notamment des troubles neurodéveloppementaux tels que l'autisme. Certains critiquent aussi la présence de thiomersal dans les vaccins, qui serait elle aussi liée à l'autisme selon eux. Cette dernière critique a émergé après la publication d'une étude de 1998 (Wakefield et al, 1998) qui s'est révélée être frauduleuse et a été retirée depuis. D'autres études de meilleure qualité ont entretemps été menées à grande échelle. Aucune de ces études n'a trouvé une association entre la présence de thiomersal et la survenue d'autisme. En Belgique, il n'existe plus aucun vaccin contenant du thiomersal.

L'étude danoise

Protocole de l'étude

En juillet 2025 était publiée une étude de cohorte menée à grande échelle, ayant évalué la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium chez plus de 1,22 million d'enfants danois.

- Tous les enfants nés entre le 1er janvier 1997 et le 31 décembre 2018 ont été inclus dans la cohorte. Les enfants présentant des anomalies congénitales ont été exclus de l'étude. Un registre national renseignait, pour chaque enfant, le type et le nombre de vaccins reçus. À partir de ces données, on a pu calculer l'exposition cumulée à l'aluminium par vaccination au cours des 24 premiers mois de vie.
- Les données des enfants ont été analysées à partir de l'âge de 2 ans jusqu'à la survenue de l'un des événements suivants : 5^e anniversaire, décès, émigration ou fin de l'étude (31/12/2020).
- Au cours de la période étudiée, le programme national de vaccination au Danemark a été modifié à plusieurs reprises (notamment avec l'introduction de la vaccination contre le pneumocoque et suite aux changements de formulations des vaccins utilisés). De ce fait, les doses cumulées d'aluminium reçues par le biais de la vaccination infantile variaient selon l'année de naissance. Ces variations dans l'exposition cumulée à l'aluminium sont donc liées à l'année de naissance et non à des choix individuels ou à des caractéristiques individuelles, telles que l'état de santé ou la situation socio-économique.

Au total, 50 maladies chroniques ont été étudiées, dont 36 maladies auto-immunes, 9 atopies/allergies et 5 troubles neurodéveloppementaux (dont l'autisme et le TDAH).

Les chercheurs ont examiné si le risque augmentait avec l'exposition à l'aluminium, en utilisant pour cela le modèle de régression de Cox. Les résultats ont notamment été ajustés sur les facteurs de confusion suivants : année et saison de naissance, âge, antécédents médicaux de la mère, poids à la naissance et facteurs socio-économiques.

Résultats de l'étude

L'analyse incluait 1 227 176 enfants, dont 1,2 % n'avaient reçu aucun vaccin contenant de l'aluminium. La quantité médiane

d'aluminium à laquelle les enfants avaient été exposés était de 3 mg.

L'exposition cumulée à l'aluminium n'était pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque à l'âge de 5 ans, pour aucun critère d'évaluation primaire.

Le rapport de hasards (RH) était de 0,98 (IC à 95% de 0,94 à 1,02) pour **les maladies auto-immunes**. L'asthme était le résultat le plus fréquemment observé (RH 0,96 (IC à 95% de 0,94 à 0,98)), suivi de la dermatite atopique (RH 1,02 (IC à 95% de 1,00 à 1,04)) et la rhinite allergique (RH 0,99 (IC à 95% de 0,97 à 1,01)).

Pour les **allergies ou atopies**, le RH était de 0,99 (IC à 95% de 0,98 à 1,01) et pour **les troubles neurodéveloppementaux**, de 0,93 (IC à 95% de 0,90 à 0,97). En ce qui concerne spécifiquement le syndrome d'Asperger, le RH était de 1,13 (IC à 95% de 0,89 à 1,44).

Faute de puissance statistique suffisante, de légères augmentations du risque ne peuvent être totalement exclues, en particulier pour certaines maladies plus rares.

Dans une **analyse secondaire** ayant suivi des enfants **jusqu'à l'âge de 8 ans**, une exposition plus importante à l'aluminium n'était pas associée à un risque accru de troubles du développement : le RH pour une augmentation de 1 mg de l'exposition à l'aluminium était de 0,95 (IC à 95% de 0,92 à 0,97) pour l'autisme, et de 0,92 (IC à 95% de 0,90 à 0,94) pour le TDAH.

Limites de l'étude

La principale limite de cette étude est **la durée de suivi limitée pour les troubles neurodéveloppementaux**. Les données ont été analysées jusqu'à l'âge de 5 ans, alors que certains troubles du développement (tels que l'autisme et le TDAH) sont également constatés à un âge plus avancé. Même si une analyse secondaire a été réalisée sur des données allant jusqu'à l'âge de 8 ans, on ne peut exclure une sous-estimation du nombre de diagnostics. De plus, les analyses sont basées sur des données rétrospectives issues de bases de données hospitalières. Certains diagnostics posés en milieu ambulatoire pourraient ne pas avoir été enregistrés, ce qui pourrait également conduire à une sous-estimation du nombre de cas.

Pour certains critères d'évaluation, un RH significativement inférieur à 1,00 a été détecté, ce qui suggère un risque moindre malgré une exposition plus élevée à l'aluminium. Les auteurs ne donnent toutefois aucune explication à cette observation.

Enfin, pour les **maladies rares**, le **nombre decas était insuffisant**, ce qui signifie que la puissance statistique pourrait être insuffisante pour détecter de faibles différences de risque.

Quels vaccins contiennent de l'aluminium ?

Pour obtenir une liste actuelle de tous les vaccins (et autres médicaments) contenant de l'aluminium, tapez « aluminium (excipient) » dans la barre de recherche du Répertoire. La présence d'aluminium est signalée au niveau de la spécialité. Nous vous donnons un aperçu des spécialités concernées en fin d'article.

Commentaires du CBIP

- Malgré les limites, les résultats de cette vaste étude danoise viennent confirmer les données rassurantes concernant l'utilisation d'aluminium dans les vaccins.
- L'étude a été publiée dans la revue *Annals of Internal Medicine*. Robert F. Kennedy Jr., le ministre américain de la Santé, a demandé de retirer cette publication, ce que la revue a refusé. Le scepticisme de Kennedy à l'égard de la recherche scientifique est bien connu. La recherche scientifique permet d'établir un lien de causalité, mais ne permet jamais prouver de manière définitive *l'absence* d'un lien de causalité. En revanche, ce qu'elle permet de conclure, c'est qu'un lien est (très) improbable lorsque des recherches répétées, à grande échelle et de grande qualité n'en démontrent aucun. C'est cette nuance que Kennedy exploite pour semer le doute sur la sécurité des vaccins. Outre ses prises de position sur la présence d'aluminium dans les vaccins, Kennedy a également ordonné des modifications sur le site web des Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC). Alors que ce site signalait auparavant qu'il n'existait aucun lien entre vaccins et autisme, le site stipule désormais que sa précédente affirmation n'était « pas fondée sur des preuves ».
- En réponse au site web des CDC, l'EMA a lancé une nouvelle page web intitulée « Vaccines: concerns, questions and false claims », qui compile des informations scientifiquement fondées sur la sécurité des vaccins.
- Le site web flamand « Gezondheid en Wetenschap » adresse le même message au grand public. Dans leur article consacré à cette même étude, ils concluent que la vaccination n'est pas associée à un risque accru de maladies chroniques. Ils signalent également que la quantité d'aluminium reçue par vaccination ne représente qu'une infime partie de la quantité d'aluminium que nous inhalons et ingérons quotidiennement, et que ces quantités se situent bien en dessous du seuil toxique. Ceci vaut également pour les nourrissons et les jeunes enfants.

Noms des spécialités concernées :

Vaccins antiviraux

- Vaccin contre l'hépatite A : Avaxim[®], Havrix[®] et Vaqta[®] (voir Répertoire)
- Vaccin contre l'hépatite B : Engerix B[®], Fendrix[®] et Hbvaxpro[®] (voir Répertoire)
- Vaccin contre le papillomavirus humain (HPV) : Cervarix[®] et Gardasil 9[®] (voir Répertoire)
- Vaccin contre l'encéphalite à tiques : FSME Immun[®] (voir Répertoire)
- Vaccin contre l'encéphalite japonaise : Ixiaro[®] (voir Répertoire)

Vaccins antibactériens

- Vaccin contre le méningocoque B : Bexsero[®] et Trumenba[®] (voir Répertoire)
- Vaccin contre le méningocoque C : Neisvac-C[®] (voir Répertoire)
- Vaccin antipneumococcique PCV13 : Prevenar 13[®] (voir Répertoire)
- Vaccin antipneumococcique PCV15 : Vaxneuvance[®] (voir Répertoire)
- Vaccin antipneumococcique PCV20 : Prevenar 20[®] (voir Répertoire)

Vaccins combinés

- Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche (adolescent et adulte) : Boostrix[®] et Triaxis[®] (voir Répertoire)
- Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (adolescent et adulte) : Boostrix Polio[®] et Triaxis Polio[®] (voir Répertoire)
- Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (nourrisson et enfant) : Infanrix-IPV[®] et Tetravac[®] (voir Répertoire)
- Vaccin diphtérie-tétanos-poliomyélite (adolescent et adulte) : Revaxis[®] (voir Répertoire)
- Vaccin hexavalent (nourrisson) : Hexyon[®] et Vaxelis[®] (voir Répertoire)
- Vaccin combiné hépatite A + hépatite B : Twinrix[®] (voir Répertoire)

Sources

- Andersson NW, Bech Svalgaard I, Hoffmann SS, Hviid A. Aluminum-Adsorbed Vaccines and Chronic Diseases in Childhood : A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med* 2025 Oct;178(10):1369-1377. doi: 10.7326/ANNALS-25-00997
- CDC. Autism and Vaccines. Source consultée le 16/12/2025.
- EMA. Vaccines: concerns, questions and false claims. Source consultée le 16/12/2025.
- Finoulst M. Deense studie bevestigt dat aluminium in vaccins onschadelijk is voor kinderen. *Gezondheid en Wetenschap*, 26/11/2025.
- Rosenbluth T. Yes, Some Vaccines Contain Aluminium. That's a Good Thing. *New York Times*, 24/01/2025.
- UK Health Security Agency. The green book chapter 1: Immunity and how vaccines work
- UK Health Security Agency. The green book chapter 8: Vaccine safety and the management of adverse events following immunization
- Wakefield A, Murch S, Anthony A et al. RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*, 351, 637-641
- WHO. Thiomersal vaccines. Source consultée le 16/12/2025.

Nouveautés médicaments

Nouveautés médicaments avril 2026**Nouveaux dosages**

- mirikizumab 200 mg (Omvoh®)

Nouvelles formulations

- formotérol + glycopyrronium + budésonide (Trixeo®)
- sémaglutide oral (Rybelsus®)

Indications

- golimumab (Simponi®) rectocolite hémorragique chez l'enfant
- mépolizumab (Nucala®) : BPCO

Modalités de remboursement

- sofosbuvir + velpatasvir granules (Epclusa®)

Arrêts de commercialisation

- éthanol + propanol (Softa-Man®)
- fluorure à usage systémique (Z-Fluor®)

: 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).

: médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques *Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

: contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min/1,73m²).

: contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m²), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

: produit qui n'est pas interdit mais qui peut donner un résultat positif au contrôle antidopage

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 27 mars 2026. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de mai.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 17 avril.

Nouveaux dosages**mirikizumab 200 mg (Omvoh®)**

Le mirikizumab pour administration sous-cutanée Omvoh®) est commercialisé au dosage de 200 mg dans des conditionnements de 3 x 200 mg pour le traitement d'entretien de la rectocolite hémorragique (200 mg SC 1x/4 semaines).¹

Ce dosage existait déjà dans des conditionnements associant les dosages de 200 et 100 mg pour le traitement d'entretien de la maladie de Crohn.

L'arrivée de ce dosage est un peu plus pratique pour le traitement d'entretien de la rectocolite hémorragique qui nécessitait auparavant 2 injections de 100 mg.

Coût: 2849,18€ pour 3 x 200 mg/2 ml, remboursé en au 1er avril 2026 ([voir conditions et formulaires](#))

Nouvelles formulations**formotérol + glycopyrronium + budésonide (Trixeo®)**

Le gaz propulseur contenu dans l'aérosol doseur de l'association formotérol + glycopyrronium + budésonide (Trixeo®) utilisée dans la BPCO a été remplacé. Ce nouveau gaz HFO-1234ze(E) aurait un **impact climatique beaucoup plus faible** que le gaz utilisé auparavant ([voir communiqué de l'EMA](#)). Il s'agit du premier gaz propulseur de ce type pour des aérosols doseurs utilisés dans l'asthme ou la BPCO.

La firme commercialisant le Trixeo® n'a pas annoncé de modification pour le Symbicort® flacon pressurisé (budésonide+ formotérol)

contenant le gaz HFA227ea dont l'empreinte carbone est élevée (Symbicort® existe aussi en poudre à inhaler, qui ne contient pas de gaz propulseur). Pour plus d'infos sur l'impact climatique des dispositifs à inhaler dans l'asthme et la BPCO, [voir Folia de juin 2023](#).

sémaglutide oral (Rybelsus®)

Une **nouvelle formulation du sémaglutide oral** (Rybelsus®) arrive sur le marché, offrant une meilleure biodisponibilité. Le **dosage de sémaglutide** de cette nouvelle formulation a donc été **réduit** pour parvenir à la même bioéquivalence que l'ancienne. Ceci ne modifie pas l'efficacité, la sécurité ou les précautions d'emploi.

Cependant, les deux formulations vont coexister temporairement, ce qui peut provoquer un **risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage**. Le tableau ci-dessous mentionne les correspondances de dosage entre ancienne et nouvelle formulation. Pour plus d'informations, voir le [communiqué de l'AFMPS du 16 mars 2026](#).

| Ancienne formulation (comprimés ovales) | Nouvelle formulation (comprimés ronds) |
|---|--|
| 3 mg | 1,5 mg |
| 7 mg | 4 mg |
| 14 mg | 9 mg |

Indications

golimumab (Simponi®)

L'indication du **golimumab** dans la **rectocolite hémorragique** a été élargie aux **enfants à partir de l'âge de 2 ans et pesant au moins 15 kg** (synthèse du RCP). Il s'agit d'un inhibiteur du TNF à administration sous-cutanée qui avait déjà pour indications la rectocolite hémorragique et diverses arthrites chez l'adulte, et l'arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant.¹

Pour le profil de sécurité du golimumab, voir [Inhibiteurs du TNF](#).

Pour le traitement de la rectocolite ou de l'arthrite juvénile chez des enfants pesant entre 15 et 40 kg, un dosage de 45 mg/0,45 ml doit être utilisé mais n'est à ce jour pas commercialisé (situation au 1er avril 2026).

Coût : 802€ pour 1x 50 mg/0,5 ml, non remboursé en-dessous de 18 ans (situation au 1er avril 2026).

mépolizumab (Nucala®)

Le **mépolizumab** (Nucala®), un inhibiteur de l'IL-5, a reçu comme **nouvelle indication** le traitement additionnel de la **BPCO éosinophilique non contrôlée** sous triple thérapie inhalée (corticostéroïdes, β2 mimétique à longue durée d'action et anticholinergique à longue durée d'action : CSI + LABA + LAMA).¹ Il s'agit du deuxième anticorps monoclonal à recevoir cette indication après le dupilumab, un inhibiteur de l'IL-4/IL-13 ([voir Folia de septembre 2024](#)).

Le mépolizumab avait déjà pour indications l'asthme à éosinophiles, la polypose naso-sinusienne sévère, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite et le syndrome hyperéosinophilique.

Au 1^{er} avril 2026, il n'est pas remboursé dans la BPCO.

Cette nouvelle indication est basée sur deux études au design similaire, MATINEE et METREX, qui ont montré une **réduction limitée du nombre d'exacerbations modérées à sévères à 1 an chez des patients avec BPCO, éosinophilie et à haut risque d'exacerbations**. Le mépolizumab n'a **pas montré de bénéfice sur la qualité de vie, les symptômes respiratoires ou la fonction pulmonaire**. Il n'a pas été comparé au dupilumab.²⁻⁵

- Design des deux études: RCT de 52 semaines, mépolizumab 100 mg SC toutes les 4 semaines versus placebo.
- Population: total de 1266 patients avec BPCO sous triple thérapie CSI + LABA + LAMA, avec une limitation modérée à très sévère du flux respiratoire, et ayant présenté au moins deux exacerbations modérées ou une exacerbation sévère au cours des 12 derniers mois, âge moyen 66 ans, hommes 65-70%, fumeurs actifs 28%.
Pour l'étude MATINEE, les patients devaient avoir une éosinophilie d'au moins 300 cellules/μL. Il n'y avait pas de limite d'éosinophilie pour l'étude METREX.
- Critère d'évaluation primaire : nombre annualisé d'exacerbations modérées à sévères à 52 semaines : environ 0,25 exacerbation en moins par an versus placebo chez les patients avec éosinophilie.
 - MATINEE : 0,8 vs 1,01, RR 0,79 (0,66-0,94, p = 0,01)[†]
 - METREX : 1,40 vs 1,71, RR 0,82 (0,68-0,98, p = 0,04) chez les patients avec éosinophilie d'au moins 150 cellules/μL au départ, ou d'au moins 300 à n'importe quel moment au cours des 12 derniers mois.⁵

Deux autres études versus placebo n'ont par contre pas montré de bénéfice du mépolizumab sur le nombre d'exacerbations (METREO)⁵ ou le délai avant ré-hospitalisation ou décès de toute cause pour le mépolizumab commencé lors d'une hospitalisation pour exacerbation sévère (COPD-HELP).³

Pour le profil de sécurité du mépolizumab, voir [Inhibiteurs de l'IL-5](#).

Coût : 3310,92€ pour 3 x 100 mg/ml, non remboursé dans la BPCO (situation au 1er avril 2026).

Remboursements

sofosbuvir + velpatasvir granules (Eplclusa®)

Les associations de **sofosbuvir + velpatasvir** aux dosages de 150/37,5 mg et 200/50 mg **utilisés chez les enfants dans le traitement de l'hépatite C chronique**, ne sont **plus remboursées** depuis le 1er avril 2026. Les comprimés de 400/100 mg restent remboursés, mais ne sont adaptés que pour le traitement des adultes ou des enfants pesant au moins 30 kg.

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

éthanol + propanol (Softa-Man®)

L'association d'éthanol + propanol (Softa-Man®) n'est plus commercialisée. D'autres gels hydro-alcooliques non enregistrés comme médicaments sont disponibles pour la désinfection des mains.

fluorure à usage systémique (Z-Fluor®)

Le fluorure à usage systémique n'est plus commercialisé. Son rapport bénéfice-risque dans la prévention des caries était défavorable. Le fluorure appliqué localement est suffisant ([voir Folia de mars 2022](#) suite à l'[Avis 9602 du Conseil Supérieur de la Santé](#)).

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources spécifiques

mirikizumab

1. Omvoh® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 26 mars 2026)

golimumab

1. Simponi® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 26 mars 2026)

mépolizumab

1. Nucala® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 27 mars 2026)

2. Med Lett Drugs Ther. 2025 Aug 18;67(1735):131-2 [doi:10.58347/tmL2025.1735b](#)

3. Mepolizumab-If at First You Don't Succeed. Editorial NEJM 2025. DOI:[10.1056/NEJMe2503292](#)

4. N Engl J Med 2025;392:1710-1720. DOI:[10.1056/NEJMoa2413181](#)

5. N Engl J Med 2017;377:1613-1629. DOI:[10.1056/NEJMoa1708208](#)

Risque d'hyponatrémie avec les ISRS et la venlafaxine

L'hyponatrémie est un effet indésirable connu des antidépresseurs appartenant aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), tels que la venlafaxine. Quelle est l'importance de ce risque, et quand est-il le plus élevé ? Une large étude observationnelle suédoise chez de nouveaux utilisateurs d'un ISRS ou de la venlafaxine a recherché le risque d'hyponatrémie grave, avec des analyses de sous-groupes en fonction de l'âge et du sexe.

- L'étude suédoise a comparé, chez de nouveaux utilisateurs d'ISRS ou de venlafaxine, l'incidence d'**hyponatrémie grave** (définie comme une natrémie inférieure à 125 mmol/l), **avant et après le début de la prise** de l'antidépresseur.
- **L'âge et le sexe** étaient des facteurs de risque importants pour l'hyponatrémie grave. Dans la période après le début de la prise de l'antidépresseur, l'incidence était de 3% chez les personnes entre 65 et 79 ans et de 4% chez les personnes ≥ 80 ans (beaucoup plus faible pour des âges inférieurs). L'incidence chez les femmes ≥ 80 ans était de 6,5% (par rapport à 3,4% chez les hommes ≥ 80 ans).
- **Au cours des 3 mois après le début de la prise**, le risque d'hyponatrémie grave était **4,3 fois plus élevé** qu'un an avant le début de la prise (statistiquement significatif). Un an après le début de la prise de l'antidépresseur, chez les patients qui ont continué le traitement par ISRS ou venlafaxine, le risque n'était pas augmenté.
- **Conclusion du CBIP** : L'hyponatrémie est un effet indésirable connu des ISRS et des IRSN. Une hyponatrémie grave peut provoquer un tableau clinique grave. Bien que dans cette étude, des facteurs confondants résiduels ne peuvent être exclus, l'association forte montre qu'il est important d'être particulièrement vigilant à la survenue d'une hyponatrémie au cours des premiers mois après le début de la prise d'un ISRS ou d'un IRSN, surtout chez les femmes âgées.

En quoi cette étude est-elle importante ?

On définit généralement l'hyponatrémie comme une natrémie inférieure à 135 mmol/l et une **hyponatrémie grave** comme une natrémie **inférieure à 125 mmol/l**. Les principaux symptômes d'une hyponatrémie grave sont des nausées, des vomissements, des troubles de la conscience et de l'équilibre, de la fatigue et des convulsions, ceci par œdème des cellules cérébrales.

De **nombreux médicaments** peuvent provoquer ou favoriser une hyponatrémie. Ce risque est accru en présence **d'autres facteurs de risque**.

Facteurs de risque : entre autres troubles de la fonction rénale, insuffisance cardiaque, cirrhose hépatique, insuffisance surrénale, apports hydriques augmentés (notamment en période de forte chaleur), natrémie déjà diminuée, et prise concomitante d'autres médicaments hyponatrémiants. Les personnes âgées sont particulièrement sensibles en raison de leur fonction rénale déjà diminuée et d'une polymédication fréquente.

Les ISRS et les IRSN font partie des médicaments pouvant provoquer une hyponatrémie (voir aussi Folia juin 2016). Jusqu'à présent, le risque d'hyponatrémie avec ces antidépresseurs était basé sur des études observationnelles incluant un nombre limité de participants. Une large étude de cohorte publiée récemment a étudié spécifiquement ce risque.¹

Protocole de l'étude

L'étude était basée sur un registre suédois, la *Stockholm sodium cohort*, incluant les habitants de la région de Stockholm chez qui la natrémie a été mesurée entre 2005 et 2018 (n=1 632 249).

Dans ce registre on a identifié les personnes qui ont utilisé pour la première fois un ISRS ou la venlafaxine entre le 1^{er} janvier 2007 et le 30 septembre 2017 (n=234 217).

Chaque patient était son propre témoin et on a comparé l'incidence d'une hyponatrémie grave (définie comme une natrémie inférieure à 125 mmol/l) lors de 4 périodes différentes de 3 mois :

- période 1 (période de référence) : environ un an avant l'initiation de l'ISRS ou de la venlafaxine),
- période 2 : juste avant le début du traitement,
- période 3 : juste après le début du traitement, avec la date de première délivrance, comme date d'index), et
- période 4 : environ un an après le début du traitement.

Dans **l'analyse primaire**, l'incidence d'hyponatrémie grave a été comparée entre la période de référence et les autres périodes.

L'âge médian au moment de la date d'index était: 43 ans; 64% de femmes.

Résultats en bref

Pendant la période d'étude, 1,7% de la population étudiée a développé au moins une fois une hyponatrémie grave. Les patients avec une hyponatrémie grave avaient un âge médian de 73 ans et 65% d'entre eux étaient des femmes.

L'incidence d'hyponatrémie grave augmentait avec l'âge et était la plus élevée chez les femmes ≥ 80 ans. Les incidences après le début de la prise de l'antidépresseur étaient de :

- **En fonction de l'âge:** ≥ 80 ans (4%), entre 65 et 79 ans (3%), entre 45 et 64 ans (1%), < 45 ans (0,1%).
- **En fonction du sexe: femmes:** ≥ 80 ans (6,5%), entre 65 et 79 ans (3,7%), entre 45 et 64 ans (0,94%), > 45 ans (0,05 à 0,16%)
versus hommes : ≥ 80 ans (3,4%), entre 65 et 79 ans (3,4%), entre 45 et 64 ans (1,6%), < 45 ans (0,05 à 0,2%).

Risque d'hyponatrémie grave par rapport à la période de référence (période 1) :

- Dans les **3 mois après le début** de la prise de l'antidépresseur (période 3) : **risque 4,3 fois plus élevé** (statistiquement significatif).

– *adjusted odds ratio* : 4,3 (IC à 95% entre 3,3 et 5,5), statistiquement significatif.
– Lorsqu'on exclut les patients qui ont été traités simultanément avec un diurétique thiazidique, l'*adjusted odd ratio* était de 3,7 (IC à 95% entre 2,8 et 5).

- **Un an après le début** de la prise de l'antidépresseur (période 4) , chez les patients qui ont continué le traitement par ISRS ou venlafaxine: **pas** d'augmentation du risque.
- **Juste avant le début** de la prise de l'antidépresseur (période 2) : **risque 2,8 fois plus élevé** (statistiquement significatif) : voir aussi « Limites de l'étude »).

adjusted odds ratio: 2,8 (IC à 95% de 2,2 à 3,6), statistiquement significatif.

Limites de l'étude

On ne peut exclure des biais et des facteurs confondants résiduels. L'étude est basée sur un registre, avec pour conséquence que la motivation pour mesurer la natrémie n'est pas connue.

Les résultats montrent étonnamment qu'au cours de la période juste avant le début de la prise de l'antidépresseur (période 2), le risque d'hyponatrémie grave était déjà augmenté, y compris après correction pour les facteurs confondants. Les auteurs constatent qu'une hospitalisation et une co-morbidité (p.ex. insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral) survenaient plus fréquemment pendant cette période, et que ces facteurs peuvent expliquer en partie le risque accru (NB CBIP : p.ex. par surcharge volémique ou utilisation de diurétiques).

Commentaire du CBIP

Dans le groupe des IRSN, cette étude n'a examiné que la venlafaxine. **Laduloxétine** n'a pas été étudiée. Les auteurs de l'étude considèrent que, sur base des études de petite taille, l'existence d'un risque d'hyponatrémie avec la duloxétine n'est pas claire. Nos sources (Martindale, RCP, Kompas) et les Folia de juin 2016 mentionnent aussi un risque d'hyponatrémie pour la duloxétine.

Cette étude a aussi été discutée dans le **Journal Watch**² avec le commentaire suivant :

- Cette étude nous rappelle qu'il y a un risque d'hyponatrémie grave avec certains antidépresseurs, surtout chez les patients âgés. Le risque semble le plus élevé au début du traitement, et pendant cette période il est préférable de mesurer la natrémie (NB CBIP, d'autant plus en cas de présence de facteurs de risque de survenue d'hyponatrémie, comme la prise de diurétiques).
- Chez les patients chez qui on n'observe pas d'hyponatrémie au début du traitement, le risque à long terme semble faible. Si une hyponatrémie est constatée des mois ou des années après le début de la prise de l'antidépresseur, il faut dès lors rechercher d'autres causes.

Conclusion du CBIP : Bien que dans cette étude on ne peut exclure des facteurs confondants résiduels, l'association forte montre qu'après le début de la prise d'un ISRS ou IRSN, il est conseillé d'être particulièrement vigilant à la survenue d'une hyponatrémie, surtout chez les femmes âgées.

Noms des spécialités concernées :

- ISRS: voir Répertoire
- IRSN: voir Répertoire

Sources

1. Isaa I. et al. The association of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine with profound hyponatremia *European Journal of Endocrinology* 2025; 193: 179-187 (doi: 10.1093/ejendo/lvaf140)
2. Post SE. Are antidepressants associated with severe hyponatremia ? *Journal Watch* 2025 August 21

Risque d'atteintes démyélinisantes centrales sous anti-TNF

L'apparition ou l'aggravation de maladies démyélinisantes telles que la sclérose en plaques est un effet indésirable documenté des anti-TNF. Une méta-analyse quantifie le risque de nouveaux cas de démyélinisation sous anti-TNF : une augmentation de 38% est observée par rapport aux traitements conventionnels.

Messages clés

- Les inhibiteurs du TNF sont depuis longtemps associés à des maladies démyélinisantes du système nerveux central, notamment la sclérose en plaques.
- Une méta-analyse montre une augmentation de 38% du risque de nouvelles atteintes démyélinisantes sous anti-TNF, par rapport aux traitements conventionnels. Les résultats suggèrent un effet de classe, qui ne dépendrait pas du type de maladie auto-immune pour laquelle l'anti-TNF a été introduit.
- Il est conseillé de surveiller les patients à l'apparition de symptômes neurologiques pendant leur traitement.
- **Commentaire du CBIP :**
Bien que le risque accru de maladies démyélinisantes soit déjà mentionné dans le RCP des anti-TNF, on ne disposait pas, jusqu'à présent, de données chiffrées permettant de quantifier le risque de nouveaux cas de démyélinisation sous anti-TNF. C'est ce que documente cette méta-analyse à grande échelle.

Les inhibiteurs du TNF (adalimumab, infliximab, étanercept, golimumab, certolizumab pégol) constituent une option thérapeutique importante dans la prise en charge des maladies auto-immunes sévères et difficiles à traiter. Ils sont largement utilisés en rhumatologie, en gastro-entérologie et en dermatologie.

Le risque de maladies démyélinisantes du système nerveux central (SNC), dont la sclérose en plaques (SEP), est un risque bien documenté des anti-TNF. Un lien de causalité n'a pas été formellement démontré. Selon certaines hypothèses, le TNF- α pourrait jouer un rôle dans les processus démyélinisants du SNC, ce qui suggère une plausibilité biologique. Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), il est précisé qu'il peut s'agir d'une **nouvelle poussée** ou d'une **aggravation d'atteintes démyélinisantes existantes**.

En février 2026, *La Revue Prescrire* a commenté une synthèse méthodique et une méta-analyse ayant évalué le risque de **nouvelles atteintes** inflammatoires du SNC suite à l'exposition aux anti-TNF. Diverses atteintes inflammatoires y étaient évaluées. L'article de *La Revue Prescrire* s'est focalisé sur les résultats concernant spécifiquement les atteintes démyélinisantes, principalement la sclérose en plaques.

Les auteurs ont inclus plusieurs études observationnelles totalisant près d'un million de patients atteints de diverses maladies auto-immunes, dont environ 100 000 avaient été exposés à un anti-TNF. La durée moyenne de suivi était d'environ 5 ans.

Le risque de **nouveaux cas de maladies démyélinisantes** du SNC (SEP, névrite optique, myélite transverse, maladies du spectre de la neuromyélie optique (NMOSD)) était accru chez les patients traités par un anti-TNF, par rapport aux patients exposés à des **traitements conventionnels** sans anti-TNF. Le risque augmentait de 38% (risque relatif 1,38 ; IC à 95 % 1,04–1,81, statistiquement significatif). En chiffres absolus, les incidences des atteintes inflammatoires du SNC varient entre environ 2 et 13 pour 10 000 personnes-années.

Les analyses complémentaires (pour toutes les formes d'atteintes inflammatoires du SNC) n'ont pas mis en évidence de différence notable entre les différents anti-TNF, ce qui suggère un **effet de classe**. Contrairement aux certaines études antérieures, on n'a pas constaté de différence selon le type de maladie auto-immune traitée (maladies rhumatismales, maladies inflammatoires de l'intestin). Le risque semble donc davantage lié à l'exposition à l'anti-TNF en tant que tel, plutôt qu'à la nature de la maladie auto-immune pour laquelle l'anti-TNF avait été initié.

Commentaires du CBIP

- Cette méta-analyse à grande échelle fournit pour la première fois des estimations agrégées des nouveaux cas de maladies démyélinisantes sous anti-TNF, dans le cadre d'une analyse plus large des maladies inflammatoires du SNC. Aucune différence notable n'a été constatée selon le type d'anti-TNF ou de la pathologie sous-jacente.
- La méta-analyse s'est spécifiquement concentrée sur l'incidence des nouveaux cas, ce qui permet une évaluation spécifique de ce risque. Ces données viennent compléter les avertissements figurant déjà dans les RCP, qui signalent également des cas d'aggravation d'atteintes démyélinisantes préexistantes.
- La sévérité de la maladie auto-immune sous-jacente peut, en soi, majorer le risque d'atteintes démyélinisantes et la probabilité

d'un traitement par anti-TNF. Les différences de sévérité de la maladie ont été prises en compte jusqu'à un certain point, mais l'influence de la sévérité de la maladie ne peut être totalement exclue.

- La méta-analyse a principalement comparé les anti-TNF à des traitements conventionnels (tels que le méthotrexate). Les données comparatives avec d'autres classes de médicaments, telles que les anti-JAK ou d'autres médicaments biologiques (comme les inhibiteurs des interleukines), sont limitées et ne permettent pas de tirer des conclusions fiables.
- Le risque absolu de maladies démyélinisantes lié à l'utilisation d'anti-TNF reste limité, mais il s'agit de troubles neurologiques graves. Les anti-TNF étant très largement utilisés, la vigilance est de mise. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes d'atteintes démyélinisantes, il convient d'envisager d'autres options thérapeutiques si possible.

Noms des spécialités concernées :

- Adalimumab : Amgevita[®], Hukyndra[®], Hulio[®], Humira[®], Hyrimoz[®], Idacio[®], Imraldi[®], Yuflyma[®] (voir Répertoire)
- Certolizumab pégol : Cimzia[®] (voir Répertoire)
- Étanercept : Benepali[®], Enbrel[®], Erelzi[®], Nepexto[®] (voir Répertoire)
- Golimumab : Simponi[®] (voir Répertoire)
- Infliximab : Flixabi[®], Remicade[®], Remsima[®], Zessly[®] (voir Répertoire)

Sources

- La Revue Prescrire. Anti-TNF alpha : sclérose en plaques. La Revue Prescrire (2026 Jan 1)
- Xie W, Sun Y, Zhang W, et al. Risk of inflammatory central nervous system diseases after tumor necrosis factor inhibitor treatment for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol 2024;81:1284-1294.

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.