

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 mai 2013

INOMAX 400 ppm mole/mole, gaz pour inhalation

1 Bouteille aluminium de 2 L (CIP : 34009 565802 3 1)

1 Bouteille aluminium de 10L (CIP : 34009 563402 8 6)

Laboratoire LINDE HEALTHCARE

DCI	monoxyde d'azote (NO)
Code ATC (année)	R07AX01 (Médicament de l'appareil respiratoire)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« INOMAX est indiqué en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés pour le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri- et postopératoire dans le cadre de chirurgie cardiaque chez l'adulte et les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans, dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire. »

SMR	Important
ASMR	La Commission considère que la spécialité INOMAX 400 ppm mole/mole, gaz pour inhalation apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV (ASMR mineure) dans le traitement des poussées d'HTAP péri- et post chirurgie cardiaque chez l'adulte et de l'enfant incluant les nouveau-nés, dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés pour le traitement des poussées d'HTAP en chirurgie cardiaque.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure européenne centralisée)	Date initiale : 1 août 2001 Date de l'extension d'indication en chirurgie cardiaque : 17 mars 2011
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier. « Toute prescription du monoxyde d'azote doit être supervisée par un médecin expérimenté en anesthésie-réanimation et soins intensifs dans le domaine de la chirurgie cardio-thoracique. La prescription sera limitée aux services de réanimation et soins intensifs dans lesquels la formation adaptée du personnel soignant pour l'utilisation d'un système d'administration du monoxyde d'azote est assurée. INOMAX doit être administré uniquement sur prescription d'un anesthésiste ou d'un spécialiste en soins intensifs. » (RCP) Le monoxyde d'azote est administré par ventilation mécanique après dilution dans un mélange air/oxygène à l'aide d'un système d'administration (marqué CE) du monoxyde d'azote.

Classification ATC	2012 R : Appareil respiratoire R07 : Autres médicaments de l'appareil respiratoire R07A : Autres médicaments de l'appareil respiratoire R07AX : Autres médicaments de l'appareil respiratoire R07AX01 : Monoxyde d'azote (NO)
--------------------	--

02 CONTEXTE

INOMAX 400 ppm mole/mole (monoxyde d'azote) a l'AMM dans la prise en charge thérapeutique des nouveaux-nés d'âge gestationnel > 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou électrocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire. (SMR important, ASMR I, majeure par rapport au traitement conventionnel, avis du 12 décembre 2001).

INOMAX a désormais l'AMM chez l'adulte et chez l'enfant, en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés pour traiter les poussées d'hypertension artérielle pulmonaire survenant au cours ou après une chirurgie cardiaque.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

INOMAX est indiqué en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés :
« - **pour le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri- et postopératoire dans le cadre de chirurgie cardiaque chez l'adulte et les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans, dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire.**

- pour le traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel ≥ 34 semaines, présentant une détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire, dans le but d'améliorer l'oxygénation et éviter le recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO). »

04 POSOLOGIE

« INOMAX doit être envisagé uniquement après optimisation des moyens thérapeutiques conventionnels. Dans les essais cliniques, INOMAX a été utilisé en complément des thérapeutiques conventionnelles utilisées en période périopératoire, comprenant les médicaments inotropes et vasoactifs. INOMAX doit être administré sous surveillance étroite de l'état hémodynamique et de l'oxygénation sanguine du patient. Son administration se fait par voie endotrachéobronchique.

Nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans : la dose d'initiation préconisée dans cette tranche d'âge est de 10 ppm (partie par million). Si l'effet clinique obtenu n'est pas suffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 20 ppm. Il convient d'administrer la dose minimale efficace en essayant, si la pression artérielle pulmonaire et l'oxygénation artérielle systémique le permettent, de diminuer la dose jusqu'à 5 ppm.

Les données cliniques disponibles permettant d'étayer cette dose dans la tranche d'âge 12-17 ans sont limitées.

Adultes : la dose d'initiation préconisée chez l'adulte est de 20 ppm (partie par million) de gaz inhalé. Si l'effet clinique obtenu n'est pas suffisant, la dose peut être augmentée jusqu'à 40 ppm. Il convient d'administrer la dose minimale efficace en essayant, si la pression artérielle pulmonaire et l'oxygénation artérielle systémique le permettent, de diminuer la dose jusqu'à 5 ppm. Les effets du monoxyde d'azote inhalé sont rapides ; la baisse de la pression artérielle pulmonaire et l'amélioration de l'oxygénation sont observées dans les 5 à 20 minutes qui suivent. En cas de réponse insuffisante, la dose peut être augmentée après un minimum de 10 minutes.

Le traitement n'a pas lieu d'être poursuivi s'il n'est pas observé d'effet physiologique satisfaisant après une durée de traitement de 30 minutes.

Le traitement peut être instauré à tout moment en périopératoire afin de diminuer la pression vasculaire pulmonaire. Dans les études cliniques, le traitement a été débuté le plus souvent avant l'arrêt de la circulation extracorporelle. Le monoxyde d'azote inhalé a été administré pendant des périodes allant jusqu'à 7 jours au maximum en périopératoire mais les durées de traitement courantes sont de 24 à 48 heures.

Sevrage

Les tentatives de sevrage d'INOMAX doivent débuter dès que l'état hémodynamique est stabilisé et de façon conjointe avec celui de l'assistance respiratoire et des traitements inotropes. Le traitement par monoxyde d'azote inhalé doit être interrompu de façon progressive et par étapes. L'administration sera diminuée graduellement jusqu'à la dose de 1 ppm qui sera maintenue pendant 30 minutes sous étroite surveillance de la pression systémique et de la pression centrale avant son interruption. Le sevrage doit être tenté au moins toutes les 12 heures lorsque l'état clinique du patient est stable à une faible dose d'INOMAX. Un sevrage trop rapide du traitement par monoxyde d'azote inhalé entraîne un risque d'effet rebond se traduisant par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire conduisant à une déstabilisation de l'état hémodynamique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'INOMAX chez les nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 du RCP mais aucune recommandation et/ou posologie ne peuvent être préconisées.

Surveillance de la formation de méthémoglobine (MetHb)

Il est établi que les nouveau-nés et les nourrissons présentent une activité réduite de la Méthémoglobine réductase par rapport aux adultes. La méthémoglobinémie devra être mesurée dans l'heure suivant le début du traitement par INOMAX. La méthode de dosage utilisée devra permettre de distinguer avec fiabilité l'hémoglobine fœtale de la méthémoglobine. Si le taux de méthémoglobine est supérieur à 2,5 %, la dose d'INOMAX doit être réduite et l'administration d'un agent réducteur tel que le bleu de méthylène doit être envisagée. Bien qu'une augmentation significative de la méthémoglobine soit peu fréquente si le taux initial est faible, il est préférable de renouveler les dosages de la méthémoglobinémie tous les un ou deux jours.

Dans le cadre de la chirurgie cardiaque, le taux de méthémoglobine doit être mesuré dans l'heure qui suit le début du traitement par INOMAX. Si la fraction de méthémoglobine augmente jusqu'à un niveau susceptible de compromettre l'oxygénation tissulaire, la dose d'INOMAX doit être diminuée et l'administration d'un agent réducteur tel que le bleu de méthylène doit être envisagée.

Surveillance de la formation de dioxyde d'azote (NO₂)

Pour chaque patient, immédiatement avant la mise en route du traitement, il conviendra de procéder aux mesures visant à purger le système du NO₂. La concentration de NO₂ devra rester aussi basse que possible sans dépasser 0,5 ppm. Si la concentration en NO₂ dépasse 0,5 ppm, le système d'administration doit être contrôlé pour détecter un éventuel dysfonctionnement, l'analyseur de NO₂ doit être recalibré et la dose d'INOMAX et/ou la FiO₂ devront être réduits si possible. S'il apparaît une modification inattendue de la concentration d'INOMAX, le dispositif d'administration doit être contrôlé pour détecter tout dysfonctionnement et l'analyseur doit être recalibré. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

De faibles concentrations de monoxyde d'azote (NO) exogène administrées par voie inhalée entraînent une relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins au niveau pulmonaire. Chez les sujets ayant des résistances vasculaires élevées avec élévation des pressions artérielles pulmonaires, le NO entraîne une vasodilatation pulmonaire avec correction de l'HTAP. Sur la base de cet effet pharmacologique, l'utilisation du NO inhalé a d'abord été développée dans le traitement de la détresse respiratoire hypoxémiante associée à une hypertension pulmonaire du nouveau-né.

En chirurgie cardiaque, la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire complique la prise en charge du patient et est un marqueur de mauvais pronostic en termes de morbi-mortalité. Un contrôle rapide et efficace de la pression artérielle pulmonaire permet de réduire la charge de travail sur le ventricule droit. La diminution de la résistance vasculaire pulmonaire contribue aussi à améliorer la récupération post-opératoire.

Les mesures habituelles pour réduire le risque d'augmentation aiguë de la pression artérielle pulmonaire en péri opératoire comprennent le maintien d'une oxygénation suffisante, la ventilation et la réduction du stress.

La prévention de l'hypoxémie, l'hypercapnie et d'une acidose et la non utilisation des médicaments pouvant augmenter la pression artérielle pulmonaire doivent aussi être mises en œuvre.

Des vasodilatateurs sont aussi utilisés hors AMM comme la nitroglycérine ou le nitroprussiate IV, mais ils peuvent modifier aussi les pressions systémiques. Un traitement par médicament à effet inotrope, comme la milrinone, peut contribuer à améliorer la performance ventriculaire droite et favoriser ainsi le débit sanguin pulmonaire. Mais les effets sur la circulation systémique, fréquents, peuvent compromettre la perfusion des organes et la distribution d'oxygène.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Autre médicament vasodilatateur indiqué en cas d'HTAP survenant au cours d'une chirurgie cardiaque : néant.

06.2 Autres technologies de santé

Mesures de réanimation cardiaque : hyperventilation, oxygénation, alcalinisation.

NB. La prise en charge actuelle fait appel, en dehors des mesures de réanimation cardiaque, à des médicaments utilisés hors AMM pour traiter les poussées d'HTAP en chirurgie cardiaque du fait de leur action vasodilatatrice sur les vaisseaux pulmonaires (cf. chapitre place dans la stratégie thérapeutique). Ce sont essentiellement la nitroglycérine, le nitroprussiate de sodium (NITRIATE), le sildénafil et des prostaglandines (époprosténol (FLOLAN inj), iloprost (VENTAVIS inhalé)).

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateur pertinent ayant l'AMM dans cette indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Données concernant la prise en charge ou non du médicament en Europe et en Amérique du nord : INOMAX est autorisé selon une procédure d'AMM centralisée. De ce fait, l'utilisation exclusive en milieu hospitalier s'applique à tous les pays de l'Union Européenne.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation du monoxyde d'azote (INOMAX) comme vasodilatateur en chirurgie cardiaque repose sur deux études, l'étude INOT 41 chez l'adulte et l'étude INOT 22 chez l'enfant.

De plus, le laboratoire a présenté des données bibliographiques ; seules celles où le monoxyde d'azote a été évalué en chirurgie cardiaque et à la posologie préconisée par l'AMM seront prises en compte. Dans ces études, les paramètres appréciés comportaient entre autres des mesures hémodynamiques permettant de chiffrer l'importance de l'hypertension artérielle pulmonaire (élévation de la pression veineuse centrale et de la pression artérielle pulmonaire systolique, diastolique et moyenne), de la vasoconstriction des vaisseaux pulmonaires (augmentation résistances vasculaires pulmonaires), du retentissement de cette HTAP sur la fonction cardiaque (diminution du débit ou index cardiaque) et de l'oxygénation systémique (diminution de la saturation veineuse en oxygène).

Chez l'enfant, les données provenant de deux études évaluant le monoxyde d'azote inhalé en prévention (hors AMM) des poussées d'HTAP^{1,2} ne sont pas prises en compte. Une autre étude³ n'est pas prise en compte car elle avait pour objectif de comparer l'efficacité sur les paramètres hémodynamiques centraux de l'association milrinone + iNO à celles de milrinone seule et d'iNO seule. La milrinone, qui n'est pas un vasodilatateur mais un agent inotrope positif, n'est pas un comparateur pertinent. Cette comparaison ne permet pas d'évaluer la valeur ajoutée thérapeutique du monoxyde d'azote.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes disponibles chez l'adulte

Etude INOT 41

Cette étude avait pour objectif d'étudier les effets du NO pendant la pose d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche (DAVG). L'objectif principal était d'évaluer l'utilité du monoxyde d'azote inhalé (iNO) en cas de défaillance ventriculaire droite aiguë pendant la pose d'un DAVG avec circulation extracorporelle (CEC).

Méthodologie

Etude contrôlée, randomisée, en double-aveugle, multicentrique.

Cette étude a inclus des patients pour lesquels était prévue la pose d'un DVAG avec CEC et qui avaient une résistance vasculaire pulmonaire (RVP) $\geq$ à 2,5 Wood unités (200 dynes/sec) dans les 30 jours précédant la pose du dispositif. Ils ont été randomisés pour recevoir iNO 40 ppm ou le placebo (azote).

Critère principal de jugement : nombre de patients remplissant les critères de défaillance hémodynamique dans un délai de 48h au cours du traitement avec le gaz étudié. Les critères de défaillance ont été définis comme suit : avoir au moins deux des critères suivants pendant 15 minutes après l'arrêt complet de la CEC :

- index cardiaque $\leq$ 2,0 L/min/m² ;
- administration $\geq$ 20 équivalent inotrope (IE)⁴ ;
- pression artérielle moyenne (PAM) $\leq$ 55 mm Hg ;
- pression veineuse centrale (PVC) $\geq$ 16 mm Hg ;
- pourcentage de saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO₂) $\leq$ 55 %
- échec à quitter la CEC au moins une fois à cause d'une défaillance hémodynamique (n'incluant pas la ré-initiation de la CEC pour corriger un saignement ou tout autre problème technique) ou décès.

Parmi les critères secondaires : durée de ventilation mécanique.

Résultats :

Les résultats d'efficacité ont été évalués chez les 150 patients inclus (73 patients ont reçu iNO et 77 le placebo). Le nombre total de patients ayant rempli les critères de défaillance (n=19/150, 12,7%) a été faible dans les deux bras : 7 patients sur 73 (9,6%) dans le groupe iNO versus 12 sur 77 (15,6%) sous placebo. La différence n'est pas significative entre les deux groupes, p=0,3301.

¹ Miller OI, Tang SF, Keech A., Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet* 2000; 356(9240):1464-9.

² Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003; 29:1996-2003.

³ Cai J, Su Z, Shi Z, Zhou Y, Xu Z, Xu Z, et al. Nitric oxide and milrinone: combined effect on pulmonary circulation after Fontan-type procedure: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:882-8.

⁴ Agent inotrope possible : 10 µg/kg/min de dopamine, dobutamine, enoximone ou amrinone équivalent à 10 IE ; 0,1 µg/kg/min d'épinéphrine ou de norépinephrine équivalent à 10 IE ; 1 µg/kg/min de milrinone équivalent à 15 IE ; 0,1 U/min de vasopressine équivalent à 10 IE.

Un des paramètres d'évaluation secondaire – la durée de ventilation mécanique exprimé en temps moyen - a été de 2,0 jours dans le groupe iNO versus 3,0 jours dans le groupe contrôle.

Conclusion : cette étude n'a pas permis de démontrer de différence en termes de défaillance hémodynamique entre l'iNO et le placebo en cas de défaillance ventriculaire droite aiguë pendant la pose d'un DAVG avec circulation extracorporelle. Cette étude a pu manquer de puissance compte tenu du faible nombre de défaillances observés dans les deux groupes.

Résumé des données bibliographiques présentées avec le monoxyde d'azote :

Il s'agit d'études ayant évalué l'effet de différents vasodilatateurs (dont le monoxyde d'azote) sur les paramètres hémodynamiques (valeurs moyennes) enregistrés en continu chez des patients subissant ou venant de subir une chirurgie cardiaque et ayant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). La méthodologie de ces études (absence de calcul du nombre de sujets nécessaires pour tester l'existence d'une différence entre les traitements évalués sur un (des) critère(s) de jugement après une période temps prédéterminé) ne permet pas de comparer les résultats des paramètres entre les groupes ce qui rend impossible l'appréciation de la taille d'effet.

Etude Fattouch et al⁵

Cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité hémodynamique de l'utilisation postopératoire d'iNO inhalé, de prostacyclines inhalées et du nitroprussiate de sodium voie intraveineuse (groupe contrôle) chez 58 patients ayant une sténose de la valve mitrale et des RVP élevées (> 250 dynes s/cm^5) après chirurgie d'une valve mitrale.

Méthodologie

Étude contrôlée, randomisée, en double-aveugle.

Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes suivants :

- prostacycline inhalée : 0,3 ml/min
- NO inhalé : 20 ppm
- nitroprussiate par voie intraveineuse: 2,5 à 25 ng/kg/min (groupe contrôle).

L'administration de ces médicaments a débuté 5 min avant la fin de la circulation extracorporelle et a été poursuivi en unité de soins intensifs.

Critères évalués :

- hémodynamiques : pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et résistances vasculaires pulmonaires (RVP). Les données ont été recueillies à 6 moments différents, avant l'anesthésie, pendant et après l'intervention chirurgicale. La durée du traitement a été de 30 minutes
- temps jusqu'à extubation et temps passé sous ventilation artificielle.

Résultats :

Dans les groupes iNO (21 patients) et prostacyclines (19 patients), la PAPm et la RVP ont été réduites par rapport aux valeurs de départ ($p < 0,05$) et la baisse de la PAP a été maintenue pendant toute la durée de l'étude, ce qui n'a pas été observé dans le groupe contrôle (18 patients). Dans les groupes iNO et prostacyclines une augmentation des indices cardiaques et de la fraction d'éjection ventriculaire droite a également été notée par rapport à l'inclusion.

Les patients sous iNO ou sous prostacyclines ont quitté plus facilement la circulation extracorporelle que ceux du groupe contrôle ($p < 0,04$) et ont eu en moyenne une durée d'intubation plus courte et un séjour dans l'unité de soins intensifs plus bref que ceux du groupe contrôle :

- durée d'intubation : 18 heures dans le groupe prostacyclines inhalés et 20 heures dans le groupe iNO inhalé versus 31 h dans le groupe contrôle, $p = 0,03$.
- séjour en soins intensifs : 10 jours dans le groupe prostacyclines et 9 jours dans le groupe iNO versus 14 jours dans le groupe contrôle, $p = 0,02$.

⁵ Fattouch K, Sbraga F, Sampognaro R, Bianco G, Gucciardo M, Lavallo C, et al. Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double-blind study. J Cardiovasc Med 2006;7:119-23.

Conclusion : les résultats présentés ne permettent pas de comparer chez l'adulte l'efficacité hémodynamique entre les trois groupes après chirurgie d'une valve mitrale. Ces données suggèrent une amélioration de la prise en charge des patients recevant une prostacycline ou du monoxyde d'azote inhalé (iNO) par rapport à ceux recevant le nitroprussiate. De plus, par rapport au groupe recevant nitroprussiate, les patients recevant du iNO ou des prostacyclines inhalées ont pu arrêter plus vite la circulation extracorporelle, ont eu un temps d'intubation plus court et une durée de séjour en unité de soins intensifs moindre. Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la méthodologie : absence de critère principal de jugement, multiplicité des critères évalués, de la répétition des mesures effectuées sur les critères hémodynamiques et la taille réduite des effectifs.

Etude Solina et al⁶

L'objectif de l'étude était de comparer l'efficacité et les effets indésirables du monoxyde d'azote inhalé (deux dosages possibles) à ceux de la milrinone (IV) sur les paramètres hémodynamiques à la fin de la circulation extracorporelle après chirurgie cardiaque.

Méthodologie

Étude contrôlée, randomisée.

Quarante cinq (45) patients adultes subissant une chirurgie cardiaque et ayant une hypertension artérielle pulmonaire ont été randomisés pour recevoir milrinone IV (agent inotrope), 20 ppm ou 40 ppm d'iNO. Les patients randomisés ont été répartis entre les 3 groupes avant l'opération :

- ceux du groupe milrinone (n=15) ont reçu la milrinone en bolus (50 µg/kg) 15 minutes avant la fin de la circulation extracorporelle. La milrinone a été maintenue à 0,5 µg/kg/min dans la salle opératoire et au cours des 24 premières heures en unité de soins intensifs.
- ceux du groupe NO ont été randomisés pour recevoir soit 20 ppm de NO (n=15) soit 40 ppm de NO (n=15) à la fin de la circulation extracorporelle (rétablissement de la circulation artérielle pulmonaire). L'administration du NO a été maintenue pendant les 24 premières heures en unité de soins intensifs.

Critères évalués : paramètres hémodynamiques évaluées à 8 reprises en 24 heures, dont : fraction d'éjection ventriculaire droite, pression artérielle, résistances vasculaires pulmonaires (RVP), index cardiaque, fréquence cardiaque, résistances vasculaires systémiques (RVS). Les doses d'agents vasopresseurs utilisés dans chacun des trois groupes ont été notées.

Résultats :

La durée moyenne du pontage a été de 120 minutes. Les traitements évalués ont été administrés 24 heures.

Aucune différence n'a été observée entre les groupes sur les paramètres suivants : RVP, index cardiaque, fréquence cardiaque, RVS.

A l'arrivée en unité de soins intensifs, la pression artérielle moyenne a été plus élevée dans le groupe NO 20ppm que dans les deux autres groupes. En revanche, la fraction d'éjection ventriculaire droite a été plus élevée dans le groupe iNO 40 ppm (40%) que dans les groupes milrinone (30%) et iNO 20 ppm (33%), $p < 0,05$. De plus, les patients du groupe milrinone ont dû recevoir plus de phényléphrine (agent vasopresseur) que ceux des groupes iNO (20 ou 40 ppm) durant le séjour en unité de soins intensifs ($p < 0,05$).

Conclusion : chez les patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire après chirurgie cardiaque, un effet favorable de l'administration par voie inhalée de 40 ppm de NO sur la fraction d'éjection ventriculaire droite a été observé par rapport à ceux recevant 20 ppm de NO ou de la milrinone. Mais la comparaison à la milrinone, agent utilisé surtout pour son action inotrope positive est peu pertinente. De plus, ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de

⁶ Solina A, Papp D, Ginsberg S, Krause T, Grubb W, Scholz P, et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 2000;14:12-7.

la méthodologie : étude ouverte, absence de critère principal de jugement, multiplicité des critères évalués, de la répétition des mesures effectuées et de la taille réduite des effectifs.

Etude Rajek et al⁷

Cette étude avait pour objectif de comparer iNO inhalé et prostaglandine (E1 PGE1 administrée par voie IV) en termes de réduction des RVP chez des patients adultes subissant une transplantation cardiaque.

Méthodologie

Étude contrôlée, randomisée.

Soixante huit (68) patients subissant une transplantation cardiaque ont été inclus : 34 patients dans le groupe PGE1 à une dose initiale de 8 ng/kg/min, augmentée par palier à 16 ng/kg/min puis à 24 ng/kg/min et 34 dans le groupe iNO administrée à une concentration initiale de 4 ppm, augmentée par palier jusqu'à une concentration maximale de 24 ppm.

Critères évalués :

- parmi les critères hémodynamiques : RVP, PAPm et résistances vasculaires systémiques
- arrêt de la CEC.

Résultats

La durée de traitement a été de 6 heures.

RVP et PAPm : On ne dispose pas des résultats des comparaisons entre les deux groupes sachant que les valeurs ont été similaires entre les deux groupes de traitement 6 heures après la fin de la chirurgie.

Cependant immédiatement après la fin de la circulation extracorporelle, on a observé dans le groupe iNO une diminution de la RVP d'environ 50% et de la PAPm d'environ 30%, ces deux paramètres ne variant plus ensuite jusqu'à 6h après l'intervention chirurgicale. Dans le groupe PGE1, la RVP a diminué d'environ 10% et la PAPm d'environ 16% immédiatement après la fin de la circulation extracorporelle. De plus, la vasodilatation pulmonaire obtenue dans le groupe iNO ne s'est pas accompagnée d'une baisse des résistances vasculaires systémiques.

Arrêt de la CEC : tous les patients du groupe iNO ont été sevrés avec succès de la CEC après 6 h alors que 6 patients du groupe PGE1 n'ont pas pu être sevrés du fait d'une RVP élevée et d'une défaillance du ventricule droit ($p=0,03$). A noter que chez 7 patients du groupe iNO, la tentative d'arrêt rapide du traitement a entraîné une augmentation des RVP et une réduction de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé et du débit cardiaque. La concentration d'iNO a donc été par la suite graduellement réduite sur une durée maximale de 48 heures.

Conclusion : ces données suggèrent que l'arrêt de la circulation extracorporelle est plus facilement réalisé lorsque les patients reçoivent iNO inhalé plutôt qu'une prostacycline par voie intraveineuse lors d'une transplantation cardiaque. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la méthodologie : étude ouverte, absence de critère principal de jugement, multiplicité des critères évalués, de la répétition des mesures effectuées et de la taille réduite des effectifs.

Etude de Schmid⁸

Cette étude avait pour objectif de comparer l'effet hémodynamique de trois vasodilatateurs (NO inhalé, prostaglandine E1 (PGE1) ou nitroglycérine (NTG) administrés chez des patients adultes avec une HTAP sévère après une chirurgie cardiaque.

⁷ Rajek A, Pernerstorfer T, Kastner J, Mares P, Grabenwoger M, Sessler DI, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E1 during heart transplantation. *Anesth Analg* 2000; 90:523-30.

⁸ Schmid ER, Burki C, Engel MH, Schmidlin D, Tornic M, Seifert B. Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 89:1108-15.

Méthodologie

Étude croisée, contrôlée, randomisée.

Les patients inclus avaient une HTAP définis par des valeurs de PAP > 30 mmHg et/ou de RVP > 300 dyne.sec/cm⁵. Ils ont reçu successivement par voie inhalé NO (40 ppm), par voie IV prostaglandine E1 (PGE1 : 0,1 µg/kg/min) et nitroglycérine (NTG : 3 à 5 µg/kg/min).

Critères évalués :

Évaluation de l'hémodynamique centrale (dont RVP, ratio moyen RVP/RVS, PAP, PAM, RVS, index cardiaque ...) 15 à 20 min après l'administration du médicament vasodilatateur. Une durée minimale de 20 min après l'arrêt du vasodilatateur était requise pour le retour des variables à leur niveau de base, ces valeurs étant les valeurs prises pour référence avant l'administration du vasodilatateur suivant.

Résultats :

Cette étude a inclus 14 patients adultes.

Les trois vasodilatateurs ont réduits de manière similaire les résistances vasculaires pulmonaires (RVP), $p=0,003$.

Mais, il semble que des effets vasodilatateurs systémiques ont été observés surtout dans les groupes PGE1 et NTG alors que l'effet vasodilatateur obtenu sous iNO ait été plus sélectif car la pression artérielle moyenne (PAM) et les résistances vasculaires systémiques (RVS) ont peu varié dans ce groupe et le ratio moyen RVP/RVS a diminué dans le groupe iNO alors qu'il est resté inchangé dans les groupes PGE1 et NTG.

L'index cardiaque a augmenté dans les groupes iNO et PGE1, mais dans le groupe NTG.

La fraction d'éjection ventriculaire droite a augmenté seulement dans le groupe PGE1.

Conclusion : cette étude suggère que chez des patients adultes ayant une HTAP sévère après chirurgie cardiaque, l'administration d'un vasodilatateur (NO par voie inhalé, NTG ou PGE1 par voie IV) permet de réduire les résistances vasculaires pulmonaires. Il semble que l'effet vasodilatateur après administration d'iNO a peu d'effet systémique. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la méthodologie : étude ouverte, absence de critère de jugement principal, multiplicité des critères évalués, de la répétition des mesures effectuées et de la taille réduite des effectifs.

Etude de Winterhalter et al⁹

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité hémodynamique après administration par voie inhalé de deux vasodilatateurs (iloprost et NO) en cas d'HTAP survenant au cours d'une chirurgie cardiaque après l'arrêt de la circulation extracorporelle.

Méthodologie

Etude contrôlée, randomisée.

Les patients inclus devant subir une chirurgie cardiaque et avaient une HTAP définie par une PAP ≥ 26 mm Hg avant l'opération au repos, après induction de l'anesthésie et à la fin de la circulation extracorporelle. Ils ont reçu Iloprost 20 µg pendant 4 à 6 minutes ($n=23$) ou iNO 20 ppm ($n=23$) immédiatement après la fin de la circulation extracorporelle.

Parmi les critères évalués : pression artérielle pulmonaire (PAP), résistances vasculaires pulmonaires (RVP), débit cardiaque.

Résultats :

Dans cette étude, 46 patients ont été inclus. Les deux vasodilatateurs ont induit une réduction de la PAP et de la RVP et une augmentation du débit cardiaque 30 min après l'administration. Mais iloprost a été plus efficace qu'iNO pour réduire la RVP ($p=0,013$) et la PAPm ($p=0,0006$) et a

⁹ Winterhalter M, Simon A, Fischer S, Rahe-Meyer N, Chamtzidou N, Hecker H, et al. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a prospective randomized trial. J Cardiothorac Vasc Anesth 2008; 22:406-13.

augmenté davantage le débit cardiaque ($p=0,002$). Cette différence en faveur d'iloprost a été observée également sur le débit cardiaque 90 minutes après l'administration des deux vasodilatateurs ($p=0,002$).

Conclusion : cette étude suggère que, chez des patients ayant une HTAP après l'arrêt de la circulation extracorporelle pour chirurgie cardiaque, iloprost et iNO administrés par voie inhalée permettent de réduire la RVP et la PAP et d'augmenter le débit cardiaque. Cet effet semble avoir été plus important sous iloprost que sous monoxyde d'azote (NO). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la méthodologie : étude ouverte, absence de critère principal de jugement, multiplicité des critères évalués, de la répétition des mesures effectuées et de la taille réduite des effectifs.

8.1.2 Etudes disponibles chez l'enfant

Etude faite avec INOMAX : étude INOT 22

L'objectif de cette étude était de comparer le nombre de patients ayant une HTAP réversible (vasoréactivité) selon qu'ils reçoivent un traitement d'appoint par O₂ seul, NO seul ou l'association O₂ + NO inhalé. Les résultats indiquent que la combinaison NO + O₂ a permis d'obtenir une vasodilatation pulmonaire plus puissante qu'avec l'oxygène seul ou NO seul.

Mais l'évaluation de la réactivité du système vasculaire pulmonaire réalisée au cours d'un cathétérisme cardiaque chez des enfants ayant une HTAP, n'est pas transposable à la situation de survenue d'une poussée d'HTAP au cours ou au décours d'une chirurgie cardiaque au cours d'un test de vasodilatation pulmonaire aigu ne permet pas de transposer ces résultats au cours de la chirurgie cardiaque. Seuls les résultats de tolérance sont présentés à titre d'information.

Résumé des données bibliographiques

Etude Goldman et al¹⁰

Cette étude avait pour objectif de comparer les effets de deux vasodilatateurs (NO inhalé ou prostacycline IV) en cas d'HTAP post-opératoire après chirurgie cardiaque.

Méthodologie

Etude contrôlée, randomisée, croisée.

Les enfants (âgés de 3 jours à 12 mois) inclus atteints d'HTAP sévère après des opérations cardiaques ont reçu 20 ppm de NO pendant 10 minutes ou une prostacycline par voie intraveineuse (20 ng/kg/min) pendant 10 minutes puis inversement.

Critères de jugement : paramètres hémodynamiques (dont PAP, PAS).

Résultats :

Les données chez 13 enfants sont disponibles.

La PAP a été davantage réduite dans le groupe iNO [28,5 +/- 2,9 mmHg] que dans le groupe prostacyclines [35,4 +/- 2,1 mm Hg], $p<0,05$. Le ratio PAPm/PAS a été davantage réduit dans le groupe NO inhalé (0,46 +/- 0,04) que dans le groupe prostacycline (0,68 +/- 0,05), $p<0,01$.

Conclusion : en cas de poussées d'HTAP après chirurgie cardiaque, l'administration de monoxyde d'azote inhalée a été plus efficace et a un effet plus sélectif comme vasodilatateur des artères pulmonaires qu'une prostacycline IV. Mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la méthodologie : étude ouverte, absence de critère principal de jugement, multiplicité des critères évalués et de la taille réduite des effectifs.

¹⁰ Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, Macrae DJ. Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations. Ann Thorac Surg 1995; 60:300-5.

Etude de Day et al¹¹

L'objectif de cette étude était de déterminer si le NO inhalé diminue l'incidence des crises d'hypertension artérielle pulmonaire par rapport au traitement conventionnel chez des enfants ayant une maladie cardiaque congénitale après une intervention chirurgicale de correction ou une transplantation cardiaque.

Méthodologie

Etude contrôlée, randomisée.

Les enfants qui avaient une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) au moins supérieure de 50 % à la pression artérielle systémique systolique juste après la chirurgie ont été randomisés pour recevoir soit iNO 20 ppm (n=20) ou un traitement conventionnel (n=20) associant hyperventilation, oxygénation, alcalinisation (groupe contrôle).

Critère de jugement : nombres de crises d'hypertension pulmonaires (HTAP).

Résultats :

Les données de 38 enfants sont disponibles.

Le nombre de crises d'HTAP a été de 3 dans le groupe NO inhalé et de 4 dans le groupe contrôle, différence non significative.

Conclusion : l'administration par voie inhalé de monoxyde d'azote n'a pas réduit significativement la survenue des crises d'hypertension artérielle pulmonaire par rapport au traitement conventionnel chez des enfants après une intervention chirurgicale pour une maladie cardiaque congénitale. L'étude a manqué de puissance pour mettre en évidence une différence compte tenu du faible nombre d'événements survenus et de la taille réduite des effectifs.

08.2 Effets indésirables

8.2.1 Données des études cliniques disponibles

Chez l'adulte :

- Etude faite avec INOMAX (INOT 41) : les résultats de sécurité ont été évalués chez 137 (sur 150 inclus). Aucune différence n'a été relevée en ce qui concerne l'incidence ou la sévérité des événements indésirables entre le groupe iNO et groupe placebo.

Données bibliographiques :

- Etude Rajek : débit cardiaque, rythme cardiaque, pression artérielle moyenne, pression atriale droite et pression capillaire pulmonaire n'ont pas différé entre les groupes. Sept (7) patients ont nécessité un arrêt prolongé d'iNO sur 48h ; deux patients du groupe iNO (et un patient du groupe PGE1) ont développé des infections systémiques et sont décédés au cours du premier mois.
- Etude Schmid : les niveaux médians de méthémoglobine ont augmenté de 0,64% à 1,06% dans le groupe iNO avec une méthémoglobine maximale de 1,55%. Des niveaux de NO₂ de 2,4 ppm (IC95% [1,8- 4,2]) ont été détectés. Chez un patient, le pic de NO₂ a été de 6,4 ppm.
- Etude Winterhalter : aucun effet secondaire majeur rapporté.

Chez l'enfant

- Etude faite avec INOMAX (INOT 22) : quatre patients ont eu des effets indésirables. Ces EI incluaient bradycardie, syndrome de faible débit cardiaque, élévation du segment ST à l'ECG, saturation en O₂ diminuée, hypertension pulmonaire et hypotension. Deux décès ont été considérés comme reliés au traitement. Il y a eu quatre effets indésirables graves non fatals. Le

¹¹ Day RW, Hawkins JA, McGough EC, Crezee KL, Orsmond GS. Randomized controlled study of inhaled nitric oxide after operation for congenital heart disease. Ann Thorac Surg 2000;69:1907-12.

traitement a du être interrompu chez deux patients. La faible taille des effectifs ne permet pas de déterminer si le risque d'effets indésirables graves a différé entre les deux groupes.

Données bibliographiques :

- Etude Miller : le taux de mortalité globale a été de 6,5% (8/124) : complications chirurgicales dans la période postopératoire immédiate (1 décès) ; débit cardiaque affaibli (2 décès) et sepsis (3 décès). Au-delà de 7 jours, 2 décès (un dans chaque groupe) décédés d'une HTAP suspectée associée avec un pneumothorax. Durant l'étude (< 8 jours), 6% des patients, 5 du groupe placebo, et 2 du groupe iNO ont nécessité une thérapie de secours avec iNO du fait d'une crise d'HTAP. Le niveau de méthémoglobine est resté inférieur à 3,4% et le niveau de NO₂ inférieur à 2,1 ppm chez tous les enfants.
- Etude Day : les valeurs maximales de méthémoglobine ont légèrement davantage augmenté dans le groupe iNO (1,4% + 0,1%) que dans le groupe contrôle (1,1% + 0,1%, p=0,023). Il n'y a pas eu d'autres événements indésirables rapportés au iNO.
- Etude Goldman : il y a eu quatre décès. Chez un patient du groupe iNO a été notée une augmentation de la méthémoglobine de 8% de façon transitoire.

8.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP :

- L'administration d'INOMAX ne doit pas être interrompue brutalement, du fait du risque d'augmentation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et/ou de la diminution de l'oxygénation artérielle (PaO₂) par effet rebond. Une dégradation de l'oxygénation et une élévation de la PAP peuvent également survenir chez les nouveau-nés chez qui il n'a pas été observé de réponse clinique lors de l'administration d'INOMAX. Le sevrage du monoxyde d'azote inhalé doit être effectué avec précaution. En cas de transfert de patients traités par monoxyde d'azote inhalé vers un autre centre de soins, il conviendra de s'assurer du maintien d'une administration continue de monoxyde d'azote inhalé durant le transport. Le médecin doit avoir accès à un système de secours pour administration du monoxyde d'azote au lit du patient.
- Formation de méthémoglobine : une large proportion du monoxyde d'azote administré par voie inhalée est absorbée par voie systémique. Les composés terminaux du monoxyde d'azote retrouvés dans la circulation systémique sont principalement la méthémoglobine et le nitrate. La concentration de méthémoglobine dans le sang doit être surveillée.
- Formation de NO₂ : du dioxyde d'azote (NO₂) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène (O₂), ce qui peut provoquer une réaction inflammatoire et des lésions des voies respiratoires. La dose de monoxyde d'azote administrée devra être réduite si la concentration de NO₂ dépasse 0,5 ppm.
- Effets sur les plaquettes : au cours des essais randomisés contrôlés réalisés chez des nouveau-nés à terme et des prématurés proches du terme présentant une détresse respiratoire hypoxémiante, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des complications hémorragiques. La surveillance régulière de l'hémostase et la mesure du temps de saignement sont recommandées si l'administration d'INOMAX dépasse 24 heures chez les patients présentant des anomalies plaquettaires fonctionnelles ou quantitatives ou un faible facteur de coagulation ou recevant un traitement par anticoagulants.

08.3 Résumé & discussion

Résultats des études cliniques

L'évaluation du monoxyde d'azote inhalé (iNO) -INOMAX- dans les poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri- et post chirurgie cardiaque repose sur les résultats de deux études cliniques l'une chez l'adulte randomisée, versus placebo en double-aveugle (INOT 41) et l'autre chez l'enfant nouveau-né compris (INOT 22 réalisée dans le cadre d'un test diagnostique avant chirurgie cardiaque) et de données bibliographiques.

Chez l'adulte, l'incidence des défaillances pendant la pose d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche avec circulation extracorporelle et la durée moyenne de ventilation mécanique n'ont pas été différentes entre iNO et placebo. Cette étude manque de puissance compte tenu du faible nombre de défaillances observés dans les deux groupes. Ces résultats suggèrent que l'utilisation ne devrait donc être envisagée qu'en association à un agent inotrope ou un autre vasodilatateur. Chez l'enfant, les données ne permettent pas de conclure sur l'intérêt thérapeutique du iNO au cours ou après la chirurgie cardiaque.

Des études contrôlées et randomisées, portant sur de faibles effectifs suggèrent que le iNO aurait une efficacité similaire à celle d'autres vasodilatateurs utilisés hors AMM (nitroprussiate injectable, époprosténol, iloprost inhalée, sildenafil injectable) pour diminuer la pression artérielle pulmonaire et les résistances vasculaires pulmonaires et ainsi améliorer l'oxygénation tissulaire et l'état de la fonction ventriculaire droite.

Les deux risques à prendre en compte sont le celui d'un rebond en cas d'arrêt brutal du monoxyde d'azote et de méthémoglobinémie, qui est rare mais doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

Les données disponibles, tant chez l'adulte que chez l'enfant, sont de faible niveau preuve et ne permettent pas de conclure à une différence par rapport aux autres vasodilatateurs utilisés (hors AMM) tant sur les paramètres hémodynamiques que sur la morbi-mortalité dans ces situations cliniques.

Principaux points de discussion à propos des données :

- 1) Méthodologie : les études présentées sont de mauvaise qualité méthodologique, notamment : très faible effectif, absence de critères principal de jugement, multiplicité des critères évalués non cliniques le plus souvent, absence de double- aveugle.
- 2) Transposabilité et données à recueillir : l'effet du monoxyde d'azote inhalé pour traiter les crises d'HTAP est mal établi et l'impact sur la morbi-mortalité associé à la survenue de ces crises n'est pas établi en chirurgie cardiaque, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

INOMAX (monoxyde d'azote) a l'AMM et est largement utilisé chez l'adulte et l'enfant dans le traitement des poussées d'HTAP en péri et post chirurgie cardiaque pour prévenir les poussées d'insuffisance ventriculaire droite. Dans les essais cliniques, il a été utilisé en association à des thérapeutiques conventionnelles en période périopératoire, comprenant des médicaments inotropes et des vasoactifs. Il doit être administré sous surveillance étroite de l'état hémodynamique et de l'oxygénation sanguine et son utilisation ne doit être envisagée qu'après optimisation des moyens thérapeutiques conventionnels. La durée du traitement est habituellement de 24 à 48 heures. L'arrêt brutal du traitement doit absolument être évité.

L'intérêt clinique d'INOMAX par rapport aux autres vasodilatateurs pour réduire la survenue et les complications liées à la survenue de crises d'HTAP au décours d'une chirurgie cardiaque¹² n'est pas étayé par des études de bon niveau de preuve. Cependant, dans les études disponibles, le monoxyde d'azote inhalé, a un effet hémodynamique favorable (baisse des pressions pulmonaires et des résistances vasculaires pulmonaires) en cas d'HTAP en chirurgie cardiaque, chez l'adulte comme chez l'enfant. Il améliore la fonction cardiaque et peut contribuer à faciliter l'arrêt de la circulation extracorporelle et la ventilation mécanique. Il pourrait aussi permettre de diminuer la prise des médicaments à effet inotrope¹³. Son effet vasodilatateur serait plus sélectif sur les artères pulmonaires, entraînant notamment une réduction limitée de la pression artérielle systémique. De plus, son usage médical est bien établi, et se base notamment sur les recommandations européennes¹⁴ et américaines¹⁵ qui préconise le monoxyde d'azote pour traiter les poussées d'HTAP et prévenir les poussées d'insuffisance ventriculaire droite en péri et post chirurgie cardiaque dont la survenue aggrave le pronostic,.

D'autres vasodilatateurs sont également utilisés (cf. recommandations et consensus d'expert référencés ci-dessus), hors AMM. Ils peuvent avoir des effets sur la circulation systémique susceptibles de compromettre la perfusion des organes et la distribution d'oxygène aux tissus.

¹² Griffiths M. J. D., Evans T. Drug therapy: inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med 2005;353:2683-95.

¹³ MacKnight B, Martinez EA, Simon BA. Anesthetic management of patients with pulmonary hypertension. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2008;12(2):91-6.

¹⁴ Germann P, Braschi A, Della RG, nh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. Intensive Care Med 2005;31(8):1029-41.

¹⁵ McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol 2009;53(17):1573-619.

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

010.1 Service Médical Rendu

► La chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) peut se compliquer d'une poussée d'HTAP dans la période périopératoire immédiate. L'HTAP sévère avec une pression artérielle pulmonaire proche ou équivalente à la pression artérielle systémique est une complication grave de la chirurgie cardiaque. Ces poussées d'HTAP péri- et post chirurgie cardiaque, peuvent en augmenter alors significativement la morbidité et la mortalité.

► INOMAX entre dans le cadre d'un traitement préventif de l'insuffisance cardiaque droite et curatif de la poussée aiguë de l'HTAP post-opératoire en chirurgie cardiaque.

► INOMAX est un médicament de 1^{ère} intention, en association à la ventilation assistée et aux autres traitements des poussées d'HTAP péri- et post chirurgie cardiaque.

► Intérêt de santé publique :

Bien que la survenue de poussées d'HTAP pendant ou après une chirurgie cardiaque soit une complication grave à l'origine d'une morbi-mortalité importante, les situations cliniques justifiant son utilisation sont rares. Le fardeau de santé publique est donc faible.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire du monoxyde d'azote (INOMAX) sur la morbi-mortalité en chirurgie cardiaque. L'impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est pas documenté (il pourrait cependant diminuer le nombre de jour d'hospitalisation en service de réanimation).

La transposabilité des données disponibles n'est pas assurée sur la base des données cliniques actuellement disponibles (faible effectif, méthodologie des études).

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour le monoxyde d'azote (INOMAX) en chirurgie cardiaque chez l'adulte et chez l'enfant.

► En chirurgie cardiaque, le monoxyde d'azote inhalé était utilisé jusqu'à présent hors-AMM. L'évaluation du rapport efficacité/effets indésirables est basée sur l'expérience clinique acquise hors-AMM et plusieurs publications ; il est important chez l'adulte et chez l'enfant.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse (dont l'utilisation serait validée par une AMM) dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par INOMAX est important dans cette indication.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés pour le traitement des poussées d'HTAP péri- et post chirurgie cardiaque chez l'adulte et de l'enfant incluant les nouveau-nés dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que la spécialité INOMAX 400 ppm mole/mole, gaz pour inhalation apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV (ASMR mineure) dans le traitement des poussées d'HTAP péri- et post chirurgie cardiaque chez l'adulte et de l'enfant incluant les nouveau-nés, dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire.

010.3 Population cible

La population cible d'INOMAX 400 ppm mole/mole, gaz pour inhalation est définie par les patients nourrissons, enfants et adultes ayant des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri-et post opératoire dans le cadre d'une chirurgie cardiaque.

Estimation

En France, on dénombre 500 à 550 interventions en chirurgie cardiaque par million d'habitants et par an¹⁶, soit entre 33 000 et 36 000 interventions par an. Environ 80 % des interventions se font sous circulation extracorporelle.

Aucune donnée ne permet actuellement d'estimer le nombre de patients ayant des poussées d'HTAP lors d'une chirurgie cardiaque. Entre 8 000 et 10 000 patients/an pourraient recevoir INOMAX pour le traitement d'une poussée d'hypertension artérielle pulmonaire au cours d'une chirurgie cardiaque (avis d'expert).

Conclusion : la population cible d'INOMAX n'est pas quantifiable. Selon avis d'experts, 8 à 10 000 patients/an pourraient être concernés.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁶ SROS IDF 2010, source Rapport Chir Card APHP