

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

- Le **lévosimendan (Simdax®▼)**, chapitre 1.3.3.) exerce un effet inotrope positif et possède des propriétés vasodilatatrices, tout comme la milrinone. Le lévosimendan a pour indication le traitement de courte durée de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée sévère chronique ne répondant pas aux traitements conventionnels. La place du lévosimendan dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque n'est pas claire et semble très limitée en raison du risque d'effets indésirables graves (arythmies ventriculaires, hypotension, ischémie myocardique). Il n'y a pas d'argument en faveur d'un effet favorable sur la survie¹

- **Phényléphrine Aguetant®** (chapitre 1.9.) est une **solution intraveineuse de phényléphrine**, un sympathicomimétique, qui a pour indication le traitement de l'hypotension au cours d'une anesthésie. Son effet vasoconstricteur est plus faible que celui de la noradrénaline mais de plus longue durée. Les principaux effets indésirables de la phényléphrine consistent en bradycardie, hypertension artérielle, nausées et vomissements. La prudence s'impose chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique (en raison de la diminution possible du débit cardiaque), et chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque sévère (en raison de l'augmentation de la post-charge). La phényléphrine est aussi utilisée localement comme mydriatique (voir 16.4.), et par voie nasale ou orale dans le traitement de la congestion nasale (voir 17.3.).¹

- **L'alirocumab (Praluent®▼)** et **l'évolocumab (Repatha®▼)** sont les premiers représentants d'une nouvelle classe d'hypolipémiants : les inhibiteurs de la PCSK9 (chapitre 1.12.7.). Il s'agit d'anticorps monoclonaux dirigés contre la PCSK9, une enzyme impliquée dans la régulation des récepteurs hépatiques du LDL-cholestérol. L'alirocumab et l'évolocumab ont pour indication « l'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres hypolipémiants chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-cholestérol, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association à d'autres hypolipémiants chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. »

L'évolocumab a aussi pour indication « le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote ».

Les inhibiteurs de la PCSK9 sont administrés par voie sous-cutanée à raison d'une injection toutes les deux semaines (parfois 1x par mois pour l'évolocumab). Les principaux effets indésirables rapportés consistent en des réactions au site d'injection et des infections des voies respiratoires. L'expérience avec les inhibiteurs de la PCSK9 est toutefois très limitée et on ne connaît pas leurs effets indésirables à long terme.

1 Martindale-The Complete Drug Reference, 38th edition 2014

Dans les études cliniques, l'alirocumab et l'évolocumab ont entraîné une réduction marquée (environ 60%) des taux de LDL-cholestérol (critère d'évaluation intermédiaire) mais il n'existe pas de données quant à un effet sur la morbidité ou la mortalité cardio-vasculaire. Les études dont on dispose actuellement sont de courte durée (maximum 1,5 ans) et ne permettent pas d'évaluer le profil d'innocuité et d'efficacité de médicaments destinés à un usage chronique. Ces deux médicaments ont été évalués principalement chez des patients qui recevaient en outre un traitement par statine, et il n'y a pas d'études comparatives entre les inhibiteurs de PCSK9 et les statines, les seuls médicaments hypolipémiants dont il a été clairement prouvé jusqu'à présent qu'ils ont un impact favorable sur la morbidité et la mortalité. Une affection cardio-vasculaire est une maladie multifactorielle évoluant à long terme et on n'a jamais démontré de lien causal entre une diminution du taux de LDL-cholestérol et une diminution du risque cardio-vasculaire. Les résultats d'études avec critères d'évaluation forts (mortalité et morbidité cardio-vasculaires) seront disponibles au plus tôt fin 2017 [voir aussi communiqué du 05/08/15 dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web]. Le coût de ces médicaments est très élevé (environ 90 fois le coût d'une statine). Un remboursement est actuellement prévu par l'INAMI pour Praluent® pour certaines formes d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, sous certaines conditions (voir www.cbip.be

ou www.inami.be, situation au 28/09/16). En raison des nombreuses incertitudes et de leur coût, la place des inhibiteurs de la PCSK9 est donc très limitée.³

- L'association **nétupitant + palonosétron (Akynzeo®▼** ; chapitre 3.4.4.) est une association d'antiémétiques, à usage oral, qui a pour indication la prévention des nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies hautement ou modérément émétisantes. Le nétupitant est un antagoniste NK₁, tout comme l'aprépitant (voir 3.4.3.). Le palonosétron est un antagoniste 5HT₃ qui est aussi disponible en solution intraveineuse (voir 3.4.2.). Les effets indésirables sont ceux des antagonistes 5HT₃ et des antagonistes NK₁ (surtout céphalées, constipation). Le nétupitant est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4. En cas de traitement concomitant par la dexaméthasone orale utilisée comme antiémétique, la dose de dexaméthasone doit être diminuée de 50%.

- L'**olodatérol**, un β₂-mimétique à longue durée d'action inhalé qui est déjà disponible en association avec le tiotropium (Spiolto®, chapitre 4.1.3.), est maintenant disponible en monothérapie (**Striverdi®**, chapitre 4.1.1.2.) pour le traitement de la BPCO. Des études comparatives avec le formotérol n'ont pas montré de différence en termes de mortalité ou de réduction des exacerbations. La plus longue durée d'action de l'olodatérol permet toutefois une prise quotidienne, comme pour l'indacatérol.⁴

3 *La Revue Prescrire* 2016; 36: 326-31 et 36:331; *DTB* 2016; 54: 18-21; *Pharm Sel* 2016; 32:22-5

4 *La Revue Prescrire* 2016; 36: 437-43