

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANVIER  
2026****FOCUS**

Affections malignes secondaires après un traitement oncologique : la vigilance désormais aussi de mise en cas de thérapies cellulaires CAR-T

Différents traitements oncologiques peuvent donner lieu à une deuxième affection maligne, parfois des années plus tard. Ce risque est désormais aussi mentionné dans le RCP des thérapies cellulaires CAR-T.

**LU POUR VOUS**

Le vaccin contre le VRS en prévention des hospitalisations des plus de 60 ans.

Une étude de grande envergure, impliquant plus de 130 000 sujets âgés de plus de 60 ans, offre de nouvelles perspectives concernant la protection en conditions réelles du vaccin contre le VRS à l'égard des hospitalisations. Envie d'en savoir plus sur l'efficacité du vaccin et sur ses implications pour votre pratique ? Lisez la suite.

Le sémaglutide oral réduit-il les événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques ?

Découvrez les résultats de l'étude SOUL, qui évalue les effets du sémaglutide oral sur les événements cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire.

**ACTUALITÉS**

Remerciements aux experts Folia 2025

Lors du processus rédactionnel, certains articles Folia sont relus par des experts dans le domaine concerné. Nous remercions les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires en 2025.

Manipulations d'études cliniques : deux exemples sous la loupe du BMJ

Le British Medical Journal révèle des manquements dans les études du ticagrélor. Transparence clinique : illusion ou réalité ?

**NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS****Nouveautés en médecine spécialisée**

- acoramidis (Beyontra®)

**Nouveautés en oncologie**

- mosunétuzumab (Lunsumio®)

**Nouveautés homéopathiques**

- Ubichinon Compositum®

**Nouvelles formes**

- Spascupreel® crème

**Nouveaux dosages**

- mirikizumab 200 mg inj. SC (Omvoh®)
- sofosbuvir + velpatasvir gran. 150/37,5 et 200/50 mg (Epclusa®)

**Nouvelles indications**

- dupilumab (Dupixent®)
- nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®)

**Remboursements**

- Modifications de remboursement

**Disponibilité limitée**

- olanzapine inj. (Zypadhera®)

**Arrêts de commercialisation**

- acide flufénamique + salicylate glycol + mucopolysaccharide polysulfate (Mobilisin®)
- acide folinique 350 mg/14 ml sol. inj. (VoriNa®)
- buprénorphine compr. subling. (Subutex®)
- Calmedoron®
- érythromycine 40 mg/ml sol. cut. (Erycine®)
- furosémide gél. lib. prol. (Lasix P®)
- moclobémide (Moclobemide Sandoz®)

**PHARMACOVIGILANCE****Dompéridone pour stimuler la lactation : sevrage avec symptômes psychiatriques**

La dompéridone est parfois utilisée off-label pour stimuler la lactation. Plusieurs autorités de santé ont analysé les cas de symptômes psychiatriques chez des femmes allaitantes qui avaient arrêté la dompéridone. Y a-t-il un impact sur la balance bénéfice-risque de la dompéridone utilisée pour stimuler la lactation ?

## Focus

## Affections malignes secondaires après un traitement oncologique : la vigilance désormais aussi de mise en cas de thérapies cellulaires CAR-T

Différents traitements oncologiques peuvent donner lieu à une deuxième affection maligne, parfois des années plus tard. Ce risque est désormais aussi mentionné dans le RCP des thérapies cellulaires CAR-T. Suite à cet ajout, nous abordons ici (1) la notion d'affections malignes secondaires, (2) les thérapies cellulaires CAR-T et (3) les constats à l'origine de cette adaptation de leur RCP.

### Messages clés

- Différents traitements oncologiques peuvent donner lieu à une deuxième affection maligne, parfois des années plus tard.
- Ce phénomène est connu pour certaines chimiothérapies classiques, les inhibiteurs de PARP et la radiothérapie.
- Des cas d'affections malignes secondaires sont désormais aussi décrits en marge de thérapies cellulaires CAR-T, développées récemment, et sont dès lors mentionnés dans leur RCP.

### Contexte général

- L'utilisation de **thérapies oncologiques systémiques a fortement évolué** ces dix dernières années. Alors que la chimiothérapie est longtemps restée la norme, les thérapies ciblées (*targeted*) et, plus récemment, l'immunothérapie sont aujourd'hui de plus en plus souvent appliquées. Cette évolution s'est traduite par une amélioration des chances de survie, mais elle s'accompagne aussi de **nouveaux défis**, dont le risque d'affections malignes secondaires qui, dans certains cas, est associé à la thérapie mise en œuvre.
- Dans le contexte de maladies potentiellement mortelles, le risque d'**affection maligne secondaire est généralement considéré comme étant acceptable**, surtout lorsque les alternatives de traitement disponibles sont limitées, voire nulles. De ce fait, les patients font le plus souvent l'objet d'un suivi étroit de la part de leur oncologue, moyennant des examens d'imagerie et des tests de laboratoire réguliers permettant une détection généralement précoce d'éventuelles nouvelles tumeurs.
- L'Agence européenne des médicaments (EMA) a dernièrement imposé, via le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), la mention des tumeurs secondaires dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'un nouveau type de traitement antitumoral : **les thérapies cellulaires CAR-T**. Suite à cet ajout, nous abordons ici (1) la notion d'affections malignes secondaires, (2) la teneur des thérapies cellulaires CAR-T et (3) les constats à l'origine de cette adaptation du RCP pour les thérapies cellulaires CAR-T.

### Affections malignes secondaires

- Il convient de différencier une **affection maligne secondaire** d'une récurrence ou d'une métastase de la tumeur initiale. Il s'agit d'un **nouveau cancer primitif**, qui survient indépendamment du premier cancer mais qui, dans certains cas, peut être en lien avec un traitement antérieur. La contribution d'un traitement antitumoral spécifique dans la survenue d'un nouveau cancer est souvent difficile à déterminer, car les patients reçoivent en général plusieurs traitements et combinaisons de médicaments. Sans oublier que d'autres facteurs de risque, comme une prédisposition génétique ou l'affection sous-jacente, peuvent aussi intervenir. Ce lien causal est toutefois mieux documenté et démontré plus clairement pour certains traitements.
- Le risque d'affections malignes secondaires est ainsi bien documenté pour **certaines agents de chimiothérapie**, notamment les agents alkylants (comme les dérivés de la moutarde à l'azote et le busulfan), les inhibiteurs de la topo-isomérase II (étoposide) et les anthracyclines. Ces médicaments peuvent causer des dommages à l'ADN qui peuvent - parfois des années après le traitement - conduire à un nouveau cancer primitif, souvent un cancer hématologique tel qu'une leucémie.
- La **radiothérapie** est également associée à un risque accru de tumeurs secondaires, le plus souvent dans la zone irradiée ou à proximité.
- Du côté des **thérapies ciblées**, les inhibiteurs de PARP sont un exemple connu pour aller de pair avec un risque majoré d'affections malignes secondaires, notamment de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloblastique (LAM). Dans ce cadre, le SMD peut se manifester comme un stade précoce de LAM. Ces risques sont également décrits dans le RCP de ces médicaments à usage oral qui sont utilisés, entre autres, en cas de cancer du sein et de l'ovaire avec mutation des gènes BRCA.
- À ce jour, on n'a pas identifié de preuves probantes d'un risque accru d'affections malignes secondaires pour un **immunothérapie** à base d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. Ces médicaments relativement récents n'occasionnent pas de dommages directs à l'ADN, mais un suivi prolongé reste indiqué. Ils sont désormais utilisés à grande échelle dans différents types de cancers. Nous consacrons une section distincte de cet article aux thérapies cellulaires CAR-T, qui sont une autre forme d'immunothérapie.

### Qu'est-ce qu'une thérapie cellulaire CAR-T ?

- Une thérapie cellulaire CAR-T est une forme avancée d'immunothérapie qui est mise en œuvre pour certaines hémopathies

malignes. À ce jour (novembre 2025), 4 produits sont disponibles en Belgique (cf. Répertoire) : l'axicabtagène ciloleucel (Yescarta®), le bréxucabtagène autoleucel (Tecartus®), le ciltacabtagène autoleucel (Carvykti®) et le tisagenlecleucel (Kymriah®).

- CAR-T est l'acronyme de *Chimeric Antigen Receptor T cells*. Dans cette thérapie, les cellules T du patient (cellules T autologues) sont génétiquement modifiées à l'extérieur du corps (*ex vivo*) de manière à exprimer des récepteurs antigéniques chimériques (CAR). Ces récepteurs permettent aux cellules T de reconnaître une protéine spécifique (antigène) à la surface des cellules tumorales et de détruire les cellules tumorales.
- Dans le traitement de lymphomes B, la cible la plus utilisée est la protéine CD19, une protéine présente à la surface de cellules B tant normales que malignes.
- Avant l'administration des cellules CAR-T, le patient est traité par chimiothérapie pour réduire les cellules T existantes et ainsi favoriser l'expansion et l'efficacité des cellules CAR-T. Ensuite, le patient reçoit ses cellules modifiées à l'occasion d'une perfusion unique et ces cellules identifient et détruisent toutes les cellules CD19+ (cellules B normales et malignes).
- Dans certains cas, les thérapies cellulaires CAR-T peuvent sauver la vie de patients, en particulier les patients qui sont atteints de cancers résistants ou de récidives et qui ne réagissent plus aux traitements habituels. La réponse au traitement varie néanmoins d'un patient à l'autre et une longue rémission n'est pas garantie à tous les coups.
- Les effets indésirables peuvent être très graves, cf. Répertoire.

### Affections malignes secondaires après thérapies cellulaires CAR-T

- Des cas d'affections malignes secondaires d'origine cellulaire T ont été décrits récemment chez des patients ayant reçu une thérapie cellulaire CAR-T. Il s'agit en l'espèce d'un nouveau cancer, qui est différent du cancer initial et qui trouve son origine dans les cellules T, tel qu'un lymphome T ou une leucémie à lymphocytes T.
- Le PRAC, le comité de pharmacovigilance de l'EMA, a évalué 38 cas de seconds cancers primitifs d'origine cellulaire T chez quelque 42 000 patients traités (cf. site web de l'EMA). Des échantillons de tissus ont été analysés dans la moitié environ des cas et, dans sept de ces cas, les chercheurs ont trouvé le *CAR construct* (le fragment d'ADN génétiquement intégré qui permet aux cellules T de reconnaître leur cible) dans les cellules tumorales. Cette découverte laisse à penser que les cellules CAR-T jouent un rôle dans le développement de ces affections malignes. Ces cancers secondaires sont survenus entre quelques semaines et plusieurs années après le traitement et certains cas ont connu une issue fatale.
- Les RCP de toutes les thérapies cellulaires CAR-T ont désormais été adaptés, mentionnant explicitement ce risque, recommandant un suivi à vie des patients et préconisant de signaler les cas de nouveaux cancers au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour investigation. Les effets indésirables peuvent également être signalés au service de Vigilance de l'AFMPS via [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) ou par e-mail à [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

### Conclusion

Les nouveaux traitements oncologiques offrent parfois un gain de survie, mais ils sont aussi associés à d'importants risques et effets indésirables tardifs ainsi que, potentiellement, à de rares affections malignes secondaires. Le suivi au long cours reste essentiel.

### Sources

- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et les documents DHPC (disponibles sur [www.basededonneesdesmedicaments.be](http://www.basededonneesdesmedicaments.be)) des médicaments mentionnés
- EMA. CAR T-cell medicines: PRAC identifies risk of secondary malignancies of T-cell origin. 14/06/2024. Via <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-june-2024>

Lu pour vous

## Le vaccin contre le VRS en prévention des hospitalisations des plus de 60 ans.

**Une vaste étude danoise de phase 4, impliquant plus de 130 000 sujets âgés de plus de 60 ans, offre de nouvelles perspectives concernant la protection en conditions réelles du vaccin contre le VRS à l'égard des hospitalisations. Cet article traite du protocole de l'étude, de ses principaux résultats et de ses limites.**

### Messages clés

- Une étude ouverte randomisée, menée au Danemark, a évalué l'effet d'une vaccination contre le VRS sur les hospitalisations parmi des patients âgés de 60 ans ou plus.
- Les investigateurs ont recensé **0,11 hospitalisation** pour une infection des voies respiratoires due au VRS **pour 1 000 patients-années parmi les patients vaccinés** et **0,66 hospitalisation** pour une infection des voies respiratoires due au VRS **pour 1 000 patients-années parmi les patients non vaccinés**. L'efficacité du vaccin était donc de 83,3 % (IC à 95 % de 42,9 à 96,9).
- Les critères d'évaluation secondaires (hospitalisation pour infection des voies respiratoires inférieures due au VRS et hospitalisation pour infection des voies respiratoires de toute cause) sont également survenus moins fréquemment dans le groupe vacciné que dans le groupe témoin.
- Aucun cas de Guillain-Barré ne s'est déclaré dans les six semaines suivant la vaccination.
- **Conclusion du CBIP** : Cette étude conforte les données existantes sur l'efficacité du vaccin contre le VRS chez les personnes âgées, mais son efficacité chez les patients exposés au plus haut risque de maladie sévère (personnes âgées fragiles ou vulnérables et personnes immunodéprimées) et le rapport coût/efficacité de la vaccination contre le VRS doivent être documentés plus spécifiquement. De plus, l'étude a utilisé **le vaccin bivalent contre le VRS (Abrysvo®)** qui n'est pas (encore) remboursé en Belgique chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

### En quoi cette étude est-elle importante ?

Ces dernières années ont été marquées par la publication de nombreuses nouvelles informations relatives à la vaccination contre le VRS. Les Folia d'avril 2025 consacraient une large rubrique à la vaccination contre le VRS chez les seniors, mettant l'accent sur la protection offerte par le vaccin sur plusieurs saisons. Des études ont démontré que le vaccin protège des infections des voies respiratoires inférieures symptomatiques dues au VRS. Mais les données sont limitées en ce qui concerne la protection en conditions réelles de la vaccination contre les hospitalisations dues au VRS chez les personnes âgées.

Cette étude ouverte randomisée a évalué l'effet d'une vaccination contre le VRS sur les hospitalisations parmi des patients âgés de 60 ans ou plus.

### Protocole de l'étude

- Il s'agit d'une étude de phase IV, ouverte et randomisée, qui a été menée au Danemark durant l'hiver 2024-2025, et donc sur une saison d'exposition au VRS.
- Tous les citoyens danois âgés de plus de 60 ans ont reçu un courriel les invitant à participer à l'étude. Il n'y avait pas de critères d'exclusion formels, à l'exception d'une contre-indication à la vaccination (par exemple, une hypersensibilité à l'un des composants du vaccin).
- Les patients âgés de 60 ans ou plus ont été randomisés vers un groupe intervention (vacciné contre le VRS) ou vers un groupe témoin (non vacciné).
- Le vaccin contre le VRS utilisé était le vaccin bivalent contre le sous-groupe A et le sous-groupe B du VRS.
- Sur les 131 379 patients randomisés, 131 276 ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter. La collecte de données a été effectuée au moyen de données des banques de données nationales.
- Le critère d'évaluation primaire était l'hospitalisation pour une infection des voies respiratoires due au VRS, survenant entre 14 jours après la vaccination et la fin de la saison hivernale (31/05/2025).
- Les critères d'évaluation secondaires étaient l'hospitalisation pour une infection des voies respiratoires inférieures dues au VRS et l'hospitalisation pour une infection des voies respiratoires de toute cause, survenant entre 14 jours après la vaccination et le 31/05/2025.
- L'efficacité vaccinale était définie comme suit : 1 – le risque relatif de survenue de critères d'évaluation dans le groupe intervention par rapport au groupe témoin (x 100 pour l'exprimer en pourcentage). Le critère de réussite était défini comme une efficacité minimale de 20 %.

### Résultats en bref

- Le critère d'évaluation primaire (hospitalisation pour infection des voies respiratoires due au VRS) a été enregistré chez 3 des 65 642 patients du groupe intervention (0,11 hospitalisation pour 1 000 patients-années) et chez 18 des 65 634 patients du groupe témoin (0,66 hospitalisation pour 1 000 patients-années), correspondant à une efficacité vaccinale de 83,3 % (IC à 95 % de 42,9 à 96,9 ; p = 0,007 pour une efficacité vaccinale minimale de 20 %).
- Critères d'évaluation secondaires :
  - Les investigateurs ont recensé une hospitalisation pour une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS chez un seul patient du groupe intervention mais chez 12 patients du groupe témoin (efficacité vaccinale : 91,7 % (IC à 95 % de 43,7 à 99,8) ; p = 0,009 pour une efficacité vaccinale minimale de 20 %).
  - Les investigateurs ont recensé une hospitalisation pour une infection des voies respiratoires de toute cause chez 284 patients du groupe intervention et 335 patients du groupe témoin (efficacité vaccinale : 15,2 % (IC à 95 % de 0,5 à 27,9) ; p = 0,04 pour une efficacité vaccinale > 0 %).
- Innocuité
  - Le nombre d'effets indésirables graves ne différait pas d'un groupe à l'autre. Aucun cas de Guillain-Barré n'a été déclaré dans les six semaines suivant la vaccination.

- Dans les six semaines suivant la vaccination, 1 341 patients du groupe intervention et 1 669 patients du groupe témoin ont présenté au moins un effet indésirable.
- Cinq (5) patients du groupe intervention ont développé un effet indésirable grave que les investigateurs ont estimé être lié au vaccin. Il s'agissait d'un effet attendu (céphalées ou malaise) dans 2 cas, et d'un effet inattendu (paralysie faciale de Bell, douleurs abdominales associées à une élévation des enzymes hépatiques et péricardite) dans 3 cas.
- Dans les six semaines suivant la vaccination, les investigateurs ont dénombré 50 effets indésirables graves d'issue fatale (17 dans le groupe intervention et 33 dans le groupe témoin), n'estimant aucun cas lié au vaccin. Cent-quarante-six (146) décès sont survenus dans le groupe intervention, et 120 dans le groupe témoin (différence non statistiquement significative) après la fin de la saison de VRS.

## Limites de l'étude

- L'étude était promue par Pfizer, le fabricant du vaccin bivalent contre le VRS utilisé. D'après les auteurs, le promoteur a été impliqué dans l'élaboration du protocole de l'étude et des méthodes statistiques, mais ni dans la conduite de l'étude, ni dans la collecte et l'analyse des données.
- L'étude étant ouverte, le patient et l'investigateur savaient tous deux si le patient avait été versé dans le groupe intervention ou dans le groupe témoin. Cet aspect peut possiblement avoir influencé la déclaration d'effets indésirables.
- Les patients inclus dans cette étude étant relativement jeunes (âge médian de 69,4 ans), il se peut que des patients exposés à un risque plus élevé d'hospitalisation n'aient pas été inclus.

## Commentaire du CBIP

- Cette étude conforte les données existantes sur l'efficacité du vaccin contre le VRS chez les patients âgés de 60 ans ou plus. Mais son efficacité chez les patients exposés à un risque accru de maladie sévère (personnes âgées fragiles ou vulnérables et personnes immunodéprimées) et le rapport coût/efficacité de la vaccination contre le VRS doivent encore être documentés plus spécifiquement.
- C'est le vaccin bivalent contre le VRS qui a été utilisé dans cette étude. À ce jour (situation au 06/01/2026), c'est le vaccin monovalent contre le VRS qui est remboursé par l'INAMI pour les patients âgés de 65 ans ou plus présentant des facteurs de risque supplémentaires. En Belgique, le vaccin bivalent ne fait pas (encore) l'objet d'un remboursement pour cette population.

## Noms des spécialités concernées :

Noms des spécialités concernées

- Vaccin bivalent contre le VRS : Abrysvo® (cf. Répertoire)
- Vaccin monovalent contre le VRS : Arexvy® (cf. Répertoire)

## Sources

Lassen MCH, Johansen ND, Christensen SH et al. (2025). RSV Prefusion F Vaccine for Prevention of Hospitalization in Older Adults. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2509810

Folia: Vaccination contre le VRS chez les adultes et seniors : le Conseil Supérieur de la Santé renforce ses recommandations. Avril 2025 via <https://www.cbip.be/fr/articles/4523?folia=4520>

Lu pour vous

## Le sémaglutide oral réduit-il les événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques ?

Peut-on espérer un bénéfice cardiovasculaire avec un analogue du GLP-1 administré par voie orale, là où seules certaines formes injectables avaient jusqu'ici convaincu ? L'étude SOUL, avec le sémaglutide oral, apporte des éléments nouveaux chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

### Messages clés

- L'étude SOUL est un large essai international, randomisé, en double aveugle, mené sur près de 10 000 patients, pendant une durée de 4 ans.
- Elle évalue l'impact cardiovasculaire du **sémaglutide oral** chez des patients **diabétiques de type 2** et qui présentent un **risque cardiovasculaire élevé**, en comparaison au placebo.
- Le traitement est évalué en plus des soins standards pour le diabète et la prévention cardiovasculaire.
- Le sémaglutide oral permet une diminution du risque d'événements cardiovasculaires majeurs avec un NNT approximatif de 56 (sur une durée de 4 ans). Autrement dit, il faut traiter 56 patients pendant 4 ans environ pour éviter un événement cardiovasculaire majeur. Le bénéfice est du même ordre de grandeur que celui obtenu avec la sémaglutide injectable dans l'étude SUSTAIN-6.
- Les données de sécurité n'apportent pas d'éléments nouveaux. La mauvaise tolérance gastro-intestinale est responsable de plus d'arrêts de traitement avec le sémaglutide en comparaison au placebo.
- Les résultats doivent être interprétés en tenant compte de limites liées à la généralisabilité, notamment la population étudiée et la sous-représentation de certains groupes.
- **Conclusions du CBIP** : le sémaglutide oral offre une alternative similaire au sémaglutide injectable, pour certains patients atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire chez qui la voie d'administration constitue un obstacle, à condition de respecter scrupuleusement les modalités d'administration.

### En quoi cette étude est-elle importante ?

Plusieurs études cliniques ont montré un bénéfice, en comparaison au placebo, sur des événements cardiovasculaires majeurs, avec certains analogues du GLP-1 injectables (dont le sémaglutide) chez des patients souffrant de diabète de type 2<sup>1,2,3,4</sup>. Pour le sémaglutide oral, les études disponibles à ce jour n'ont montré aucun bénéfice cardiovasculaire<sup>5</sup>. De même, pour les gliptines, qui agissent également sur le système des incrétines et sont administrés par voie orale, les études disponibles n'ont pas non plus démontré de bénéfice cardiovasculaire. L'étude SOUL<sup>6</sup> discutée ici a évalué spécifiquement les effets du sémaglutide administré par voie orale sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez des patients souffrant de diabète de type 2 et qui présentent un risque cardiovasculaire élevé (antécédents cardiovasculaires et/ou maladie rénale chronique).

### Protocole de l'étude

- Essai multicentrique (à l'échelle internationale), randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo.
- **Population** :
  - 9 650 patients âgés de  $\geq 50$  ans (âge moyen 66 ans), atteints de diabète de type 2, IMC moyen 31 kg/m<sup>2</sup>
  - Inclusion si maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée, maladie rénale chronique définie par une eGFR < 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (à l'exception de la maladie rénale terminale), ou les deux
  - HbA1c moyenne : 8%
  - eGFR moyen : 74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (70% ont un eGFR supérieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et seulement 12,5% ont un eGFR inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- **Chaque participant reçoit un traitement standard** : traitement hypoglycémiant et de réduction du risque cardiovasculaire, conformément aux directives locales (voir plus d'infos).
  - **Intervention** : sémaglutide oral (dose cible de 14 mg 1x/jour, avec programme d'escalade de dose)
  - **Comparateur** : placebo

- Traitements hypoglycémiantes à l'inclusion (pourcentage des patients) : metformine (76% environ), insulines (50% environ), sulfamidés hypoglycémiantes (29% environ), inhibiteurs du SGLT2 (27 % environ), inhibiteurs de la DPP-4 (23% environ), gliptines (4% environ), inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases (2% environ)
- Traitement cardiovasculaire à l'inclusion (pourcentage des patients) : hypolipémiants (89% environ), antithrombotiques (77% environ), bêta-bloquants (64% environ), diurétiques (42% environ), IECA (41% environ), Sartans (38% environ), antagonistes du calcium (37% environ), anticoagulants (9% environ), complexe sacubitril/valsartan (0,4% environ)

- **Durée de suivi médian** : 4 ans
- **Critère d'évaluation primaire** : La survenue d'un premier événement cardiovasculaire majeur (*Major Adverse Cardiac Events* ou MACE, soit les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les infarctus du myocarde non fatals et les décès d'origine cardiovasculaire) après la randomisation.
- Des événements rénaux graves, la mortalité cardiovasculaire et des événements indésirables majeurs au niveau des membres sont évalués en tant que **critères secondaires confirmatoires** (voir plus d'infos).

- Les critères de jugement secondaires dits « confirmatoires » sont évalués selon un ordre hiérarchique prédéfini, généralement après démonstration de la significativité du critère principal. Cette approche permet de tester plusieurs hypothèses tout en contrôlant le risque global de faux positifs (erreur de type I). Concrètement, les critères sont analysés dans un ordre fixé à l'avance : tant qu'un critère atteint la significativité statistique, le test du critère suivant peut être interprété de manière confirmatoire. En revanche, si un critère n'est pas significatif, l'analyse hiérarchique s'arrête : les critères suivants peuvent encore être analysés, mais leurs résultats doivent être considérés comme exploratoires et n'ont aucune valeur probante.
- Dans cette étude la séquence d'analyse est la suivante : événements rénaux graves, suivis de la mortalité cardiovasculaire puis des événements indésirables majeurs au niveau des membres.
  - Les événements rénaux graves sont un composite à cinq critères comprenant : les décès d'origine cardiovasculaire, les décès d'origine rénale, une diminution persistante d'au moins 50 % du DFG par rapport à la valeur initiale, un DFG persistant < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ou l'instauration d'un traitement de suppléance rénale par dialyse ou transplantation.
  - Les événements indésirables majeurs au niveau des membres sont un composite à deux critères comprenant l'hospitalisation pour ischémie aiguë d'un membre ou l'hospitalisation pour ischémie chronique d'un membre.

- Concernant la collecte de **données de sécurité**, le protocole se concentre principalement sur les événements indésirables graves, les événements indésirables conduisant à l'arrêt du médicament et sur certains événements indésirables ciblés tels que la survenue de troubles biliaires, de pancréatites, de rétinopathie diabétique, d'hypoglycémies sévères et de cancers.

## Résultats en bref

- **Critère d'évaluation primaire (MACE)**
  - Incidence :
    - Sémaglutide : **12,0 %**
    - Placebo : **13,8 %**
  - **Hazard ratio (HR)** : 0,86 (IC 95 % : 0,77–0,96, statistiquement significatif)
  - **Réduction absolue du risque (RAR)** : 1,8 %
  - **Nombre nécessaire à traiter (NNT)** : environ 56 (pendant 4 ans)
  - La diminution du MACE est principalement due à une réduction des **infarctus du myocarde non fatals** (HR 0,74 ; IC 95 % : 0,61–0,89, statistiquement significatif).
- **Critères secondaires** (confirmatoires)
  - **Événements rénaux graves** : pas de différence entre les groupes étudiés (HR 0,91; IC 95% : 0,80-1,05, statistiquement non significatif)
  - Étant donné que le résultat pour ce premier critère de jugement secondaire confirmatoire n'est pas statistiquement significatif, les résultats suivants sont uniquement jugés exploratoires.
    - **Décès CV** : HR 0,93 ; IC 95 % : 0,80 - 1,09.
    - **Événements indésirables majeurs au niveau des membres** : HR 0,71 ; IC 95 % : 0,52 - 0,96.
- **Événements indésirables graves**
  - **Il y a eu significativement moins d'événements indésirables graves** (pris dans leur ensemble) **sous sémaglutide** que sous placebo (47,9 % versus 50,3 % des participants ; p = 0,02)
  - Des différences significatives entre les groupes (sémaglutide versus placebo) ont été constatées pour :
    - **Les troubles cardiaques**, qui ont été **significativement moins fréquents sous sémaglutide** que sous placebo (17,8 % versus 19,8 % des participants ; p = 0,02).
    - **Les néoplasmes** (bénins, malins ou indéterminés), qui ont été **significativement plus fréquents sous sémaglutide** que sous placebo (6,8 % versus 5,7 % des participants ; p = 0,02)
- **Événements indésirables ayant mené à des arrêts de traitement** :
  - Il y a eu **significativement plus d'événements indésirables ayant mené à des arrêts de traitement sous sémaglutide** que sous placebo (15,5 % versus 11,6 % des participants ; p < 0,001)
  - Il s'agissait principalement de **troubles gastro-intestinaux** (6,4 % versus 2 % des participants ; p < 0,001)
- Autres effets indésirables ciblés :

- Pas de différence observée entre les groupes concernant le risque de pancréatite, de rétinopathie ou d'hypoglycémie sévère.
- Les troubles biliaires (critère « **maladie aiguë de la vésicule biliaire** ») ont été **plus fréquents sous sémaglutide** (constatés chez 2,8 % des patients sous sémaglutide versus 2,2% des patients sous placebo ; p = 0,04).

### Limites de l'étude

- La population étudiée n'est pas représentative de l'ensemble des patients diabétiques de type 2, ce qui limite la généralisation des résultats. Elle inclut principalement des patients à haut risque cardiovasculaire et sous-représente certains groupes vulnérables, notamment :
  - les personnes d'origine africaine (moins de 3%) alors que le diabète est plus fréquent dans cette population.
  - les femmes (moins de 30%) alors que leur risque de maladie cardiovasculaire et de mortalité associée est plus élevé.
- Pas de comparaison directe avec le sémaglutide injectable ou d'autres alternatives (autre aGLP-1/SGLT2).

### Commentaire du CBIP

- Cette étude SOUL<sup>6</sup> montre que le **sémaglutide administré par voie orale** offre une **protection sur des événements cardiovasculaires majeurs**, chez des **patients à haut risque cardiovasculaire**, avec une **sécurité d'emploi rassurante**. Le NNT approximatif pour prévenir un événement cardiovasculaire majeur sur 4 ans est d'environ 56 patients. Autrement dit, il faut traiter 56 patients pendant 4 ans environ, pour éviter un premier événement cardiovasculaire majeur, à savoir un décès d'origine cardiovasculaire, un AVC ou un infarctus du myocarde. L'ampleur de l'effet du sémaglutide oral sur ces événements cardiovasculaires majeurs est du **même ordre de grandeur** que celui observé dans l'étude SUSTAIN-6<sup>2</sup>, **avec la forme injectable du sémaglutide** où le NNT approximatif pour prévenir un événement cardiovasculaire majeur sur 2 ans est d'environ 44 patients. Les designs de ces 2 études sont légèrement différents et les populations incluses le sont également. Des études de comparaison directe sont absolument nécessaires pour déterminer s'il y a une différence d'effet entre le sémaglutide injectable et le sémaglutide oral.
- Lors du congrès annuel de la *European Renal Association*, l'**absence de bénéfice rénal** avec le sémaglutide oral dans cette étude SOUL **a fait l'objet de discussions**<sup>7</sup>, étant donné les résultats favorables de l'étude FLOW<sup>8</sup> avec le sémaglutide injectable sur un critère composite rénal identique, mais évalué en tant que critère d'évaluation primaire. Dans cette étude FLOW<sup>8</sup>, qui fera prochainement l'objet d'un article dans nos Folia, les patients inclus présentaient tous une maladie rénale chronique et à un stade nettement plus avancé, contrairement à l'étude SOUL discutée ici.
- Il y a eu significativement **moins d'événements indésirables graves sous sémaglutide**, ceci principalement parce que les événements « troubles cardiaques », ont été significativement moins fréquents sous sémaglutide que sous placebo. Ceci est à mettre en parallèle avec les résultats du critère d'évaluation primaire où le sémaglutide oral montre un bénéfice sur les MACE, en comparaison au placebo.
- Il y a eu significativement **plus d'arrêts de traitement sous sémaglutide**, principalement en raison de troubles gastro-intestinaux, ainsi que **plus de maladie aiguë de la vésicule biliaire**. Ceci confirme les données déjà rencontrées précédemment. Le risque significativement augmenté sous sémaglutide de néoplasmes (malin et bénin confondus), mérite un suivi.
- **L'avantage principal de la voie orale** réside dans la meilleure acceptabilité chez les patients qui refusent les injections. Toutefois, les effets secondaires digestifs et les exigences de prise (à jeun, eau limitée, attendre 30 min avant la prise alimentaire ou d'autres médicaments) peuvent nuire à l'adhésion. Une sélection rigoureuse des patients et une éducation appropriée sont essentielles pour en tirer pleinement parti.
- **Le CBIP est d'avis** que le sémaglutide oral offre une alternative similaire au sémaglutide injectable, pour certains patients atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire chez qui la voie d'administration constitue un obstacle, à condition de respecter scrupuleusement les modalités d'administration.

### Noms des spécialités concernées :

- Sémaglutide oral dans le diabète : Rybelsus® (voir Répertoire)

### Sources

- 1 Marso SP, et al ; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27295427; PMCID: PMC4985288.
- 2 Marso SP, et al ; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
- 3 Hernandez AF, et al ; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018 Oct 27;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30291013.
- 4 Gerstein HC, et al ; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled

trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.

**5** Husain M, et al ; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31185157.

**6** McGuire DK, et al ; SOUL Study Group. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025 May 29;392(20):2001-2012. doi: 10.1056/NEJMoa2501006. Epub 2025 Mar 29. PMID: 40162642.

**7** Melville, NA (2025, June 17). Oral Semaglutide: Trends Suggest Potential Kidney Benefits. *Medscape*. Retrieved from <https://www.medscape.com/viewarticle/oral-semaglutide-trends-suggest-potential-kidney-benefits-2025a1000g4w?form=fpf>

**8** Perkovic V, et al ; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):109-121. doi: 10.1056/NEJMoa2403347. Epub 2024 May 24. PMID: 38785209.

Actualités

## Remerciements aux experts Folia 2025

Les Folia sont édités sous la responsabilité du CBIP. Les rédacteurs en chef sont assistés par les membres du Comité de rédaction et de nombreuses autres personnes. Lors du processus rédactionnel, certains articles Folia sont relus par des experts dans le domaine concerné.

Nous remercions particulièrement les experts suivants qui nous ont envoyé leurs commentaires en 2025: N. Alders, S. Bruneel, S. Callens, V. Col, T. De Backer, F. De Bièvre, I. Delneuve, Ch. Devreese, J. Hamdani, A. Janssen, U. Maniewski, V. Piessens, Th. Roisin, S. Schotte, A. Van Den Broucke, P. Van Royen, L. Van Steenberge, M. Van Steenkiste, J. Verbakel, M. Vincent.

Nous remercions également les experts contactés pour la sélection des articles Folia dans le cadre des Folia nursing et Folia dentistes :

- Folia nursing : D. Avcioglu, A. Courtens ; T. Dilles, C. Feyen, G. Wagneur
- Folia dentistes : P. Bogaerts, F. Herrebout, G. Kefel, J. Valembos, J. Van Acker, E. Vandenoostende

Tous les retours d'experts sont discutés en comité de rédaction. La rédaction prend des décisions fondées quant aux changements à intégrer. Nous espérons que les experts ne seront pas offensés si toutes leurs suggestions n'ont pas été retenues. Veuillez nous excuser de toute omission involontaire.

Les rédacteurs en chef Prof. Dr. T Christiaens, Prof. Dr. G. Faron et Dr. E. Van Leeuwen

Actualités

## Manipulations d'études cliniques : deux exemples sous la loupe du BMJ

**Le *British Medical Journal* révèle des manquements dans les études du ticagrélor. Transparence clinique : illusion ou réalité ?**

- Une enquête du *British Medical Journal* (BMJ) a révélé de **graves irrégularités** dans les essais cliniques ayant soutenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du ticagrélor.
- Les manquements concernent différents aspects : la méthodologie, le rôle des chercheurs et la conduite des essais.
- Malheureusement, ce n'est pas un cas isolé. Le CBIP tient à souligner l'importance de la transparence des études cliniques

### Introduction

Les études cliniques, en particulier les études randomisées contrôlées (RCT), constituent la « matière première » de l'*evidence based medicine* (EBM). Leur transparence et leur fiabilité sont donc essentielles.

### Le cas du ticagrélor

Depuis quelques mois, plusieurs génériques du **ticagrélor**, antiplaquettaire largement prescrit dans le syndrome coronarien aigu, sont disponibles sur le marché. A cette occasion, le *BMJ* a réexaminé les données scientifiques initiales ayant soutenu son AMM. L'enquête du BMJ révèle de **graves irrégularités** dans les études ayant soutenu son AMM, toutes sponsorisées par le fabricant.

Dans un article du *BMJ* publié en décembre 2024<sup>1</sup>, un senior editor du BMJ soulève de **sérieuses préoccupations** concernant l'intégrité des données de l'étude PLATO<sup>2</sup>. L'étude PLATO est l'étude pivot de phase III qui a conduit à l'AMM du ticagrélor. Elle a été publiée en 2009 dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) (voir Folia de juillet 2012).

Dans un article du BMJ publié en juin 2025<sup>3</sup>, le même senior editor du BMJ a exprimé des inquiétudes concernant l'intégrité de deux autres études sur le ticagrélor. Il s'agit des études ONSET/OFFSET et RESPOND, dans lesquelles l'effet inhibiteur du ticagrélor sur l'agrégation plaquettaire a été examiné. Ces études ont été publiées respectivement en 2009 et 2010 dans la revue *Circulation*.

Dans ces études, plusieurs manquements ont été mis en évidence par le *BMJ* :

- **Problèmes liés aux chercheurs** : un chercheur ayant activement participé à l'étude n'a jamais été mentionné comme auteur, tandis qu'un autre, pourtant cité comme auteur, a déclaré au BMJ ne pas avoir pris part à l'étude. La plupart des chercheurs, y compris le chercheur principal, étaient injoignables ou ont refusé d'être interviewés. De plus, plusieurs signataires n'avaient aucune expérience préalable sur la fonction plaquettaire.
- **Problèmes méthodologiques** : résultats mal rapportés, données manquantes ou incohérentes, critères d'évaluation modifiés sans déclaration, et ajustements statistiques non transparents.
- **Problèmes de conduite des essais** : protocole très contraignant (jusqu'à six prélèvements sanguins en huit heures, soit plus de 400 mL de sang par patient sur la durée de l'étude), recrutement difficile, mesures de base parfois non réalisées et exclusions non justifiées.

### Transparence des données de recherche : l'exemple des inhibiteurs de la neuraminidase

L'importance de la transparence est illustrée par les études sur les inhibiteurs de la neuraminidase. En 2014, une méta-analyse favorable à ces antiviraux publiée dans *The Lancet Respiratory Medicine* a été contestée par le *British Medical Journal* pour ses limites méthodologiques. Une revue Cochrane fondée sur toutes les données brutes d'essais randomisés, enfin rendues publiques après des années de pression, n'a trouvé aucun effet sur la mortalité et a montré que leurs bénéfices avaient été surestimés (voir Actualités avril 2014 et Folia juillet 2014).

### Le CBIP souligne l'importance de la transparence

Le CBIP tient à souligner l'importance de la **transparence** dans le domaine des études cliniques.

- Il est important que **toutes les données** de la recherche soient mises à disposition pour que des organisations indépendantes puissent les examiner. L'EBM exige naturellement que les données de recherche issues des essais contrôlés randomisés (et d'autres études) soient publiées de manière complète et transparente.
- Les revues doivent également veiller à l'exactitude des données qu'elles publient, car il est impossible pour les lecteurs de consulter les données initiales.
- L'accès aux données est également important pour les patients qui participent aux études cliniques de manière désintéressée.

En 2020, la Cour de justice de l'Union européenne a pris une décision qui devait **garantir la transparence** des rapports d'études cliniques. La Cour a statué que les rapports d'études cliniques (*clinical study reports*) ne bénéficiaient pas d'une "présomption générale de confidentialité" et que les citoyens ont le droit d'accéder librement à ces documents. Ces rapports peuvent donc être consultés sur le **site web de l'EMA** et contiennent des informations sur les études cliniques soumises par le fabricant dans le cadre de la demande d'autorisation de nouveaux médicaments (voir Folia mars 2020).

### Noms des spécialités concernées :

- Ticagrélor: Brilique®, Ticagrelor(e) (voir Répertoire).

### Sources

- 1** Doshi, Peter. Doubts over landmark heart drug trial: ticagrelor PLATO study *BMJ*, 2024, vol. 387.
- 2** Wallentin, Lars, et al. "Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes." *New England Journal of Medicine* 361.11 (2009): 1045-1057.
- 3** Doshi, Peter. Ticagrelor doubts: inaccuracies uncovered in key studies for AstraZeneca's billion dollar drug. *BMJ*, 2025, vol. 389.

Nouveautés médicaments

**Nouveautés médicaments janvier 2026****Nouveautés en médecine spécialisée**

- acoramidis (Beyontra® ) : cardiomyopathie liée à l'amyloïdose à transthyrétine

**Nouveautés en oncologie**

- mosunétuzumab (Lunsumio® ) : lymphome folliculaire

**Nouveautés homéopathiques**

- Ubichinon Compositum®

**Nouvelles formes**

- Spascupreel® crème

**Nouveaux dosages**

- mirikizumab 200 mg inj. SC. (Omvoh® ) : maladie de Crohn
- sofosbuvir + velpatasvir gran. 150/37,5 et 200/50 mg (Eplusa®) : hépatite C chez l'enfant

**Nouvelles indications**

- dupilumab (Dupixent®): urticaire spontané chronique
- nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid® ) : COVID-19 chez l'enfant

**Remboursements**

- Modifications de remboursement

**Disponibilité limitée**

- olanzapine inj. (Zypadhera® ) : assouplissement de la délivrance

**Arrêts de commercialisation**

- acide flufénamique + salicylate glycol + mucopolysaccharide polysulfate (Mobilisin®)
- acide folinique 350 mg/14 ml sol. inj. (VoriNa®)
- buprénorphine compr. subling. (Subutex®)
- Calmedoron®
- érythromycine 40 mg/ml sol. cut. (Erycine®)
- furosémide gél. lib. prol. (Lasix P® )
- moclobémide (Moclobemide Sandoz®)

: 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/1,73m<sup>2</sup>).

: contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 23 décembre. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de février.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 23 janvier 2026.

**Nouveautés en médecine spécialisée****acoramidis (Beyontra® )**

L'**acoramidis** (Beyontra® , chapitre 20.2, délivrance hospitalière, administration orale) est un stabilisateur spécifique de la transthyrétine qui ralentit la formation de dépôts amyloïdes dans le coeur. Il a pour indication la **cardiomyopathie due à l'amyloïdose à transthyrétine** chez les adultes (synthèse du RCP).

Ses effets indésirables sont la diarrhée et la goutte.<sup>1</sup>

Coût : 10 584€ pour 120 comprimés, remboursé en (situation au 1<sup>er</sup> janvier 2026, voir conditions et formulaires)

## Nouveautés en oncologie

### mosunétuzumab (Lunsumio® )

Le **mosunétuzumab** (Lunsumio® , [chapitre 13.3.3](#), médicament orphelin, usage hospitalier, administration intraveineuse) est un anticorps monoclonal bispécifique engageant les lymphocytes T dirigé contre le CD20. Il a pour indication le traitement en monothérapie du **lymphome folliculaire** en rechute ou réfractaire chez les adultes (synthèse du RCP).

Il expose à des effets indésirables sévères et potentiellement fatals tels que infections sévères, syndrome de relargage des cytokines, syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices immunitaires ou poussée tumorale. Du [matériel Risk Minimization Activities](#) (RMA ) est à disposition des patients.

Coût : 259€ pour 1 mg et 7767€ pour 30 mg, non remboursé au 1er janvier 2026

## Nouveautés homéopathiques

### Ubichinon Compositum®

Le médicament homéopathique **Ubichinon Compositum®** (administration intramusculaire, sous-cutanée ou intradermique) a pour indication « le soutien du métabolisme cellulaire » (synthèse du RCP).<sup>1</sup>

Il est soumis à prescription médicale.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve valable d'efficacité des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir [Folia de novembre 2010](#) et [Folia de janvier 2018](#)]. Les exigences en matière d'efficacité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques.

Coût : 29,95€ pour 10 ampoules, non remboursé au 1er janvier 2026.

## Nouvelles formes

### Spascupreel® crème

Le médicament homéopathique **Spascupreel®** existe maintenant sous forme de crème avec pour indication le traitement des tensions musculaires (synthèse du RCP). Il existait déjà sous forme orale et injectable pour la même indication.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve valable d'efficacité des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir [Folia de novembre 2010](#) et [Folia de janvier 2018](#)]. Les exigences en matière d'efficacité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques.

## Nouveaux dosages

### mirikizumab 200 mg inj. SC (Omvoh® )

Le **mirikizumab pour administration sous-cutanée** (Omvoh® ) est commercialisé à un nouveau dosage de **200 mg (conditionnement associant les dosages de 100 et 200 mg) pour le traitement de la maladie de Crohn** (synthèse du RCP). La mise sur le marché de ce nouveau dosage permet un peu mieux d'appliquer le traitement d'entretien de la maladie de Crohn avec l'administration de 300 mg (200 mg +100 mg) par voie sous-cutanée ([voir aussi Folia de juin 2025](#)).<sup>1</sup>

Le mirikizumab est maintenant **remboursé aussi dans la maladie de Crohn**. Il était auparavant uniquement remboursé dans la rectocolite hémorragique.

Coût (pour les formes utilisées dans la maladie de Crohn):

- € 2744,63 pour 3 x 300 mg IV, remboursé en au 1<sup>er</sup> janvier 2026 ([voir conditions et formulaires](#))
- € 972,43 pour 3 x (100 mg SC + 200 mg SC), remboursé en au 1<sup>er</sup> janvier 2026 ([voir conditions et formulaires](#))

### sofosbuvir + velpatasvir gran. 150/37,5 et 200/50 mg (Epclusa®)

L'association de **sofosbuvir + velpatasvir** (Epclusa®, administration orale, délivrance hospitalière) est commercialisée aux dosages de 150/37,5 mg et 200/50 mg sous forme de granules pour le traitement de **l'hépatite C chronique chez l'enfant** à partir de 3 ans (synthèse du RCP).<sup>1</sup>

Pour plus d'infos sur les antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C chronique, [voir Folia d'avril 2023](#).

- sofosbuvir + velpatasvir 150/37,5 mg : 3180€ pour 28 sachets, remboursé en au 1<sup>er</sup> janvier 2026 ([voir formulaires et conditions](#))
- sofosbuvir + velpatasvir 200/50 mg : 4240€ pour 28 sachets, remboursé en au 1<sup>er</sup> janvier 2026 ([voir formulaires et conditions](#))

## Nouvelles indications

### dupilumab (Dupixent®)

Le **dupilumab** (Dupixent®, administration sous-cutanée) a reçu une nouvelle indication pour le traitement de **urticaire spontané chronique** modéré à sévère chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 12 ans avec réponse inadéquate aux antihistaminiques H1 et naïfs de traitement par anti-IgE (synthèse du RCP).<sup>1</sup>

Deux études randomisées contrôlées versus placebo chez des patients avec réponse insuffisante aux anti-H1 ont montré que l'ajout de dupilumab améliorait les symptômes par rapport au placebo à 24 semaines<sup>2</sup>:

- score d'activité de l'urticaire : diminution de 4-8 points sur un score de 0 à 42<sup>3,4,5</sup>
- score de sévérité du prurit : diminution de 2-4 points sur un score de 0 à 21<sup>3,4,5</sup>

Une étude chez des patients avec réponse inadéquate ou contre-indication à l'omalizumab (anti IgE) n'a pas montré de bénéfice du dupilumab versus placebo.<sup>2</sup>

Pour le profil d'innocuité du dupilumab, [voir Inhibiteurs de l'IL-4/IL-13](#).

Coût : 3504,75€ pour 6 x 200 ou 300 mg, non remboursé dans cette indication au 1er janvier 2026.

### nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®)

L'association **nirmatrelvir + ritonavir** (Paxlovid®, administration orale) a reçu une extension d'indication pour le traitement de la **COVID-19 chez les enfants** à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg qui ne sont pas sous oxygène mais sont à risque de COVID sévère (synthèse du RCP).<sup>1</sup>

Les facteurs de risque chez l'enfant sont notamment l'immunodéficience et les maladies pulmonaires chroniques.

C'est le premier antiviral autorisé chez les enfants à partir de 6 ans pour le traitement de la COVID-19, le remdésivir est autorisé à partir de l'âge de 12 ans.

Pour plus d'infos sur le profil d'innocuité, [voir Médicaments contre la COVID-19](#).

Coût : 976,67€ pour 20 comprimés de nirmatrelvir et 10 comprimés de ritonavir, non remboursé chez les enfants ni les adolescents au 1er janvier 2026.

## Remboursements

### Modifications de remboursement

Depuis le 1er janvier 2026, le ticket modérateur est augmenté pour certains médicaments, et sera appliqué pour tous les médicaments, y compris ceux en catégorie a.

Le remboursement des hypolipémiants et des IPP est modifié. Certains passent de la catégorie b à la catégorie c.

Pour les détails de ces modifications, [voir Folia de décembre 2025](#).

### Disponibilité limitée

#### olanzapine inj. (Zypadhera®)

Depuis le 1er janvier 2026, l'olanzapine injectable (Zypadhera®) peut de nouveau être délivrée en pharmacie ouverte au public. Sa délivrance était limitée depuis quelques temps aux pharmacies hospitalières en raison d'une disponibilité limitée. Les pharmacies hospitalières peuvent également en assurer la délivrance jusque fin janvier pour assurer la continuité des soins. L'état actuel des stocks permet cet assouplissement contrôlé.

L'AFMPS maintient ses recommandations, notamment

- Pour les spécialistes : ne pas mettre de nouveaux patients sous Zypadhera®
- Pour les médecins/pharmaciens : ne pas prescrire/délivrer pour plus d'un mois de traitement
- Pour les patients : ne pas constituer de stock

Voir le site de l'AFMPS pour les détails.

### 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](#).

#### acide flufénamique + salicylate glycol + mucopolysaccharide polysulfate (Mobilisin®)

L'association acide flufénamique + salicylate glycol + mucopolysaccharide polysulfate (Mobilisin®) n'est plus commercialisée. Il s'agissait d'une association d'anti-inflammatoires à usage local utilisée pour le traitement de diverses douleurs musculo-tendineuses ou articulaires (synthèse du RCP).<sup>1</sup> Si un anti-inflammatoire à usage local est indiqué, il vaut mieux privilégier un anti-inflammatoire en monopréparation pour limiter le risque d'effets indésirables ([voir AINS à usage local](#)).

#### acide folinique 350 mg/14 ml sol. inj. (VoriNa®)

L'acide folinique en solution pour injection au dosage de 350 mg/14 ml (VoriNa®) n'est plus commercialisé. L'acide folinique est utilisé pour contrecarrer la toxicité des traitements cytotoxiques tels que le méthotrexate à haute dose. Il existe encore sous d'autres dosages ([voir Acide folinique - voie parentérale](#)).

#### buprénorphine compr. subling. (Subutex®)

La buprénorphine en comprimés sublinguaux de 2 mg et 8 mg (Subutex®) n'est plus commercialisée. Elle était utilisée pour le traitement de substitution de la dépendance aux opioïdes. Des alternatives existent ([voir Médicaments utilisés dans la dépendance aux opioïdes](#)) **mais la transition doit se faire sous la supervision d'un médecin expérimenté.**

La spécialité Temgesic® (buprénorphine sublinguale à 0,2 mg), qui n'apas l'indication substitution dans le traitement de la dépendance aux opioïdes, reste disponible pour le traitement symptomatique des douleurs sévères.

#### Calmedoron®

La spécialité homéopathique Calmedoron® n'est plus commercialisée. Elle était utilisée sans preuve d'efficacité démontrée dans la nervosité et les troubles de l'endormissement.

#### érythromycine 40 mg/ml sol. cut. (Erycine®)

L'érythromycine en solution cutanée à 4% (Erycine®) n'est plus commercialisée. Il reste la solution à 1% (Inderm®). Selon la BAPCOC, l'érythromycine à **2%** en magistrale est une option pour le traitement de l'acné papulopustuleuse si une antibiothérapie locale est indiquée et en association avec un agent non-antibiotique. Le premier choix BAPCOC est la clindamycine à 1% (qui n'est plus commercialisée, mais est réalisable en magistrale à 1,5%). L'érythromycine est un deuxième choix en raison du développement de résistances.

#### furosémide gél. lib. prol. (Lasix P® )

Le furosémide à libération prolongée (Lasix P® ) n'est plus commercialisé. Pour le traitement des œdèmes et de l'hypertension artérielle, la forme à courte durée d'action à 40 mg reste disponible, mais provoque une diurèse plus courte et marquée. Le passage à un autre diurétique peut se faire en concertation avec le cardiologue.

#### moclobémide (Moclobemide Sandoz®)

Le moclobémide (Moclobemide Sandoz®), un inhibiteur de monoamine oxydase A (IMAO), n'est plus commercialisé. Sa place dans le traitement de la dépression majeure était très limitée étant donné son profil de sécurité. Pour la prise en charge de la dépression, [voir Antidépresseurs](#).

## 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

### acoramidis

1. Beyontra® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 23 décembre 2025)

### mosunétuzumab

1. Lunsumio® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 23 décembre 2025)
2. Med Lett Drugs Ther. 2023 Mar 6;65(1671):e41-2 doi:10.58347/tml.2023.1671f

### Ubichinon Compositum®

1. Ubichinon Compositum® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 2 janvier 2026)

### Spascupreel®

1. Spascupreel® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 2 janvier 2026)

### mirikizumab

1. Omvoh® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 2 janvier 2026)

### sofosbuvir + velpatasvir

1. Eplusa® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 2 janvier 2026)

### dupilumab

1. Dupixent® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 2 janvier 2026)
2. Med Lett Drugs Ther. 2025 Jul 7;67(1732):111-2 doi:10.58347/tml.2025.1732d
3. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04180488>, geraadpleegd op 2 januari 2026
4. J Allergy Clin Immunol 2024;154:184-94.
5. Dupilumab significantly improves itch and hives in patients with chronic spontaneous urticaria (CUPID study C). Casale, T. et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Volume 133, Issue 6, S2

### nirmatrelvir + ritonavir

1. Paxlovid® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 2 janvier 2026)

### acide flufénamique + salicylate glycol + mucopolysaccharide polysulfate

1. Mobilisin® - Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 2 janvier 2026)

## Dompéridone pour stimuler la lactation : sevrage avec symptômes psychiatriques

La dompéridone est parfois utilisée pour stimuler la lactation, mais cette utilisation n'est pas reprise comme indication dans le RCP (*off-label*). Les autorités de santé européennes ainsi que d'autres autorités de santé ont analysé les cas de symptômes psychiatriques chez des femmes qui avaient utilisé la dompéridone pour stimuler la lactation et avaient arrêté le médicament. Y a-t-il un impact sur la balance bénéfice-risque de la dompéridone utilisée pour stimuler la lactation ?

### Messages clés

- Les femmes qui utilisent la dompéridone pour stimuler la lactation (utilisation *off-label*) et qui arrêtent le médicament, peuvent présenter des **symptômes de sevrage psychiatriques** (notamment angoisse, agitation, dépression, insomnie). Ceci ressort d'une analyse des notifications spontanées et de rapports de cas de la littérature.
- En général, les femmes prenaient la dompéridone à une dose supérieure et pendant une plus longue période que ce qui est recommandé dans le RCP dans les indications autorisées.
- **Conclusion du CBIP:** Vu l'absence de preuves d'efficacité convaincantes de la dompéridone pour stimuler la lactation, la balance bénéfice-risque est encore plus douteuse que ce qu'on mentionne déjà dans le Répertoire. L'utilisation éventuelle chez la mère d'un enfant prématuré hospitalisé doit être évaluée individuellement.

La dompéridone est un gastroprokinétique indiqué selon le RCP dans les nausées et vomissements. Elle est aussi parfois utilisée *off-label* pour stimuler la lactation (par son effet anti-dopaminergique, elle stimule la production de prolactine et ainsi la production de lait).

Différentes **autorités de santé** (notamment le comité européen de pharmacovigilance PRAC) ont analysé **les cas de symptômes de sevrage chez des femmes qui avaient utilisé la dompéridone pour stimuler la lactation et avaient arrêté le médicament**.

Il s'agissait de **symptômes psychiatriques**, avec notamment angoisse, agitation, dépression, insomnie. En général, les femmes prenaient la dompéridone à une dose supérieure (jusqu'à 150 mg par jour) et pendant une période plus longue (plusieurs semaines, voire plusieurs mois) que ce qui est recommandé dans le RCP (RCP: nausées et vomissements: maximum 30 mg par jour pendant maximum une semaine). Les symptômes sont survenus aussi bien après un arrêt brusque que progressif. Un arrêt très progressif était parfois nécessaire pour permettre la disparition complète des symptômes.

- La service Vigilance de l'AFMPS a analysé les documents du **Comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence Européenne des Médicaments** (NB : les documents du PRAC ne sont pas publiés). Une analyse par le PRAC de la base de données européenne **EudraVigilance** a permis de retrouver 46 notifications de symptômes de sevrage après arrêt de la dompéridone. Dans 14 des 46 notifications, la dompéridone était le seul médicament suspecté. Tous les patients ont présenté des **symptômes psychiatriques** tels que anxiété, agitation, dépression et insomnies. Dans 10 cas, la dompéridone était utilisée pour une indication *off-label* telle que stimulation de la lactation. Le PRAC a aussi évalué les cas **publiés dans la littérature** dans lesquels la dompéridone était utilisée pour stimuler la lactation. Dans tous ces cas, les femmes ont présenté des symptômes de sevrage psychiatriques et la dompéridone avait, avant son arrêt, été utilisée pendant une longue période (plusieurs semaines ou mois), et, dans beaucoup de cas, la dose utilisée était élevée (jusqu'à 150 mg par jour).
- Les **autorités sanitaires canadiennes** (*Santé Canada*) ont aussi évalué les données disponibles et ont identifié 9 cas de sevrage avec symptômes psychiatriques après l'arrêt brutal ou la réduction progressive de la dose de dompéridone utilisée pour stimuler la lactation. Dans tous les cas, la durée d'utilisation était supérieure à 4 semaines et dans 8 des 9 cas la dose journalière était supérieure à 30 mg.<sup>1</sup>
- La **Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis** a identifié 6 cas de troubles psychiatriques associés à l'arrêt ou à la réduction de la dose de dompéridone, utilisée pour favoriser l'allaitement.<sup>2</sup>

Un lien de causalité entre l'arrêt de la dompéridone et la survenue de symptômes de sevrage est considéré comme très vraisemblable.

Mais dans tous ces cas, la durée de la prise était de plusieurs semaines ou mois, alors que le RCP de la dompéridone recommande de ne pas la prendre plus d'une semaine. Pour des traitements jusqu'à une semaine, la littérature ne rapporte pas de cas de mères ayant eu des symptômes de sevrage.

### Commentaires du CBIP

- Dans les Folia de novembre 2017, la conclusion était que chez **les mères d'enfants nés à terme**, les études disponibles, en raison

de leur faible qualité, ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité de la dompéridone pour stimuler la lactation. Chez **les mères d'enfants prématurés hospitalisés**, quelques données suggèrent qu'une utilisation pendant une courte période montre un bénéfice limité (augmentation moyenne du volume de lait de 100 ml par jour, avec des variations interindividuelles importantes).

- En 2020, est parue une **revue Cochrane (2020)<sup>3</sup>** concernant la stimulation de la lactation chez des **mères d'enfants nés à terme non hospitalisés**. Selon cette revue, il est possible que les médicaments qui stimulent la lactation (y compris la dompéridone) augmentent le volume de lait : augmentation moyenne de 64 ml, mesurée aux jours 4, 5 ou 8 après la naissance, par comparaison avec un placebo ou l'absence de traitement (faible niveau de preuve). On n'a cependant pas trouvé de preuve que les femmes qui utilisent ces médicaments allaitent plus longtemps, alors qu'il s'agit d'un critère d'évaluation pertinent.
- Le Lareb, une de nos sources de référence pour la grossesse et l'allaitement, conclut qu'il n'existe pas de preuve scientifique que la dompéridone augmente la production de lait maternel. Le Lareb rapporte également le risque de symptômes de sevrage à l'arrêt (ou après diminution progressive) de la prise de dompéridone.
- **Conclusion du CBIP** : Vu l'absence de preuves d'efficacité convaincantes que la dompéridone stimule la lactation de manière cliniquement pertinente, **la balance bénéfico-risque est encore plus douteuse** que ce qu'on mentionne déjà dans le Répertoire. Une utilisation éventuelle chez des **mères d'enfants prématurés hospitalisés** doit être évaluée individuellement. Il faut tenir compte des incertitudes et des risques pour la mère: symptômes de sevrage psychiatrique en cas d'arrêt après une utilisation prolongée, mais aussi allongement de l'intervalle QT (voir Folia avril 2014). Les RCP's recommandent d'utiliser la dompéridone avec prudence en présence de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT chez le nourrisson allaité : ceci renforce la recommandation d'utiliser la dompéridone pendant la période la plus courte possible et à la dose la plus faible possible.

### Noms des spécialités concernées :

- Dompéridone : Domperidon(e), Motilium®, Zilium® (voir Répertoire)

### Sources spécifiques

1 Communiqué de Santé Canada: Summary Safety Review - Domperidone - Assessing the Potential Risk of Psychiatric Withdrawal Events when Used for Lactation Stimulation, disponible via <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1691692252806#wb-auto-4>

2 Communiqué de la FDA: Information about domperidone, disponible via <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/information-about-domperidone>

3 Foong SC, Tan ML, Foong WC, Marasco LA, Ho JJ, Ong JH. Oral galactagogues (natural therapies or drugs) for increasing breast milk production in mothers of non-hospitalised term infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 5. Art. No.: CD011505. DOI: 10.1002/14651858.CD011505.pub2

### 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 - Nekkensberglaan 31 - 9000 Gent.