

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 mars 2013

VECTARION, lyophilisat et solution pour préparation injectable

Boîte de 12 flacons de lyophilisat et 12 ampoules de solvant (CIP : en 34009 321 4279 8)

Laboratoires SERVIER

DCI	almitrine bismésilate
Code ATC (2012)	R07AB07 (stimulant respiratoire)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu suite à une saisine de la Direction générale de la santé et la Direction de la sécurité sociale, conformément à l'article R-163-19 du code de la sécurité sociale
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Hypoxémie et hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire dans les situations suivantes : • épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives, • sevrage de l'assistance respiratoire artificielle, • dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane. »

SMR	En raison d'une place dans la stratégie thérapeutique soulignée par des recommandations et des experts, en particulier dans le cas de certains établissements hospitaliers qui ne disposent pas de dispositif de suppléance respiratoire adapté, malgré un faible niveau de preuve de la démonstration de l'efficacité dans ce cas, le service médical rendu par VECTARION, lyophilisat et solution pour préparation injectable, dans l'hypoxémie et l'hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire est <u>faible</u> lors du sevrage de l'assistance respiratoire artificielle. En l'absence de recommandation et selon l'avis d'experts, le service médical rendu par VECTARION, lyophilisat et solution pour préparation injectable, dans l'hypoxémie et hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire est <u>insuffisant</u> : - dans les épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives ; - dans la dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane.
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Selon les recommandations (SFAR et SRLF) et l'avis d'experts, VECTARION injectable conserve une place dans la prise en charge des syndromes respiratoires aigus comme traitement adjuvant à la ventilation mécanique, notamment dans le cadre du sevrage de celle-ci dans les cas les plus graves et en l'absence de dispositif de suppléance respiratoire adapté. En l'absence de recommandation et selon l'avis d'experts, VECTARION injectable n'a plus de place dans la prise en charge : • des épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives, • de la dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	AMM initiale : 25 juillet 1977 (procédure nationale) 7 octobre 2003 : modification de l'indication (libellé actuel) et des conditions de prescription (liste II, réserve hospitalière).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Classification ATC	2012 R Système respiratoire R07 Autres produits pour le système respiratoire R07A Autres produits pour le système respiratoire R07AB Stimulants respiratoires R07AB07 almitrine
--------------------	---

02 CONTEXTE

VECTARION lyophilisat et solution pour préparation injectable est uniquement inscrit sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics depuis 1978.

Suite à la saisine de la Direction générale de la santé et la Direction de la sécurité sociale, conformément à l'article R-163-19 du code de la sécurité sociale en date du 12 mai 2012, la Commission de la transparence réévalue le service médical rendu de cette spécialité en présentation injectable disponible à l'hôpital uniquement, en complément de VECTARION comprimés, déjà réévalué en 2011.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Hypoxémie et hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire dans les situations suivantes :

- épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives,
- sevrage de l'assistance respiratoire artificielle,
- dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane. »

04 POSOLOGIE

« Perfusion intraveineuse lente :

- Après préparation de la solution, diluer dans un flacon de solution glucosée isotonique. Ne pas mettre d'autres produits dans ce flacon en raison de la possibilité de précipitation ou de dénaturation. Perfuser à l'aide d'un abord à débit suffisant (calibre supérieur à G 18).
- La voie intraveineuse (I.V.) directe n'est pas recommandée ; cependant, elle demeure possible ; dans ce cas, pratiquer l'injection intraveineuse très lentement dans une veine de calibre suffisant (débit maximal préconisé : 15 mg/minute, soit 1 flacon/minute).

- L'administration de VECTARION injectable est compatible avec une oxygénothérapie associée.

Les posologies sont variables en fonction de l'état clinique du patient :

- dans le traitement de l'hypoventilation alvéolaire : 1 à 3 mg/kg/24 h, en perfusion intraveineuse lente (2 à 3 perfusions par 24 h) à raison de 2 à 4 flacons par perfusion de 2 h, sans dépasser 12 flacons par 24 h ;
- en anesthésiologie (salle de réveil) : 0,5 à 1 mg/kg/24 h, soit 2 à 4 flacons de 15 mg. En traitement d'attaque : injection intraveineuse directe lente : 2 flacons à renouveler si besoin.

Le traitement par perfusion intraveineuse devra être limité à sa durée minimale et le relais par la forme orale devra être envisagé dès que possible. »

05 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'insuffisance respiratoire aiguë est un syndrome lié à l'impossibilité pour le système ventilatoire de maintenir des échanges gazeux à un niveau compatible avec la survie et mettant en jeu le pronostic vital immédiat.

L'insuffisance respiratoire aiguë est une urgence médicale. Elle peut être d'origine très diverse et survenir au cours de la poussée de décompensation des insuffisances respiratoires chroniques d'une BPCO, d'un asthme aigu ou consécutivement à la présence d'un corps étranger dans les voies aériennes supérieures, d'un traumatisme, un état de choc, un coma, aux suites post-opératoires, une pneumopathie infectieuse (pneumonie, lymphangite, septicémie) ou non infectieuse (maladie interstitielle, tumeur), une maladie neuromusculaire, une réaction anaphylactique, une cardiopathie (insuffisance cardiaque congestive), un épanchement pleural ou d'autres causes.

Le traitement comporte :

- la correction de l'hypoxémie par une oxygénothérapie
- la diminution du travail ventilatoire à l'aide de bronchodilatateurs ou de kinésithérapie
- la diminution de la fatigue des muscles respiratoires grâce à la ventilation assistée (invasive ou non invasive)
- le traitement étiologique.

Dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë au cours des exacerbations de BPCO nécessitant une hospitalisation, les stimulants respiratoires n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique¹. Les traitements médicamenteux recommandés dans cette situation clinique sont les bronchodilatateurs de courte durée d'action, les corticoïdes systémiques et les antibiotiques.

Dans la prise en charge des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA), l'almitrine est un traitement adjuvant à la ventilation mécanique, notamment au cours du sevrage de celle-ci, toutefois, il n'est pas recommandé de l'utiliser de façon systématique^{2,3}. L'almitrine est réservée aux cas les plus graves, elle ne doit pas être administrée en cas de dysfonction ou de défaillance ventriculaire droite, de défaillance hépatique ou d'acidose lactique.

Il n'existe pas de recommandation pour utiliser l'almitrine injectable dans la dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane.

¹ GOLD (2013)

² Richard JC et al. Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu) - Recommandations d'Experts de la Société de Réanimation de Langue Française (2005)

³ Réponses aux questions fréquemment posées. SFAR (2010). <http://www.sfar.org/article/415/prise-en-charge-du-sdra-en-dehors-de-la-ventilation>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il existe un autre médicament stimulant respiratoire ayant une AMM dans la prise en charge en unité de soins intensifs : DOPRAM 2 %, solution injectable (doxapram). Dans la pratique, cette spécialité n'est pas utilisée dans le cas des insuffisances respiratoires aiguës profondes. Cette spécialité a été inscrite aux Collectivités en 1982 et n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la transparence depuis cette date.

06.2 Autres technologies de santé

Oxygénothérapie, ventilation assistée.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

VECTARION, lyophilisat et solution pour préparation injectable, est commercialisé uniquement en France.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Etant donné que VECTARION, lyophilisat et solution pour préparation injectable, est inscrit uniquement sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics et en l'absence de signal particulier, cette spécialité n'a pas fait l'objet d'une réévaluation depuis son inscription en 1978.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 32 études ayant évalué l'efficacité de l'almitrine injectable chez des patients en situation d'insuffisance respiratoire aiguë (voir tableau et références en annexe) :

- 11 études chez des patients ayant une exacerbation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique ;
- 4 études chez des patients récupérant d'une anesthésie générale ;
- 2 études chez des patients ayant un coma toxique avec dépression respiratoire ;
- 11 études chez des patients ayant un syndrome de détresse respiratoire aiguë
- 4 études chez des patients ayant une insuffisance respiratoire aiguë due à diverses causes pulmonaires.

Ces études ont montré une diminution de l'hypoxémie et de l'hypercapnie avec l'almitrine dans différentes situations cliniques d'insuffisance respiratoire aiguë, toutefois, leur niveau de preuve est faible (études anciennes, non comparatives pour la plupart et sur de petits effectifs).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques et mentionnés dans le RCP sont :

- une sensation paradoxale de gêne respiratoire
- des possibilités de troubles digestifs à type de nausées, brûlures et pesanteur gastriques.

Ces effets n'entraînent pas l'arrêt systématique du traitement.

L'administration de VECTARION injectable doit être limitée dans le temps.

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance couvrant la période du 26/11/2006 au 25/11/2009 et du 26/11/2009 au 25/11/2011 concernant l'almitrine injectable.

Au cours de la période allant du 26/11/2006 au 25/11/2009, le nombre de jours de traitement a été estimé à 44 079 et aucune observation de pharmacovigilance n'a été transmise.

Au cours de la période allant du 26/11/2009 au 25/11/2011, l'exposition depuis la mise sur le marché a été estimée à 9 453 patients-mois. Deux cas d'événement indésirables ont été rapportés : 1 cas d'augmentation non grave de la lactatémie avec un lien de causalité plausible avec VECTARION injectable et 1 cas de syndrome de Stevens-Johnson chez une patiente polymédiquée traitée par VECTARION injectable.

Aucune modification du RCP n'est intervenue sur la base des données de pharmacovigilance.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

VECTARION injectable est prescrit uniquement à l'hôpital. Au cours de la période allant de juin 2011 à mai 2012, 12 057 boîtes (B/12 ampoules) ont été vendues. Les données de vente au cours des 3 dernières années montrent une stabilité des ventes.

09.4 Résumé & discussion

De nombreuses études ont évalué l'efficacité de l'almitrine chez des patients ayant une insuffisance respiratoire aiguë. Les résultats ont montré une diminution de l'hypoxémie et de l'hypercapnie avec l'almitrine dans différentes situations cliniques d'insuffisance respiratoire aiguë, toutefois, leur niveau de preuve est faible (études anciennes, non comparatives pour la plupart et sur de petits effectifs).

Les effets indésirables observés avec l'almitrine injectable sont une sensation paradoxale de gêne respiratoire et des possibilités de troubles digestifs à type de nausées, brûlures et pesanteur gastriques. Les données de pharmacovigilance actualisées de la forme injectable n'ont pas fait apparaître de signal nouveau.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Malgré un niveau de preuve faible du fait de l'ancienneté des études, VECTARION injectable conserve, selon les recommandations des sociétés savantes de réanimation de la SRLF⁴ et de la SFAR⁵ et l'avis d'experts, une place chez les patients en situation d'hypoxémie et d'hypercapnie lors d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, en traitement adjuvant à la ventilation mécanique, notamment dans le cadre du sevrage de celle-ci dans les cas les plus sévères, en particulier dans certains établissements hospitaliers qui ne disposent pas de dispositif de suppléance respiratoire adapté.

En l'absence de recommandations dans ces indications, VECTARION injectable n'a plus de place dans la prise en charge :

- des épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives,
- de la dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'insuffisance respiratoire aiguë est une urgence médicale, elle engage le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

Selon les recommandations (SFAR et SRLF) et l'avis d'experts, VECTARION injectable conserve une place dans la prise en charge des syndromes respiratoires aigus comme traitement adjuvant à la ventilation mécanique, notamment dans le cadre du sevrage de celle-ci dans les cas les plus graves et en l'absence de dispositif de suppléance respiratoire adapté.

En l'absence de recommandation et selon l'avis d'experts, VECTARION injectable n'a plus de place dans la prise en charge :

- des épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives,
- de la dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane.

▮ Intérêt de santé publique :

VECTARION injectable n'est pas susceptible de présenter un intérêt de santé publique, compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes et de l'absence de démonstration de

⁴ Richard JC et al. Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu) - Recommandations d'Experts de la Société de Réanimation de Langue Française (2005)

⁵ Réponses aux questions fréquemment posées. SFAR (2010). <http://www.sfar.org/article/415/prise-en-charge-du-sdra-en-dehors-de-la-ventilation>

son impact en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie, par rapport aux thérapeutiques existantes.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

► En raison d'une place dans la stratégie thérapeutique soulignée par des recommandations et des experts, en particulier dans le cas de certains établissements hospitaliers qui ne disposent pas de dispositif de suppléance respiratoire adapté, malgré un faible niveau de preuve de la démonstration de l'efficacité dans ce cas, le service médical rendu par VECTARION, lyophilisat et solution pour préparation injectable, dans l'hypoxémie et l'hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire est faible lors du sevrage de l'assistance respiratoire artificielle.

► En l'absence de recommandation et selon l'avis d'experts, le service médical rendu par VECTARION, lyophilisat et solution pour préparation injectable, dans l'hypoxémie et hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire est insuffisant :

- dans les épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives ;
- dans la dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription VECTARION, lyophilisat et solution pour préparation injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'hypoxémie et hypercapnie liées à une hypoventilation alvéolaire lors du sevrage de l'assistance respiratoire artificielle et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription VECTARION, lyophilisat et solution pour préparation injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans :

- dans les épisodes de décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives
- dans la dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription.

ANNEXE : Résumé tabulé des études de VECTARION, lyophilisat et solution pour préparation injectable

Etude dans la décompensation respiratoire aiguë chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique

Etude	Design	Traitement	Oxygénation associée	N*	Durée	Population	Paramètres gazeux sanguins
SADOUL 1973 ¹	Ouverte, non contrôlée	0,85-3mg/kg/jour (moyenne : 2mg)	Par masque ou par voie nasale	33	9 jours	Exacerbation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique	PaO ₂ : +18% (p<0,001) SaO ₂ : +16% (p<0,001) PaCO ₂ : -13% (p<0,001) pH du sang : +1,05% (p<0,001)
MORERE 1973 ¹	Ouverte, non contrôlée	60 mg/jour	-	53	5-6 jours	Exacerbation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique	PaO ₂ : +17% (p<0,001) SaO ₂ : +10% (p<0,001) PaCO ₂ : -15% (p<0,001) pH du sang : +0,4% (p<0,001)
BERTRAND 1973 ¹	Ouverte, non contrôlée	0,5-1,50mg/kg/jour (moyenne : 1mg)	Respirateur de Bird (27) ou voie nasale (3)	30	4 jours	Exacerbation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique	PaO ₂ : de +55 à +66 mm Hg SaO ₂ : de +82 à +90% PaCO ₂ : de -62,2 à -54 mm Hg pH du sang : de +7,34 à +7,37
MAIRESSE 1978 ²	Ouverte, non contrôlée	0,5 mg/kg pendant 30 minutes	-	6	1 jour	Exacerbation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique	PaO ₂ : de 41,3 à 48,8 mm Hg ; +7,5% (p<0,05) SaO ₂ : de 71,8 à 82,7% ; +10,8% (p<0,05) PaCO ₂ : de 56,6 à 49,3 mm Hg ; -7,3% (p<0,01) pH du sang : de 7,36 à 7,40 ; +0,04% (p<0,02)
GERMOUTY 1979 ³	Ouverte, non contrôlée	1 mg/kg pendant 1 heure	-	10	1 jour	Exacerbation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique	PaO ₂ : de 52,2 à 56,9 mm Hg (p<0,05) SaO ₂ : de 84,7 à 88,4% (p<0,05) PaCO ₂ : de 57,0 à 48,9 mm Hg (p<0,001) pH du sang : de 7,39 à 7,45 (p<0,001)
TENAILLON 1980 ⁴	Ouverte, non contrôlée	0,5 mg/kg pendant 1 heure	Ventilation artificielle	13	1 jour	Exacerbation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique	PaO ₂ : de 105 à 133 mm Hg (p<0,001) PaCO ₂ : de 42 à 41 mm Hg (NS)
SERGYSELS (NAEIJ) 1981 ⁵	Ouverte, non contrôlée	0,25-0,5 mg/kg pendant 30 minutes	-	12	1 jour	Exacerbation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique	PaO ₂ : de +43,7 à +53,9 mm Hg (p<0,001) SaO ₂ : de +78,5 à +86,9% (p<0,001) PaCO ₂ : de -55,0 à -50,0 mm Hg (p<0,001) pH du sang : de 7,39 à 7,43 (p<0,001)

Etude	Design	Traitement	Oxygénation associée	N*	Durée	Population	Paramètres gazeux sanguins
WEITZENBLUM 1982 ⁶	Ouverte, comparative, avec groupes parallèles vs placebo	0,5 mg/kg pendant 1 heure	-	14 vs 6	1 jour	Bronchite chronique avec décompensation respiratoire (PaO ₂ <65mmHg PaCO ₂ ≥45mmHg)	PaO ₂ : de +51,9 à +61,9 mm Hg, p<0,001 vs placebo PaCO ₂ : de -52,8 à -45,7 mm Hg, p<0,001 vs placebo pH du sang : de +7,39 à +7,43, p<0,001 vs placebo
MARCQ 1979 ⁷	Etude avec groupes parallèles, comparative, randomisée, simple-aveugle vs doxapram	Perfusion pendant 30 minutes : Almitrine 0,5 mg/kg Ou Doxapram 1mg/kg	-	8 vs 8		Exacerbation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique	PaO ₂ : de 51,8 à 67,4 mm Hg SaO ₂ : de 86,0 à 92,7% PaCO ₂ : de 53,2 à 46,9 mm Hg Almitrine meilleure que doxapram (p<0,05)
TOUATY 1980 ⁸	Etude avec groupes parallèles, comparative, randomisée, double-aveugle vs placebo	2 mg/kg/ jour ou placebo	Par nasale	12 vs 12	3 jours	Exacerbation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique	PaO ₂ : +9,8 ± 4,1 mm Hg SaO ₂ : +5,6 ± 3,8% PaCO ₂ : -6,45 ± 4,1 mm Hg pH : +0,03 ± 0,04 Almitrine meilleure que placebo (p<0,02)
RAVEZ 1982 ⁹	Etude croisée, comparative, randomisée, double-aveugle vs placebo	Perfusion pendant 30 minutes : Almitrine 0,5 mg/kg ou placebo	-	14	1 jour	Exacerbation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique	PaO ₂ : de 50,0 à 58,4 mm Hg, p<0,001 vs placebo PaCO ₂ : de -52,5 à -42,3 mm Hg, p<0,001 vs placebo pH du sang : de 7,39 à 7,45, p<0,001 vs placebo

*N : nombre de sujets traités par almitrine I.V. versus (vs) le groupe contrôle

Etudes dans l'hypoventilation après anesthésie, chirurgie et extubation

Etude	Design	Traitement	N*	Durée	Population	Résultats principaux
BIMAR 1976 ¹	Ouverte, non contrôlée	0,5-1 mg/kg en 1 ou 2 injection(s) lente(s) par intraveineuse	140	1 jour	Patients récupérant d'une anesthésie générale	Augmentation significative de la ventilation minute (>100%), du volume courant et de la fréquence respiratoire Modifications significatives de la PaCO ₂ et du pH du sang ; 10 minutes après l'injection : régression de l'acidose et de l'hypercapnie
SABATHIE 1978 ¹⁰	Ouverte, non contrôlée	0,5 mg/kg	16	1 jour	Patients récupérant d'une anesthésie générale	Augmentation significative de la ventilation minute Baisse significative de la PaCO ₂ de 43,87 à 30,65 mm Hg (p<0,001) Augmentation significative du pH du sang artériel de 7,38 à 7,42 (p<0,001)
PAROTTE 1980 ¹¹	Etude avec groupes parallèles, comparative, ouverte vs absence de traitement	1,5 mg/kg pendant 1 heure	10 vs 10	1 jour	Patients récupérant d'une anesthésie (extubation) générale	Baisse significative de la PaCO ₂ dans le groupe almitrine de 46,1 à 38,4 mm Hg, p<0,005, A l'inverse, pas de baisse significative de la PaCO ₂ dans le groupe contrôle (de 48,7 à 45,2 mm Hg) Augmentation significative de la PaO ₂ de 85,2 à 108,1 mm Hg dans le groupe almitrine
LAXENAIRE 1980 ¹²	Double-aveugle, randomisée, comparative, avec groupes parallèles vs placebo	Almitrine 0,5 mg/kg pendant 1 minute puis almitrine 2,0 mg/kg pendant 2 heures, Ou placebo même ligne de perfusion	14 vs 14	1 jour	Patients récupérant d'une anesthésie (extubation) générale	Légère augmentation non significative de la fréquence respiratoire pendant les 15 premières minutes Augmentation significative du volume courant pendant toute la durée de l'étude, p<0,01 versus placebo Augmentation significative de la ventilation minute, de 8,7 à 12,2 L/min, p<0,001 versus placebo Baisse significative de la PaCO ₂ , p<0,001 versus placebo

*N : nombre de sujets traités par almitrine I.V. versus (vs) le groupe contrôle

Etude dans l'hypoventilation en situation de coma toxique

Etude	Design	Traitement	N*	Durée	Population	Résultats
GAUTIER 1976 (a) ¹	Ouverte, non contrôlée	0,5 mg/kg en injection lente par intraveineuse	60	1 jour	Coma toxique avec oligopnée	Améliore la profondeur respiratoire Améliore la fréquence respiratoire Diminue la PaCO ₂ Augmente le pH du sang
GAUTIER 1976 (b) ¹	Ouverte, non contrôlée	3 mg/kg pendant 12 ou 24 heures	34	1 jour	Coma toxique avec dépression respiratoire	Améliore la profondeur respiratoire Améliore la fréquence respiratoire Diminue PaCO ₂ Augmente le pH du sang Ventilation assistée chez 3 patients (vs 30% habituellement)

*N : nombre de sujets traités par almitrine I.V. versus (vs) le groupe contrôle

Etudes dans l'insuffisance respiratoire aiguë due à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Etude	Design	Traitement	Oxygénation associée	N*	Durée	Population	Paramètres gazeux sanguins
REYES 1988 ¹³	Ouverte, non contrôlée	0,5 mg/kg pendant 30 minutes	Ventilation mécanique	9	1 jour	SDRA	PaO ₂ : de +78 à +140 mm Hg (p<0,05) PaCO ₂ : de 38 à 37 mm Hg (NS) pH du sang : de 7,41 à 7,41 (NS)
REKIK 1990 ¹⁴	Ouverte, non contrôlée	16 µg/kg/min pendant 60 minutes	Ventilation mécanique	6	2 jours	SDRA	PaO ₂ : de +82 à +184 mm Hg PaO ₂ /FiO ₂ : de +112 à +224 mm Hg
PAYEN 1993 ¹⁵	Ouverte, non contrôlée	12 à 16 µg/kg/min pendant 60 minutes	Ventilation mécanique + NO	2	1 jour	SDRA	PaO ₂ augmente avec NO seul puis NO + almitrine patient 1 : de 60 à 168 puis 384 mm Hg patient 2 : de 87 à 150 puis 250 mm Hg
PROST 1991 ¹⁶	Etude croisée, comparative, ouverte vs PEP	0,25 mg/kg pendant 30 minutes	Ventilation mécanique	10	1 jour	SDRA	PaO ₂ : de +80 à +95 mm Hg (p=0,001) PaCO ₂ : de -37 à -35 mm Hg (NS) (groupe PEP : PaO ₂ de 82 à 95 mm Hg, PaCO ₂ de 36 à 37 mm Hg)
WY SOCKI 1994 ¹⁷	Etude croisée, comparative, ouverte vs ± NO	0,5 mg/kg pendant 30 minutes	Ventilation mécanique +/- NO	17	1 jour	SDRA	PaO ₂ /FiO ₂ augmente de 88 à 98 mm Hg (NO seul) ; de 92 à 106 mm Hg (almitrine seule) puis 130 mm Hg (NO + almitrine)
LU 1995 ¹⁸	Etude croisée, comparative, ouverte vs ± NO	16 µg/kg/min pendant 60 minutes	Ventilation mécanique, PEP +/- NO	6	1 jour	SDRA	PaO ₂ /FiO ₂ augmente de 161 à 250 mm Hg (NO seul), à 251 mm Hg (almitrine seule) et NO + almitrine a un effet supplémentaire (de 161 à 355 mm Hg (p<0,001)
JOLLIET 1997 ¹⁹	Etude croisée, comparative, ouverte vs ± NO	16 µg/kg/min pendant 60 minutes	Ventilation mécanique + décubitus ventral +/- NO	12	1 jour	SDRA	PaO ₂ augmente de 74 à 96 mm Hg (almitrine seule) puis à 115 mm Hg (almitrine+ NO) ; (p<0,05) PaO ₂ /FiO ₂ augmente de 108 à 122 mm Hg (almitrine seule) puis à 147 mm Hg (almitrine+ NO) ; (p<0,05)
GILLART 1998 ²⁰	Ouverte, comparative, avec groupes parallèles vs NO	16 µg/kg/min pendant 12 heures	Ventilation mécanique + décubitus ventral +/- NO	9 vs 9 + 9	1 jour	SDRA	PaO ₂ /FiO ₂ augmente +88% en décubitus ventral seul, +80% avec almitrine seule, +28% avec NO seul +153% avec NO + almitrine

Etude	Design	Traitement	Oxygénation associée	N*	Durée	Population	Paramètres gazeux sanguins
GALLART 1998 ²¹	Etude croisée, comparative, ouverte vs $\pm$ NO	4 μ g/kg/min pendant 60 minutes	Ventilation mécanique, PEP +/- NO	48	1 jour	SDRA	PaO ₂ augmente de 141 à 215 mm Hg (NO seul), à 242 mm Hg (almitrine seule) puis à 310 mm Hg (almitrine+ NO) (p<0,0001) PaCO ₂ diminue de 44 à 42 mm Hg (NO seul, almitrine seule and almitrine+ NO)
PAPAZIAN (a) 1999 ²²	Etude croisée, comparative, ouverte	16 μ g/kg/min pendant 30 minutes	Ventilation mécanique, PEP +/- NO +/- NE (norépinephrine)	16	1 jour	SDRA	PaO ₂ /FiO ₂ augmente de 57,2 à 61,4 mm Hg (NE seule), à 68,0 mm Hg (NO seul), à 73,8 mm Hg (almitrine seule), à 73,2 mm Hg (NO+NE) et à 105,0 mm Hg (NO + almitrine)
PAPAZIAN (b) 1999 ²³	Etude croisée, comparative, ouverte vs $\pm$ NO	16 μ g/kg/min pendant 30 minutes 5 μ g/kg/min + NO 10ppm pendant 30 minutes	Ventilation mécanique, PEP +/- NO	41	1 jour	SDRA	PaO ₂ /FiO ₂ augmente de 73 mm Hg à 87 mm Hg (NO seul), à 90 mm Hg (almitrine seule) et à 129 mm Hg (NO + almitrine)

*N : nombre de sujets traités par almitrine I.V. versus (vs) le groupe contrôle

Etudes dans l'insuffisance respiratoire aiguë due à diverses causes de lésions pulmonaires aiguës

Etude	Design	Traitement	Oxygénation associée	N*	Durée	Population	Paramètres gazeux sanguins
B'CHIR 1998 ²⁴	Ouverte, non contrôlée	2-8 µg/kg /min	Ventilation mécanique + NO	25	1-2 jours	Décompensation respiratoire aiguë suite à lésion pulmonaire aiguë (8 SDRA, 17 lésions focales pulmonaires)	PaO ₂ /FiO ₂ : de 93 à 207 mm Hg PaCO ₂ : de 42 à 41 mm Hg
REYES 1987 ²⁵	Etudes avec groupes parallèles, comparative, ouverte	0,5 mg/kg pendant 30 minutes	Ventilation mécanique	8 vs 5	1 jour	Décompensation respiratoire aiguë suite à septicémie ou choc	PaO ₂ : de 86 à 129 mm Hg (p<0,005) PaCO ₂ : de 37 à 37 mm Hg, pas de changement pH du sang : de 7,41 à 7,41, pas de changement Pas de changement dans le groupe contrôle
DREYFUSS 1992 ²⁶	Etude croisée, comparative, ouverte vs position latérale	1 mg/kg pendant 60 minutes	Ventilation mécanique	8	1 jour	Pneumonie bactérienne unilatérale avec hypoxémie sévère	Pas de changement significatif
PAYEN 1998 ²⁷	Etude croisée, comparative, ouverte vs +/- NO	almitrine 4-9µg/kg/min pendant 60 minutes	Ventilation mécanique +/-NO	15	1 jour	Décompensation respiratoire aiguë suite à lésions focales pulmonaires	PaO ₂ augmente de 135 à : 235 mm Hg (NO seul) 409 mm Hg (almitrine +NO) 290 mm Hg (almitrine seule)

*N : nombre de sujets traités par almitrine I.V. versus (vs) le groupe contrôle

Références bibliographiques :

¹ Rapports internes :

[NP02700] Vectarion injectable - Almitrine, Pr F, Arnaud, Octobre 1978,

[NP02715] Vectarion injectable - Almitrine, bisméthane sulfonate, Note d'intérêt thérapeutique et économique, Submitted File,

[NP07914] Almitrine et syndrome de détresse respiratoire aiguë, Pr J-J, Rouby 23/04/2001,

[NP08385] Study of almitrine bismesylate after intravenous administration to patients with acute pulmonary hypoxemia, Open single centre study in 20 to 30 patients, treated with 2 to 10µg/kg/min almitrine infusion, with determination of plasma almitrine concentrations and construction of a population pharmacokinetic model, Clinical report, Pr D, Payen de la Garanderie, Dr F, Dubois 15/05/2002,

² Mairesse M, Ledent C, Brems H, Pilot study of injectable almitrine in the treatment of chronic lung disease, *Acta Therapeutica* 1978; 3:247-254,

³ Germouty J, Delage AM, Kinetics of action of Vectarion, Ventilatory chemo-stimulant, *Sem Hop* 1979; 55: 609-612,

⁴ Tenaillon A, Labrousse J, Longchal J, Chastre J, Lissac J, The effect of almitrine in acute exacerbations of chronic respiratory failure treated by artificial ventilation, *Rev Fr Mal Respir* 1980; 8: 177-182,

⁵ Naeije R, Mélot C, Hallemans R, Naeije N, Cornil A, Sergysels R, Effects of almitrine in decompensated chronic respiratory insufficiency, *Bull Eur Physiopathol Respir* 1981;17:153-161,

⁶ Weitzenblum E, Ehrhart M, Schneider JC, Hirth C, Roegel E, Effects of intravenous almitrine on pulmonary haemodynamics in chronic bronchitics with respiratory failure, *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18(5): 765-774,

⁷ Marcq M, Gepts L, Erven W, Minette A, Effects of almitrine upon the arterial blood gases of patients with chronic respiratory insufficiency, Comparison with doxapram, Preliminary results, *Rev Inst Hyg Mines (Hasselt)* 1979;34(3):146-149,

⁸ Touaty E, Viau F, Pariente R, A therapeutic trial of intravenous almitrine in acute exacerbations of chronic obstructive respiratory failure, *Rev Fr Mal Respir* 1980;211-215,

⁹ Ravez P, Richez M, Halloy JL, Robience Y, Controlled trial of the pharmacodynamic effects of almitrine in decompensated chronic respiratory insufficiency, *Acta Therapeutica* 1982; 8: 313-323,

¹⁰ Sabathie M, Value of a peripheral chemoreceptor stimulant in postanaesthetic respiratory depression, Communication to the European Anaesthesiology Congress 1978,

¹¹ Parotte P, Boileau S, Marchand G, Laxenaire MC, Almitrine, a respiratory stimulant with peripheral action: effects upon the ventilation in patients after thoracic surgery, *Ann Anesthesiol Fr* 1980; 21(5): 519-524,

¹² Laxenaire MC, Borgo J, Cornet C, Torrens JM, Almitrine in the treatment of post-anaesthetic hypoventilation, *Rev, Fr, Mal, Resp.,* 1980; 225-233,

¹³ Reyes A, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Torres A, Ussetti P, Wagner PD, Effect of almitrine on ventilation-perfusion distribution in adult respiratory distress syndrome, *Am Rev Respir Dis* 1988;137(5):1062-1067,

¹⁴ Rekik N, Plaisance P, Brun-Buisson C, Lemaire F, Almitrine infusion improves PaO₂ without deleterious effects on RV function in ARDS patients, *Am Rev Resp Dis* 1990;141(4pt2):A487,

¹⁵ Payen DM, Gatecel C, Plaisance P, Almitrine effect on nitric oxide inhalation in adult respiratory distress syndrome, *The Lancet* 1993;341(8861):1664

- ¹⁶ Prost JF, Desché P, Jardin F, Margairaz A, Comparison of the effects of intravenous almitrine and positive end-expiratory pressure on pulmonary gas exchange in adult respiratory distress syndrome, *Eur Respir J* 1991;4(6):683-687
- ¹⁷ Wysocki M, Delclaux C, Roupie E, Langeron O, Liu N, Herman B, Lemaire F, Brochard L, Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome, *Intensive Care Med* 1994;20(4):254-259,
- ¹⁸ Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune JD, Roche S, Vézinet C, Abdenennour L, Vicaut E, Puybasset L, Diaby M, Coriat P, Rouby JJ, Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome, *Anesthesiology* 1995;83(5):929-943,
- ¹⁹ Jolliet P, Bulpa P, Ritz M, Ricou B, Lopez J, Chevolet JC, Additive beneficial effects of the prone position, nitric oxide, and almitrine bismesylate on gas exchange and oxygen transport in acute respiratory distress syndrome, *Crit Care Med* 1997;25(5):786-794,
- ²⁰ Gillart T, Bazin JE, Cosserant B, Guelon D, Aigouy L, Mansoor O., Schoeffler P, Combined nitric oxide inhalation, prone positioning and almitrine infusion improve oxygenation in severe ARDS, *Can J Anaesth*, 1998; 45: 402-409,
- ²¹ Gallart L, Lu Q, Puybasset L, Umamaheswara Rao GS, Coriat P, Rouby JJ and The NO Almitrine Study Group, Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome, *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(6):1770-1777,
- ²² Papazian L, Roch A, Bregeon F, Thirion X, Gaillat F, Saux P, Fulachier V, Jammes Y, Auffray JP, Inhaled nitric oxide and vasoconstrictors in acute respiratory distress syndrome, *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:473-479,
- ²³ Papazian L, Bregeon F, Gaillat F, Thirion X, Roch A, Cortes E, Fulachier V, Saux P, Jammes Y, Auffray JP, Inhaled NO and almitrine bismesylate in patients with acute respiratory distress syndrome: effect of noradrenalin, *Eur Respir J* 1999;14 :1283-1289,
- ²⁴ B'chir A, Mebazaa A, Losser MR, Romieu M, Payen D, Intravenous almitrine bismesylate reversibly induces lactic acidosis and hepatic dysfunction in patients with acute lung injury, *Anesthesiology* 1998;89(4):823-830,
- ²⁵ Reyes A, Lopez-Messa JB, Alonso P, Almitrine in acute respiratory failure, Effects on pulmonary gas exchange and circulation, *Chest* 1987;91(3):388-393,
- ²⁶ Dreyfuss D, Djedaini K, Lanore JJ, Mier L, Froidevaux R, Coste F, A comparative study of the effects of almitrine bismesylate and lateral position during unilateral bacterial pneumonia with severe hypoxemia, *Am Rev Respir Dis* 1992;146(2):295-299,
- ²⁷ Payen D, Muret J, Beloucif S, Gatecel C, Kermarrec N, Guinard N, Mateo J, Inhaled nitric oxide, almitrine infusion, or their coadministration as a treatment of severe hypoxemic focal lung lesions, *Anesthesiology* 1998;89(5):1157-1165,