

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

No : 155

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Cardiologie et Maladies vasculaires

par

Julie ROY épouse GIOCOSA

né(e) le 28 septembre 1980 à Chartres

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2009

**Place du test au monoxyde d'azote au cours des épreuves
de réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire lors
du bilan pré-greffe cardiaque.**

Président du jury: Monsieur le Professeur Trochu

Directeur de thèse: Monsieur le Docteur Gueffet

Abréviations

NO : monoxyde d'azote

NOi : monoxyde d'azote inhalé

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

UW : unité Wood

mm Hg : millimètre de mercure

ET : endothéline

PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique

PAPd : pression artérielle pulmonaire diastolique

PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne

PCap : pression capillaire (bloquée)

PV : pression veineuse (centrale)

PAS : pression artérielle (systémique) systolique

PAD : pression artérielle (systémique) diastolique

PAM : pression artérielle (systémique) moyenne

RAP : résistances artérielles pulmonaire

GTP : gradient trans pulmonaire

OD : oreillette droite

VD : ventricule droit

VG : ventricule gauche

IC : insuffisance cardiaque

Introduction

L'hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est définie comme une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne au-delà de 25 mm Hg au repos ou 30 mm Hg à l'effort, avec des pressions de remplissage ventriculaires gauches normales. Cette dernière condition correspond aux mesures de la pression capillaire bloquée, de la pression télédiastolique ventriculaire gauche ou de la pression atriale gauche, et doit être inférieure ou égale à 15 mm Hg¹.

La mise à jour de la classification des HTAP de Venise en 2003 établit que les hypertensions artérielles pulmonaires dites « secondaires » à une cause bien identifiée pouvant bénéficier d'un traitement spécifique comme le cœur pulmonaire chronique post-embolique (hypertension artérielle obstructive), l'insuffisance cardiaque gauche, ou les pathologies respiratoires chroniques (HTAP hypoxiques) n'appartiennent pas au groupe des HTAP proprement dites^{2,3}.

Néanmoins, il est très fréquent d'observer une hypertension artérielle pulmonaire en cas d'élévation des pressions de remplissage ventriculaires gauches. Cette situation hémodynamique correspond à l'hypertension veineuse pulmonaire, et résulte le plus fréquemment d'une insuffisance cardiaque secondaire à une dysfonction du ventricule gauche ou une valvulopathie du cœur gauche.

Cependant cette HTAP est en fait un phénomène dynamique et évolutif dans le temps qui s'accompagne progressivement d'un remodelage vasculaire pulmonaire qui fait évoluer l'HTAP vers une pathologie vasculaire pulmonaire propre, non plus seulement secondaire à l'insuffisance cardiaque⁴.

Initialement, cette HTAP est dite passive car uniquement conséquence de la transmission de l'élévation des pressions de remplissage ventriculaires gauches. Cette HTAP est réversible car corrigible en cas de normalisation des pressions de remplissage ventriculaires gauches (VG).

A ce stade précoce, le lit vasculaire pulmonaire ne présente pas ou peu de remaniements structurels ou fonctionnels.

Secondairement, en cas de persistance de l'insuffisance cardiaque, un remodelage vasculaire pulmonaire apparaît, d'origine multifactorielle⁵. La dysfonction ventriculaire gauche entraîne en effet une activation locale et systémique neuro-hormonale, et en particulier du système rénine-angiotensine-aldostérone. Cette augmentation des neuro-hormones provoque une

dysfonction cellulaire endothéliale pulmonaire, avec diminution de la production de monoxyde d'azote (NO) et augmentation de la production d'endothéline (ET).

L'hypertension artérielle pulmonaire est donc la conséquence de la vasoconstriction pulmonaire dans un premier temps et de la prolifération cellulaire vasculaire pulmonaire dans un second temps. (Figure 1)

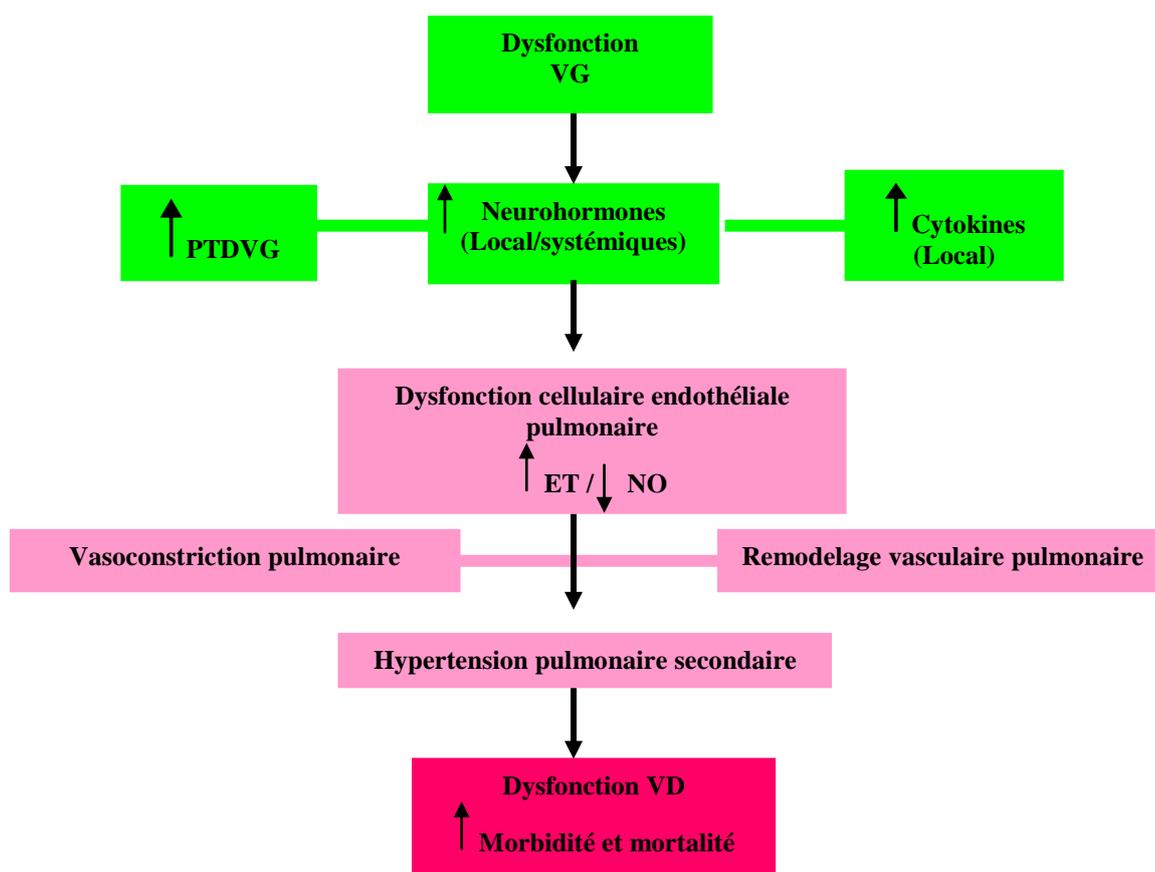


Figure 1 : Physiopathologie de l'HTAP et de la dysfonction ventriculaire droite au cours de l'insuffisance cardiaque.

VG : ventricule gauche, PTDVG : pression télédiastolique du ventricule gauche, ET: endothéline 1, NO: monoxyde d'azote, VD: ventricule droit (adapté de Moraes et al.⁶)

Ainsi, l'HTAP n'est plus seulement le reflet de l'élévation chronique des pressions de remplissage VG mais également du remodelage pulmonaire débutant. On parle alors d'HTAP intrinsèque. Lorsque la vasoconstriction est prédominante et qu'il s'agit essentiellement d'un remodelage fonctionnel, l'HTAP est dite réversible, car elle peut régresser grâce à l'utilisation de traitements vasodilatateurs pulmonaires.

A contrario, quand les anomalies structurelles apparaissent avec prolifération cellulaire vasculaire pulmonaire, la fibrose de l'intima et l'hypertrophie de la média avec altération des

fibres élastiques rendent l'HTAP partiellement réversible voire irréversible et elle devient alors fixée.

Les pressions pulmonaires constituent l'un des déterminants majeurs de la post-charge ventriculaire droite, et par conséquent du débit cardiaque droit. Le ventricule droit sain possède une paroi fine et extensible qui peut accepter des augmentations importantes du retour veineux sans augmentation significative des pressions pulmonaires. En revanche, des augmentations modérées des pressions pulmonaires lorsqu'elles surviennent de façon aiguë peuvent engendrer une insuffisance cardiaque droite.

L'HTAP est également responsable d'une surcharge barométrique et d'un remodelage ventriculaire droit avec genèse d'une hypertrophie myocardique. Cela permet au ventricule droit de s'adapter à des pressions pulmonaires élevées lorsque l'HTAP se constitue progressivement. Si l'HTAP se pérennise, une défaillance ventriculaire droite, cette fois chronique, peut s'installer, aggraver l'insuffisance ventriculaire gauche préexistante et être alors responsable d'un tableau de bas débit systémique. En effet, le rôle du complexe ventricule droit-circulation pulmonaire est fondamental, car il régule le remplissage de l'oreillette gauche et par conséquent du ventricule gauche et le protège d'une précharge excessive⁷.

Les facteurs prédictifs de l'évolution de l'HTAP en terme de vitesse de progression du remodelage et de retentissement ventriculaire droit ne sont pas clairement identifiés à ce jour rendant donc nécessaire un suivi très régulier des patients insuffisants cardiaques chroniques.

Insuffisance cardiaque et greffe cardiaque

L'insuffisance cardiaque congestive, rebelle au traitement médical optimal, non accessible à un traitement chirurgical conservateur est le motif habituel de demande d'inscription sur liste d'attente pour transplantation ou d'assistance circulatoire. Deux maladies se partagent la très grande majorité des indications de transplantation cardiaque: les cardiomyopathies primitives, essentiellement dans leur forme dilatée et les cardiopathies ischémiques; les autres causes représentent moins de 10% des cas (cardiopathies valvulaires, congénitales et myocardites). Les candidats potentiels à la greffe cardiaque sont les patients qui ont un haut risque de mortalité dans la prochaine année et une très mauvaise qualité de vie. Un bilan très strict et exhaustif est effectué au stade d'insuffisance cardiaque avancée avant toute inscription sur liste d'attente, afin de rechercher une éventuelle contre-indication à la greffe, d'ordre immunologique et néoplasique essentiellement. L'hypertension artérielle pulmonaire fixée représente l'autre contre-indication principale à la transplantation cardiaque.

La raréfaction actuelle des organes disponibles conduit à restreindre les indications en deçà de 65 ans, en tenant compte de l'âge physiologique, de la motivation, et de l'absence de contre-indication⁸.

Du fait de cette raréfaction des greffons, les patients doivent parfois attendre plusieurs mois voire années avant la greffe et arrivent donc à des stades de plus en plus avancés de l'insuffisance cardiaque, avec parfois dysfonction biventriculaire, malgré le suivi strict et un traitement optimisé qui comprend le respect de règles hygiéno-diététiques, le maintien d'une activité physique adaptée et le traitement médicamenteux à proprement parler⁹.

Celui-ci vise à bloquer l'activation neuro-hormonale du système angiotensine-aldostérone et de la voie β -adrénergique induite dans l'insuffisance cardiaque. Il comprend la plupart du temps un des bêtabloquants ayant l'AMM dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, nébivolol et métoprolol) associé à un ou plusieurs traitements bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), anti-aldostérone).

Des traitements diurétiques (diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques) sont nécessaires en cas d'insuffisance cardiaque avancée pour limiter les signes congestifs. La digoxine peut être ajoutée en cas de fibrillation atriale permanente ou de persistance de symptômes¹⁰. Les traitements anti-agrégants plaquettaires et les statines sont essentiellement prescrits en cas de cardiopathie ischémique sous-jacente ou dans le cadre de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires. Les traitements anticoagulants (anti-vitamine K) sont donnés en cas de fibrillation atriale, d'antécédent de thrombus intra-cavitaire ou d'accident thrombo-embolique veineux.

Le but du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique est de prévenir le remodelage ventriculaire et d'améliorer les symptômes des patients, dominés par les signes congestifs et le bas débit. Les traitements limitant le remodelage ventriculaire jouent un rôle dans la prévention de la survenue de l'HTAP (figure 1). Mais lorsque cette dernière est installée de manière chronique, seuls les traitements diurétiques peuvent être actuellement utilisés pour diminuer les pressions de remplissage ventriculaires; les traitements vasodilatateurs pulmonaires utilisés dans l'HTAP primitive n'ont pas encore leur place dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée compliquée d'HTAP.

Compte tenu du caractère évolutif de cette HTAP, une réévaluation hémodynamique invasive est préconisée tous les 6 mois chez les patients en attente de transplantation cardiaque.

HTAP et bilan pré-greffe cardiaque

L'hypertension artérielle pulmonaire a été identifiée comme un facteur prédictif indépendant de mortalité pendant et dans les suites d'une greffe cardiaque dès les premières publications à ce sujet en 1971^{11,12}. En effet, contrairement au ventricule droit natif qui s'adapte progressivement à l'augmentation de la post-charge, en cas d'hypertension pulmonaire importante ou fixée, le ventricule droit du greffon sera confronté immédiatement après la greffe à une augmentation brutale de travail, responsable d'une défaillance cardiaque droite. Cette insuffisance cardiaque droite aiguë a un pronostic très péjoratif, ce d'autant qu'elle peut être aggravée par une souffrance ischémique du greffon et des lésions de reperfusion liées au prélèvement.

Il a clairement été établi que des résistances vasculaires pulmonaires élevées lors du bilan pré-greffe sont associées à une augmentation de la mortalité post transplantation, à court, moyen et long terme^{13,14}. Cette mortalité accrue serait non seulement due à la dysfonction ventriculaire droite liée à l'HTAP du receveur mais également à une augmentation de la morbidité hospitalière par recrudescence des arythmies et des infections en réanimation^{15,16}. La dysfonction VD représente ainsi environ 50% des complications cardiaques et jusqu'à 20% de la mortalité précoce après transplantation cardiaque.

La réversibilité éventuelle de l'HTAP est donc un élément décisif de l'évaluation pré-greffe. L'objectif des tests de réversibilité est de diminuer au maximum la composante post-capillaire de l'HTAP afin de reproduire au plus près les conditions hémodynamiques post-transplantation cardiaque immédiate, en utilisant des composés pharmacologiques agissant sur les pressions de remplissage, l'augmentation du débit cardiaque et la réversibilité de la composante vaso-active.

Il existe un continuum entre niveau de résistance vasculaire pulmonaire pré-greffe et complications post-greffe¹⁷: Des résistances artérielles pulmonaires (RAP) supérieures à 5 (voire 4) Unités Wood (UW), des pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPs) ≥ 60 mm Hg ou un gradient transpulmonaire (GTP) supérieur à 15 mm Hg après tests de réversibilité contre-indiquent habituellement la greffe cardiaque isolée^{8,18,19}; mais dès 2,5 UW, la mortalité à un mois post opératoire est accrue, expliquant donc la nécessité de tests de réversibilité agressifs et prolongés, afin d'obtenir les valeurs les plus basses possibles. Ainsi, les objectifs retenus le plus fréquemment par les équipes pour parler d'HTAP réversible sont plus stricts que ceux précédemment cités:

- des RAP ≤ 3 UW, avec une pression artérielle systémique systolique (PAS) maintenue supérieure à 80 ou 85 mm Hg.

- Un gradient trans-pulmonaire ≤ 12 mm Hg^{20,21}.

Si la morbidité et la mortalité précoces des patients avec HTAP réversible restent supérieures à celles des patients strictement sans HTAP avant la greffe²², le pronostic à long terme ne semble pas affecté^{20,23}. L'équipe de Goland a ainsi montré sur plus de 400 patients que les sujets dont l'HTAP avait été complètement corrigée par les traitements vasodilatateurs avaient un pronostic post-greffe cardiaque à moyen ou long terme équivalent à ceux sans HTAP²¹.

Cathétérisme cardiaque droit et tests de réversibilité de l'HTAP

La méthode de référence actuelle pour juger de la sévérité et de la réversibilité de l'HTAP consiste à réaliser un cathétérisme droit couplé à des tests pharmacologiques utilisant des traitements diurétiques, vasodilatateurs systémiques, inotropes et/ou vasodilatateurs pulmonaires afin de reproduire au plus près les conditions hémodynamiques post-transplantation cardiaque.

Lors d'un cathétérisme cardiaque droit sont ainsi recueillies la pression auriculaire droite ou pression veineuse centrale (PV), les pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPs), diastoliques (PAPd) et moyennes (PAPm), la pression capillaire bloquée (Pcap). Le débit cardiaque (DC) est calculé par thermodilution ou en instantané s'il s'agit d'un cathéter de Swan-Ganz® à débit continu²⁴.

Actuellement, les traitements le plus souvent utilisés afin de tester la réversibilité d'une HTAP sont des composés pharmacologiques à action diurétique, vasodilatatrice (nitroprussiate de sodium²⁵, trinitrine, isoborbide dinitrate) et inotrope positive (avec une composante vasodilatatrice) (dobutamine, milrinone²⁶, enoximone²⁷), auxquelles se sont ajoutés récemment des traitements vasodilatateurs pulmonaires plus spécifiques. Ces derniers se basent sur l'étude des voies physiologiques de la vasodilatation vasculaire pulmonaire²⁸ (figure 2) et sont par ailleurs utilisés dans le traitement de l'HTAP primitive.

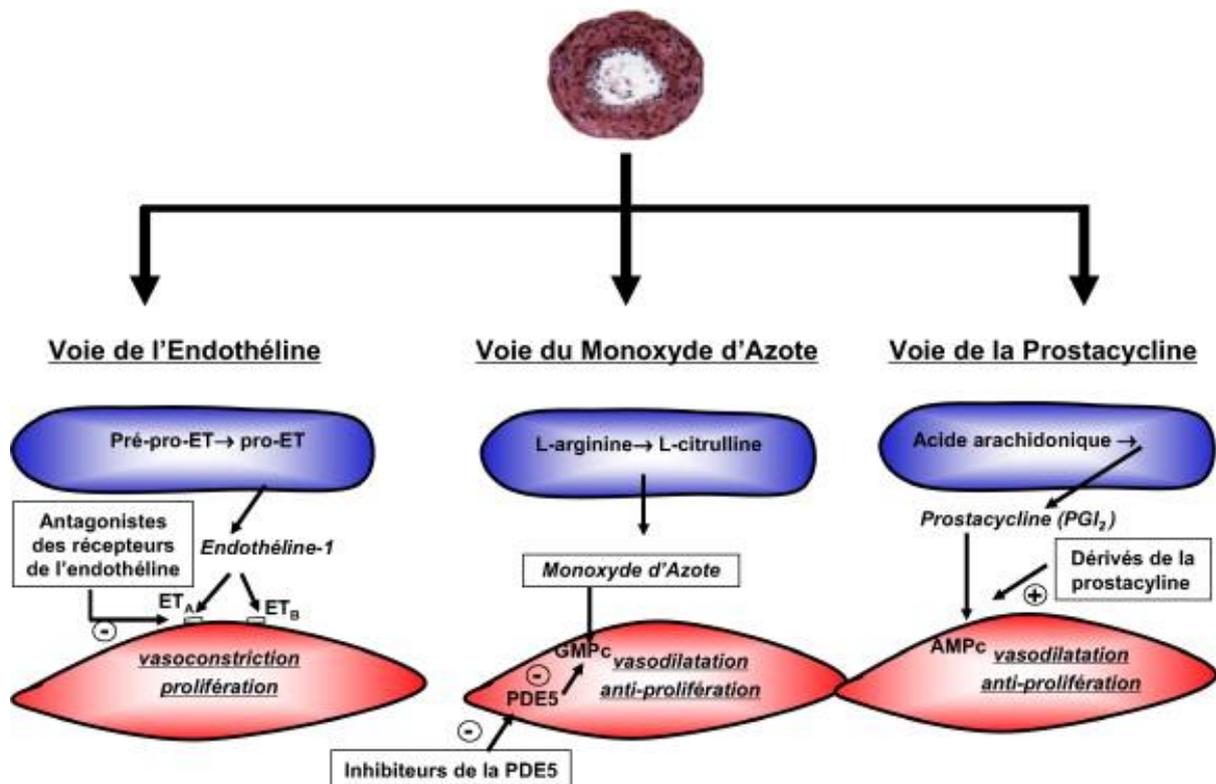


Figure 2 : Mécanismes de la dysfonction endothéliale pulmonaire et cibles des traitements actuels de l'HTAP

Partie supérieure : coupe transversale d'une artère pulmonaire de petit calibre (< 500µm) d'un patient souffrant d'HTAP sévère : prolifération intimale et hypertrophie de la média.

GMPc=guanosine monophosphate cyclique, ET=endothéline, ETA= récepteur A de l'endothéline, ETB= récepteur B de l'endothéline, PDE5= phosphodiesterase de type 5, PGI₂= prostaglandine I₂ (ou prostacycline) (d'après Sitbon et al.²⁹)

Ce sont essentiellement les prostaglandines (PGE-1) et les analogues de la prostacycline (PGI-2), les antagonistes des récepteurs de l'endothéline 1 (bosentan), ou le NO.

Les perfusions de prostaglandine PGE-1 ont montré leur efficacité sur la baisse des RAP au cours des tests de réversibilité de l'HTAP lors du bilan pré-greffe cardiaque^{30,31}. Leur utilisation est néanmoins limitée par les effets indésirables essentiellement l'hypotension artérielle systémique. La prostacycline inhalée (Iloprost) a une vasodilatation pulmonaire préférentielle, bien que non sélective, limitant ainsi ses effets systémiques indésirables et a une efficacité comparable^{32,33}.

Le bosentan n'a actuellement pas sa place dans les tests de réversibilité de l'HTAP chez les patients insuffisants cardiaques. Les grands essais thérapeutiques menés ces dernières années chez ces patients n'ont pas montré d'amélioration des paramètres hémodynamiques pour les insuffisants cardiaques traités à long terme par antagonistes des récepteurs de l'endothéline^{34,35} et ont été arrêtés prématurément du fait d'une surmortalité dans les groupes

traités ou d'une augmentation de la morbidité par toxicité hépatique sévère le plus souvent^{36,37}. Néanmoins, il s'agissait d'études menées au long cours et dont les objectifs n'étaient pas de montrer une éventuelle réversibilité de l'HTAP. L'équipe de Perez-Villa a montré une baisse significative des RAP avec le bosentan chez des patients initialement récusés pour la greffe cardiaque en raison d'une HTAP estimée non réversible sous nitroprusside et dobutamine³⁸. Cette étude peut faire discuter l'intérêt de l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'endothéline non pas comme traitement adjuvants de l'insuffisance cardiaque, mais lors de tests pharmacologiques de courte durée pour évaluer la réversibilité de l'HTAP.

Lors des épreuves pharmacologiques pré-greffe, malgré leur efficacité, les différents composés pharmacologiques actuellement employés doivent être le plus souvent utilisés en association, sous forme de perfusion intraveineuse pendant plusieurs heures et peuvent exposer à des effets indésirables potentiellement dangereux: hypotension artérielle avec les vasodilatateurs systémiques et les prostaglandines, troubles du rythme ventriculaires avec les traitements inotropes.

NO et les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

Le NO est un radical libre lipophile de très faible poids moléculaire, présent en petite quantité (particules par million, ppm) dans l'atmosphère. Sa synthèse, à partir de la L-arginine, est sous la dépendance des NO synthétases (NOS). Du fait de ses propriétés physico-chimiques, il diffuse librement et rapidement au travers des membranes cellulaires. Au niveau de la cellule musculaire lisse, il active une guanylate cyclase soluble intra-cytoplasmique. L'augmentation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui en résulte s'accompagne de la relaxation du muscle lisse³⁹. Au pôle luminal de la cellule endothéliale, le NO est rapidement fixé par l'hémoglobine et l'oxygène. Sa liaison à l'hémoglobine forme la méthémoglobine, impropre au transport de l'oxygène, et par conséquent marqueur biologique simple de la toxicité immédiate du NO.

La compréhension de la voie endogène du NO a abouti à l'utilisation du NO exogène par inhalation comme thérapeutique vasodilatatrice, l'hypothèse sous-jacente étant que le NO inhalé (NOi) agirait comme le NO endogène en provoquant une vasodilatation pulmonaire. Ce concept était rendu d'autant plus attractif par l'inactivation rapide du NO par l'hémoglobine limitant ainsi ses effets à la seule circulation pulmonaire.

En 1991, une étude clinique montrait que le NOi diminuait les pressions artérielles pulmonaires et les résistances vasculaires pulmonaires chez des patients atteints d'une HTAP primitive⁴⁰. Dans ces travaux, l'action du NO était rapide, sans effet hémodynamique systémique et immédiatement réversible à son arrêt. Ces études initiales ont rapidement déclenché un immense intérêt pour le NOi qui a conduit à de nombreux essais cliniques sur le bénéfice du NO dans toutes les maladies associées à une HTAP.

Le NOi est actuellement utilisé pour évaluer la vasoréactivité pulmonaire chez les patients ayant une HTAP idiopathique, familiale, compliquant une maladie veino-occlusive ou secondaire à une collagénose, au VIH, à une hypertension portale, à la prise d'anorexigènes ou à une cardiopathie congénitale. Si les patients sont répondeurs, ils peuvent alors relever d'un traitement vasodilatateur oral par inhibiteurs calciques à fortes doses⁴¹.

L'autre cible thérapeutique de la « voie du NO » est la phosphodiesterase 5 (PDE 5) qui est spécifique de la GMPc et peut être inhibée. L'inhibition de la PDE 5 est à l'origine d'une augmentation de la concentration intracellulaire de GMPc, avec pour conséquence une vasodilatation pulmonaire (figure 2). Mais l'action des inhibiteurs de la PDE 5 va au-delà d'un simple effet vasodilatateur et plusieurs travaux expérimentaux ont montré un effet bénéfique de ces molécules sur la prolifération musculaire lisse et le remodelage vasculaire⁴². Les inhibiteurs de la PDE 5 tels que le sildénafil ont un effet vasodilatateur pulmonaire démontré en cas d'HTAP idiopathique ou secondaire à une fibrose pulmonaire⁴³. Le sildénafil présente l'intérêt d'une administration par voie orale. Une amélioration significative de la classe fonctionnelle ainsi que de la distance parcourue au test de marche a été mise en évidence après 12 semaines de traitement chez 220 patients porteurs d'une HTAP idiopathique, secondaire à une collagénose, au VIH ou à une cardiopathie congénitale opérée⁴⁴. Il faut néanmoins mentionner qu'aucune donnée n'est actuellement disponible ni sur l'efficacité à long terme du sildénafil ni sur la survie chez ces patients.

En raison de ces résultats prometteurs, la voie du NO, que ce soit sous sa forme inhalée ou via l'inhibition de la PDE 5, a fait l'objet de nombreux travaux chez les patients insuffisants cardiaques.

Le sildénafil a ainsi été testé chez des sujets insuffisants cardiaques avec HTAP, au long cours, en plus de leur thérapeutique habituelle optimisée. Sous 50 à 75 mg/jour de sildénafil, une amélioration significative des paramètres hémodynamiques (RAP, PAPm, GTP) et de la qualité de vie a pu être mise en évidence à moyen (3mois) et plus long terme (6mois)^{45,46}.

Certaines équipes ont également montré que le sildénafil pouvait être utilisé comme traitement adjuvant aux thérapeutiques habituelles pour optimiser la baisse des résistances artérielles

pulmonaires et du gradient trans-pulmonaire dans les semaines précédant une greffe cardiaque^{47,48}. Cette amélioration hémodynamique a permis aux patients dont l'HTAP était secondairement corrigée d'être greffés. Il s'agissait cependant de petites séries de patients (6 et 7 patients) et ces résultats doivent désormais être validés à plus large échelle.

Dans le cadre du bilan pré-greffe cardiaque, le NO inhalé a aussi été l'objet de plusieurs études: il semble aussi efficace que la PGI2 inhalée pour diminuer les RAP, sans avoir d'effet systémique^{30,49} et a démontré une puissance égale au nitroprussiate et aux prostaglandines associés pour faire chuter les résistances vasculaires pulmonaires^{50,51}.

Certaines équipes ont étudié l'intérêt d'un test pharmacologique utilisant un mélange inhalé de monoxyde d'azote et d'O₂ sans recourir aux inotropes ni aux vasodilatateurs. Cette association apparaît comme utile pour discriminer les patients ayant une HTAP réversible avant greffe cardiaque mais n'a été étudiée que sur de petits effectifs^{52,53}.

En raison de sa rapidité d'action, de l'absence d'effet systémique, des résultats encourageant dans les petites séries précédentes et de ceux concernant l'HTAP primitive, certaines équipes privilégient l'utilisation seule du NOi comme épreuve pharmacologique afin d'évaluer la réversibilité de l'hypertension pulmonaire de l'insuffisance cardiaque avancée⁵³.

Notre expérience clinique nous amène cependant à penser que cette approche, basée sur l'utilisation seule du NOi n'est pas suffisante pour juger de la réversibilité de l'hypertension pulmonaire car elle n'évalue en réalité qu'une seule composante des mécanismes physiopathologiques précédemment décrits. Ceci est d'autant plus important que le profil des patients insuffisants cardiaques adressés pour une évaluation pré-greffe a changé au cours de ces dernières années et s'avère plus complexe à explorer: les patients sont adressés plus tardivement à la greffe avec une HTAP plus importante, avec une réversibilité plus difficile à mettre en évidence, requérant des tests prolongés. De plus, l'HTAP est parfois masquée par une dysfonction ventriculaire droite.

Mais il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus sur les différents traitements à utiliser pour évaluer la réversibilité de l'HTAP lors du bilan pré-greffe cardiaque, chaque centre ayant recours à une association de thérapeutiques le plus souvent guidée par l'expérience des opérateurs. Afin de préciser la place du NO inhalé dans l'étude de la réversibilité de l'HTAP lors du bilan pré-greffe cardiaque, nous avons réalisé une étude de recherche clinique pour comparer les effets du NOi sur les pressions pulmonaires mesurées lors du bilan hémodynamique pré greffe cardiaque, à ceux de l'utilisation combinée de composés pharmacologiques diurétiques, inotropes positifs et vasodilatateurs, prescrits de façon standardisée.

Matériel et méthodes

Etude

Notre travail a été mené sous la forme d'une étude prospective, observationnelle, monocentrique, entre octobre 2008 et août 2009 à l'Institut du Thorax (CHU de Nantes) de manière ouverte. Le protocole de l'étude a été validé par le Comité de Protection des Personnes ainsi que par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et a reçu le soutien de l'Association Régionale des Pays de la Loire de la Fédération Française de Cardiologie.

Objectifs

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la pertinence du NOi comme test de réversibilité de l'HTAP chez les patients candidats à la greffe cardiaque, en le comparant aux épreuves pharmacologiques classiques utilisant des drogues diurétiques, inotropes et vasodilatatrices. Le seuil retenu était une baisse de 25% des RAP.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient pour une part, d'évaluer la durée des épreuves pharmacologiques diurétiques, inotropes et vasodilatatrices pour atteindre la diminution de 25% des RAP et d'autre part, d'évaluer les doses des traitements diurétiques, inotropes et vasodilatateurs nécessaires à l'obtention de cet objectif.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le nombre de patients dont les RAP n'ayant pas significativement baissé sous NO seul (non répondeurs au NO) diminuaient d'au moins 25 % après les épreuves pharmacologiques diurétiques, inotropes et vasodilatatrices (patients répondeurs au test « standard »). Une différence de 25% de patients dont l'HTAP n'était pas corrigée par le NO mais par les épreuves diurétiques, inotropes et vasodilatatrices a été retenue comme cliniquement pertinente.

La durée entre le début des épreuves pharmacologiques et la mesure de la RAP seuil et la dose cumulée de chaque traitement diurétique, vasodilatateur et inotrope nécessaire à l'obtention de cet objectif étaient les critères de jugement secondaires de cette étude.

Patients

Description de la population

Les personnes participant au protocole étaient des patients candidats à une première greffe cardiaque, ayant une insuffisance cardiaque avancée ne répondant plus à une thérapeutique optimale médicale et interventionnelle.

Critères d'inclusion et de non inclusion

Les patients présentant les caractéristiques suivantes étaient incluables dans l'étude:

- Âge ≥ 18 ans et ≤ 65 ans
- Patient candidat à une première greffe cardiaque
- Consentement éclairé signé du patient
- Patient n'ayant pas de cardiopathie restrictive.

Nous n'avons pas inclus les personnes ayant les caractéristiques suivantes :

- Âge < 18 ans ou > 66 ans
- Greffé cardiaque au moment de l'inclusion
- Échec de ponction de la veine jugulaire ou sous clavière
- Candidat à une greffe combinée cœur-poumon
- Déficit connu en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase.
- Anomalies héréditaires de l'hémoglobine connues
- Syndrome hémorragique en particulier hémorragie cérébro-méningée
- PAP systolique < 35 mm Hg sur une évaluation échocardiographique datant de moins de 1 mois
- Cardiopathies restrictives
- Anomalies biologiques contre-indiquant l'utilisation des traitements des épreuves pharmacologiques (furosémide, dobutamine, enoximone, isoborbide dinitrate) ou contre-indiquant la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit par voie jugulaire ou sous-clavière (Hypokaliémie sévère, hypersensibilité aux dérivés nitrés, à la dobutamine, à l'enoximone ou l'un de ses constituants, INR > 3 , thrombopénie $< 150\ 000/\text{mm}^3$).

Nous avons exclu d'emblée les patients porteurs d'une cardiopathie restrictive. En effet, par la vasodilatation du lit vasculaire pulmonaire qu'il provoque, le NO permet une augmentation

rapide du remplissage dans un ventricule gauche dans ces cas faiblement compliant, pouvant se traduire alors par un œdème pulmonaire.

Les patients dont la PAP moyenne était strictement inférieure à 30 mm Hg, la pression capillaire inférieure à 15mm Hg et les résistances artérielles pulmonaires inférieures à 200 dynes/cm⁻⁵/sec (soit 2,5 UW) au début du cathétérisme cardiaque étaient exclus prématurément de l'étude.

Protocole

Le but de cette étude était de préciser la place du test au monoxyde d'azote inhalé au cours des épreuves de réversibilité de l'HTAP chez les patients en cours de bilan pré-greffe cardiaque.

Les mesures et les différents tests ont été réalisés au cours d'un cathétérisme cardiaque droit, à l'aide d'une sonde de Swan-Ganz[®], introduite par voie jugulaire interne. Elle permettait le recueil successif des pressions dans l'oreillette droite, le ventricule droit, l'artère pulmonaire et la pression capillaire bloquée. La mesure de la pression artérielle périphérique était effectuée à l'aide d'un Dynamap[®] afin de calculer les résistances périphériques. Le débit cardiaque était calculé en moyennant 3 à 5 mesures obtenues par thermodilution. Le gradient transpulmonaire (GTP), en mm Hg, correspondait à: $GTP = PAPm - Pcap$. Les résistances vasculaires pulmonaires en Unités Wood (UW) étaient obtenues par calcul: $RAP = GTP / DC$. Les résistances vasculaires systémiques, dynes/cm⁻⁵/sec, correspondaient donc à: $RVS = (PAM - PV) \times 80 / DC$.

Une oxygénothérapie par voies nasales (1 à 2 l/min) était systématiquement administrée pendant toute la durée de l'examen. Les mesures ont été enregistrées après 15 minutes de repos strict (« mesures à l'état basal »).

Les épreuves de réversibilité ont été réalisées chez les patients présentant une pression artérielle pulmonaire moyenne de repos (PAPm) supérieure ou égale à 30 mm Hg avec une pression capillaire (PCap) supérieure ou égale à 15mm Hg ou des résistances pulmonaires (RAP) supérieures ou égales à 200 dynes/cm⁻⁵/sec (ou 2,5 UW) en dehors de tout épisode aigu de décompensation.

Le NO ayant une demi-vie de 10 à 20 secondes, un test au NO était effectué en début de cathétérisme afin de préciser son efficacité potentielle sur la baisse des pressions pulmonaires, puis, après une période de *wash-out*, la réversibilité de l'HTAP était évaluée avec les différents traitements diurétiques, inotropes et vasodilatateurs selon le protocole d'administration décrit par la suite, habituellement utilisé au CHU de Nantes.

Test au NO

Le NO était inhalé sous la forme d'un mélange NO-0₂ (120 ppm de NO sous contrôle de l'analyseur Siemens® en dérivation, oxygène nasal à 1l/min) en ventilation spontanée pendant 15 minutes. Les différentes mesures de pression et de débit étaient effectuées après les 15 minutes d'inhalation. Puis, après une période de *wash-out* de 15 minutes sous 0₂ seul (1l/min), les épreuves pharmacologiques vasodilatatrices et inotropes étaient débutées.

Epreuves pharmacologiques vasodilatatrices et inotropes

Ces épreuves consistaient en l'administration isolée, successive ou simultanée de différentes thérapeutiques, en fonction des profils hémodynamiques des patients. L'oxygénothérapie par voie nasale était maintenue à un débit de 1 à 2 litres/min pendant toute la durée de l'examen. Les différents traitements pouvaient comprendre :

- Du furosémide intraveineux: une ou plusieurs injections de 40 à 1000mg IV, dose adaptée selon la clairance de la créatinine, si la pression veineuse centrale était supérieure à 10 mm Hg.
- De l'isoborbide dinitrate (1 à 5 mg /h) à la seringue électrique également si la pression veineuse centrale était ≥ 10 mm Hg, pendant 1 à 36 heures.
- De l'enoximone à la dose de 0,5 mg/kg sur 20 minutes puis 1,25 à 2,5 μ g/kg/minute, pendant 1 à 36 h, pour obtenir des RVS entre 800 et 1200 dynes/cm⁻⁵/sec et un index cardiaque supérieur à 2,5 l/min/ m².
- De la dobutamine si l'index cardiaque restait inférieur à 2,5 l/min/m² ou en l'absence de réponse à ce stade : 5 à 15 μ g/kg/min, pendant 1 à 36 heures chez les patients non traités au long cours par traitements bêta bloquants.
- Du NO inhalé si la pression artérielle pulmonaire moyenne restait ≥ 30 mm Hg.

Les mesures de pression et débit, ainsi que les calculs des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires étaient effectués toutes les heures pendant les 6 premières heures, puis toutes les 4 heures si les tests se prolongeaient au-delà, jusqu'à obtention des valeurs les plus basses possibles. Le critère retenu dans ce travail était la baisse de 25% des RAP afin d'apprécier l'efficacité pharmacologique potentielle du NO sur les RAP. Dans la pratique clinique, l'objectif à atteindre par notre équipe était: RAP < 3 UW, PAPs < 45 mm Hg et GTP < 12 mm Hg.

Analyse statistique :

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type. Des estimations ponctuelles et par intervalles de confiance à 95% ont été effectuées pour les variables qualitatives et quantitatives. Un test de Student apparié a été utilisé pour comparer les variables quantitatives entre l'état basal et après test au NOi, entre l'état basal et après les épreuves pharmacologiques ainsi qu'entre l'état basal et après *wash-out*. Le seuil de significativité retenu était de 5%.

Résultats

Patients

Nous avons inclus 22 patients entre le 15 octobre 2008 et le 15 juillet 2009.

Deux patients sélectionnés pour la réalisation de l'examen n'ont pas été inclus dans l'étude, en raison de complications lors de la pose de la sonde de Swan-Ganz[®], avant le début des tests (hémoptysie et œdème aigu pulmonaire). Un patient inclus a été exclu prématurément du fait d'une absence d'hypertension artérielle pulmonaire sur les données initiales du cathétérisme cardiaque droit (patient n°21).

L'âge moyen des patients lors de la réalisation du cathétérisme cardiaque était de 52.8 ± 8.1 ans. Il s'agissait d'hommes dans 86% des cas. Le délai entre le diagnostic de la cardiopathie et la réalisation du cathétérisme cardiaque était de 114 ± 127 mois (min 4-max 528). La dernière hospitalisation pour insuffisance cardiaque remontait à $4,7 \pm 3,4$ mois (min 1 - max 12). Dans 77% des cas, les patients présentaient une insuffisance cardiaque en classe III de la NYHA, 23% étaient en classe IIb, 5% étaient en classe IV de la NYHA.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) échocardiographique moyenne à l'inclusion était de $23,8 \pm 14,3\%$.

Avant la réalisation du cathétérisme cardiaque droit, 96% des patients étaient traités au long cours par diurétiques de l'anse avec une posologie quotidienne moyenne de furosémide de $175 \pm 158,8$ mg (min 40mg/j, max 500mg/j). Parmi les sujets inclus, 18% des patients recevaient un diurétique thiazidique toujours en complément du diurétique de l'anse ; 77% étaient traités par bêtabloquants dont 65% par bisoprolol (dose moyenne $5,625 \pm 3,1$ mg/j) et 23% par carvedilol (dose moyenne $20,3 \pm 20$ mg/j). Un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) était prescrit chez 73% des patients. Un seul patient recevait l'association IEC et ARA II. Chez 86% des personnes incluses un traitement anti-aldostérone était prescrit (67% de spironolactone à la

dose quotidienne de $32,7 \pm 20,1$ mg et 33% d'éplérénone avec une posologie moyenne de $37,5 \pm 13,7$ mg/j). Un traitement digitalique était prescrit chez 46% des patients.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et échocardiographiques des patients

Patient	Age	Sexe	Cardiopathie	Ancienneté De la Cardiopathie (mois)	Délai depuis la Dernière hospitalisation pour IC (mois)	FEVG (%)	Stade NYHA
1	39	M	CMH	264	2	60	III
2	55	M	CMH	216	3	55	IIb
3	56	F	CMV	528	2	50	III
4	65	M	CMI	72	12	20	III
5	53	M	CMI	8	3	25	III
6	57	M	CMI	48	10	25	III
7	39	M	CMD	48	3	20	III
8	61	M	CMD	36	5	25	III
9	55	F	CMI	48	2	20	IV
10	60	M	CMD	108	6	29	III
11	48	M	CMD	36	3	22	III
12	46	M	CMI	84	7	15	III
13	52	M	CMD	36	3	20	III
14	49	M	CMV	48	1	50	III
15	54	M	CMD	36	4	25	IIb
16	62	M	CMD	84	4	20	IIb
17	59	M	CMI	96	5	20	III
18	43	M	CMI	4	1	20	III
19	63	M	CMD	108	10	12	III
20	56	M	CMI	60	3	15	IIb
21	36	M	CMD	180	2	25	III
22	53	F	CMH	360	12	50	III

M : sexe masculin, F : sexe féminin ; CMD : cardiomyopathie dilatée, CMI : cardiomyopathie ischémique ; CMH : cardiomyopathie hypertrophique, CMV : cardiomyopathie valvulaire, IC : insuffisance cardiaque ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche (échocardiographique) ; NYHA : New-York Heart Association

Données du cathétérisme cardiaque droit :

L'ensemble des valeurs du cathétérisme cardiaque droit à l'état basal figure dans le tableau 2.

Tableau2 : Données du cathétérisme cardiaque droit à l'état basal

no patient	PAS	PAD	PAM	FC	PAPs	PAPd	PAPm	Pcap	PV	IC	RVS	RAP	GTP
001	119	75	89	60	39	24	31	22	17	1,45	2249	3,1	9
002	142	70	92	56	75	39	52	32	17	1,98	1620	5,4	20
003	101	53	70	86	92	50	68	36	32	1,51	1125	12,6	32
004	113	65	78	75	53	33	42	33	14	1,67	1532	2,7	9
005	95	65	75	72	56	38	47	31	14	1,57	1439	4,7	16
006	96	69	77	98	56	32	42	27	13	1,87	1312	3,9	15
007	97	66	74	78	49	34	41	30	6	1,95	1510	3,1	11
008	83	56	64	60	41	29	34	26	10	1,63	1599	3	8
009	112	75	86	76	37	27	32	21	9	1,98	1877	3,4	9
010	95	60	72	54	48	31	40	31	16	2,05	1218	2,5	9
011	115	81	89	71	45	26	33	23	11	2,44	1414	2,3	10
012	70	44	51	48	41	27	32	26	20	1,70	731	1,8	6
013	112	83	93	74	52	25	36	20	13	1,76	1876	4,7	16
014	104	50	67	80	66	36	50	36	29	2,27	732	4,3	14
015	117	82	92	75	67	31	45	23	3	1,82	2196	6,8	22
016	157	75	98	86	54	38	46	30	18	2,27	1198	3	16
017	91	63	68	61	55	29	41	23	16	1,37	1664	7,2	18
018	85	65	70	83	55	33	43	23	8	1,68	1498	6	20
019	122	85	97	88	68	44	55	37	19	1,98	1752	5,1	18
020	84	58	65	66	44	36	40	27	15	1,53	1302	4,2	13
021	92	63	72	56	28	17	23	15	2	2,22	1600	2,3	8
022	96	52	65	55	61	30	43	23	17	1,70	1116	5,8	20
moyenne	104,5	66,1	77,5	70,85	53,7	32,2	41,6	27,1	14,5	1,84	1480	4,4	14,5
min	70	44	51	48	28	17	23	15	2	1,37	731	1,8	6
max	157	85	98	98	92	50	68	37	32	2,44	2249	12,6	32

PAS: pression artérielle systolique (mm Hg), PAD: pression artérielle diastolique (mm Hg) ; PAM: pression artérielle moyenne (mm Hg), FC: fréquence cardiaque (min^{-1}), PAPs: pression artérielle pulmonaire systolique (mm Hg), PAPd: pression artérielle pulmonaire diastolique (mm Hg), PAPm: pression artérielle pulmonaire moyenne (mm Hg), Pcap: pression capillaire (mm Hg), PV: pression veineuse (mm Hg), IC: index cardiaque ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$), RVS: résistances vasculaires systémiques ($\text{dynes}/\text{cm}^{-5}/\text{sec}$), RAP: résistances artérielles pulmonaires (UW), GTP: gradient transpulmonaire (mm Hg)

Après test au NO :

Après le test au NO inhalé, il n'a pas été mis en évidence de différence significative avec les données obtenues à l'état basal concernant les valeurs de PAS, PAD, PAM, FC, PAPs, Pcap, PV ni de RVS. Par contre, nous avons constaté une diminution de 9% des PAPd ($p=0,003$), de

4,4% des PAPm (p=0,03), de 23% des RAP (p=0.01), et de 15% du GTP (p=0,003). L'index cardiaque a augmenté de 7,3% (p=0,04).

Nous avons vérifié sur 11 patients que les valeurs mesurées après *wash-out* n'étaient statistiquement pas différentes de celles recueillies à l'état basal.

Les valeurs moyennes des 21 patients avant et après test au NO ainsi qu'après *wash-out* (pour 11 patients) sont rapportées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Moyennes des données du cathétérisme cardiaque droit à l'état basal, après 15 minutes d'inhalation de NO (120ppm) et après 15 minutes d'inhalation d'O₂ seul (1l/min) (*wash-out*)

	Etat basal	Après test au NO	variation par rapport à l'état basal (%)	p (basal-NO)	Après <i>wash-out</i> (n=11)	p (basal- <i>wash-out</i>)
PAS (mm Hg)	104,5 ±19,9	104,4±19	-0,02	NS	112±22	NS
PAD (mm Hg)	66,1±11,4	66,7±12,1	+1,2	NS	71,3±11,6	NS
PAM (mm Hg)	77,5±12,7	78,2±12,0	+0,9	NS	84,6±13,1	NS
FC (min ⁻¹)	70,8 ±13	70,5±12	-0,5	NS	72,1±14	NS
PAPS (mm Hg)	53,7±14,2	53,9±9,2	+0,3	NS	54,3±10,7	NS
PAPd (mm Hg)	32,2±7,1	29,3±5,8	-9	0.003	32,3±6,7	NS
PAPm (mm Hg)	41,6±9,6	39,8±6,8	-4,4	0.03	40±7,6	NS
Pcap (mm Hg)	27,1±5,8	27,3±5,7	+0,9	NS	26,4±5	NS
PV (mm Hg)	14,5±7,1	14 ±5,7	-3,45	NS	13,3±5	NS
IC (l/min/m ²)	1,8±0,3	2±0,5	+7,3	0.04	1,8±0,2	NS
RVS (dynes/cm ⁵ /sec)	1480±339	1437±421	-3,9	NS	1547±445	NS
RAP (UW)	4,4±2,4	3,4±1,7	-23	0.01	4±1,3	NS
GTP (mm Hg)	14,5±6,2	12,4±4,6	-15	0.002	13,9±4,6	NS

PAS : pression artérielle systémique systolique, PAD : pression artérielle systémique diastolique, PAM : pression artérielle systémique moyenne, PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique, PAPd : pression artérielle pulmonaire diastolique, PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne, Pcap : pression capillaire bloquée, PV : pression veineuse centrale, IC : index cardiaque, RVS : résistances vasculaires systémiques, RAP : résistances

artérielles pulmonaires, GTP : gradient transpulmonaire. mm Hg : mm de mercure, UW : Unités Wood ; NS : non significatif ($p > 0,05$)

Il n'a été mis en évidence aucun effet indésirable secondaire à l'inhalation de NO.

Après les épreuves pharmacologiques :

Les tests pharmacologiques ont duré en moyenne 230 ± 257 minutes (min: 60 minutes, max: 1200 minutes). Trois traitements, successifs ou en association, ont en moyenne été utilisés durant cette partie de l'examen. (Min: 1, max: 5)

Les patients ont reçu un traitement par furosémide intraveineux pour 95,5% d'entre eux à la dose de 239 ± 225 mg, 30% des patients un traitement par soludactone (43 ± 92 mg). Un patient a reçu 25 mg d'hydrochlorothiazide en complément du diurétique de l'anse. Pour 76% des patients, nous avons eu recours à l'énoximone avec une dose moyenne de $46,5 \pm 35,5$ mg; la dobutamine a été utilisée chez 19% des patients ($38,5 \pm 92,3$ mg) et l'isoborbide dinitrate ($2,9 \pm 3,6$ mg en moyenne) chez 67% des patients.

Un patient a fait l'objet d'un test au NO inhalé (120 ppm, 15 minutes) en fin de procédure.

Les tests pharmacologiques n'ont pas fait varier significativement les valeurs de PAS, FC et RVS par rapport aux valeurs de l'état basal. Par contre, nous avons obtenu des diminutions très significatives des chiffres de PAPs, PAPd, PAPm, PCap, PV, RAP et GTP ($p < 0,0001$). (Tableau 4)

Tableau 4: Moyennes des données du cathétérisme cardiaque droit à l'état basal et après épreuves pharmacologiques

	Etat basal	Après tests pharmacologiques	variation par rapport à l'état basal (%)	p
PAS (mm Hg)	104,5 ±19,9	104,2 ±15,7	-0,3	NS
PAD (mm Hg)	66,1 ±11,4	59,6 ±15,6	-9,9	0.01
PAM (mm Hg)	77,5 ±12,7	73,2 ±14,6	-5,4	0.03
FC (min ⁻¹)	70,8 ±13	72,6 ±14	+2,5	NS
PAPS (mm Hg)	53,7 ±14,2	39,1 ±11,4	-27,2	<0.0001
PAPd (mm Hg)	32,2 ±7,1	19,8 ±5	-38,7	<0.0001
PAPm (mm Hg)	41,6 ±9,6	27 ±7,6	-35,2	<0.0001
Pcap (mm Hg)	27,1 ±5,8	17,4 ±4,6	-35,6	<0.0001
PV (mm Hg)	14,5 ±7,1	5,6 ±4,6	-61,6	<0.0001
IC (l/min/m ²)	1,8 ±0,3	2,2 ±0,4	+21,4	0.0005
RVS (dynes/cm ⁻⁵ /sec)	1480 ±339	1362 ±554	-8	NS
RAP (UW)	4,4 ±2,4	2,4 ±1,6	-45,9	<0.0001
GTP (mm Hg)	14,5 ±6,2	9,5 ±5,9	-34,3	0.0002

Il n'a été constaté aucun effet indésirable rythmique au cours des épreuves pharmacologiques ni aucune hypotension artérielle systémique justifiant l'interruption des tests.

Entre NO et épreuves pharmacologiques:

Les variations provoquées par les épreuves pharmacologiques ont été très significativement supérieures à celles induites par le NO: Nous avons constaté en moyenne une baisse de 32% des valeurs de PAPm, de 36% de la Pcap, de 60% de la PV, de 30% des RAP et de 23% du GTP après tests pharmacologiques par rapport au test au NO. (Tableau 5)

Tableau 5: Moyennes des données après test au NO et après épreuves pharmacologiques

	Après test au NO	Après tests pharmacologiques	Variations NO pharmaco (%)	p
PAS (mm Hg)	104,4±19	104,2 ±15,7	-0,23	NS
PAD (mm Hg)	66,7±12,1	59,6 ±15,6	-10,95	0.01
PAM (mm Hg)	78,2±12,0	73,2 ±14,6	-6,33	0.02
FC (min ⁻¹)	70,5±12	72,6 ±14	+2,97	NS
PAPS (mm Hg)	53,9±9,2	39,1 ±11,4	-27,39	<0.0001
PAPd(mm Hg)	29,3±5,8	19,8 ±5	-32,64	<0.0001
PAPm (mm Hg)	39,8±6,8	27 ±7,6	-32,16	<0.0001
Pcap(mm Hg)	27,3±5,7	17,4 ±4,6	-36,12	<0.0001
PV (mm Hg)	14 ±5,7	5,6 ±4,6	-60,21	<0.0001
IC (l/min/m ²)	2±0,5	2,2 ±0,4	+13,20	0.04
RVS (dynes/cm ⁵ /sec)	1437±421	1362 ±554	-5,22	NS
RAP (UW)	3,4±1,7	2,4 ±1,6	-29,96	0.02
GTP (mm Hg)	12,4±4,6	9,5 ±5,9	-23,11	0.04

La figure 3 représente l'évolution de la moyenne des RAP entre l'état basal, après test au NOi, après *wash-out* et après les épreuves pharmacologiques.

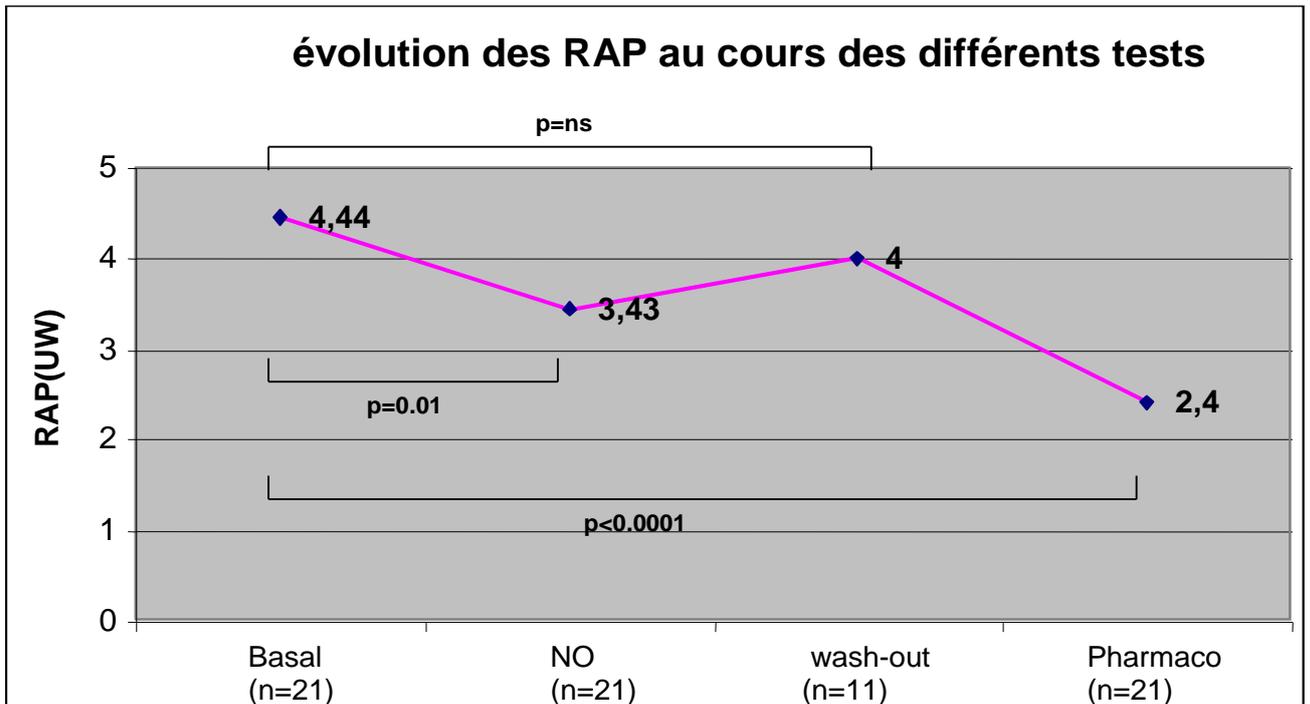


Figure 3: Evolution de la moyenne des RAP au cours du cathétérisme cardiaque droit : à l'état basal, après NOi, après wash-out et après les épreuves pharmacologiques.

Critère de jugement principal

Après test au NOi, les RAP ont diminué d'au moins 25% chez 9 patients (soit 43% des patients) alors qu'ils étaient 17 (81%) à atteindre ce seuil après les épreuves pharmacologiques.

Il y avait ainsi 8 patients (38%) dont l'HTAP n'a pas été significativement diminuée sous NOi seul mais dont l'HTAP a pu être au moins partiellement corrigée après les épreuves pharmacologiques.

Critères de jugement secondaires

La durée et les doses des traitements nécessaires pour obtenir les valeurs seuils lors des tests pharmacologiques ont été rapportées au paragraphe « épreuves pharmacologiques ».

Pertinence clinique (Tableau 6)

Comme mentionné précédemment, des RAP ≥ 4 UW, des PAPs ≥ 60 mm Hg ou un GTP ≥ 15 mm HG contre indiquent actuellement une greffe cardiaque isolée¹⁸.

Après inhalation de NO, 12 patients seraient éligibles pour une greffe cardiaque seule sur ces critères rassemblés. Ils seraient 18, soit 29% de plus, après les tests pharmacologiques.

En pratique clinique, les seuils de RAP < 3 UW, PAPs < 45 mm Hg et GTP < 12 mm Hg sont habituellement retenus pour parler d'HTAP réversible.

Trois patients avaient une HTAP estimée réversible après test au NOi sur ces critères; ils étaient 16, soit 62% de plus, après les épreuves pharmacologiques.

Tableau 6: Patients (n (%)) dont l'HTAP est réversible après les 2 types de tests selon différents seuils.

Seuil	Nombre de patients n (%) à atteindre le seuil après NOi	Nombre de patients n (%) à atteindre le seuil après tests pharmacologiques
RAP – 25%	9 (43%)	+ 38% → (81%)
RAP < 4 UW + PAPs < 60 mmHg + GTP < 15 mm Hg	12 (57%)	+ 29% → (86%)
RAP < 3UW + PAPs < 45 mmHg + GTP < 12 mm Hg	3 (14%)	+ 62% → (76%)

Entre les patients répondeurs (ayant eu une baisse d'au moins 25% des RAP) et les non répondeurs au NOi, nous n'avons pas constaté de différence significative concernant l'âge, la FEVG, le délai d'évolution de l'insuffisance cardiaque, le délai depuis la dernière hospitalisation ou les RAP basales (Tableau 7).

Tableau 7: Caractéristiques (moyenne \pm DS) des patients répondeurs et des patients non répondeurs au NOi

	Répondeurs au NOi n=9	Non répondeurs au NOi n=12	p
Age (ans)	52 \pm 7,3	54,7 \pm 7,6	0,7
FEVG (%)	26,3 \pm 14	30 \pm 15,4	0,4
Délai depuis le diagnostic (mois)	99 \pm 164	120 \pm 104	1,9
Délai depuis la dernière hospitalisation pour IC (mois)	3,2 \pm 2,7	6 \pm 3,6	0,1
RAP état basal (UW)	5,6 \pm 2,9	3,8 \pm 1,7	0,07
RAP après NOi (UW)	3 \pm 1,7	3,7 \pm 1,8	0,8

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, IC : insuffisance cardiaque, RAP : résistances artérielles pulmonaires, UW : Unités Wood

Discussion

Lors du bilan pré-greffe cardiaque, l'évaluation de la réversibilité de l'HTAP est un point crucial, déterminant si le patient peut être éligible à une greffe cardiaque isolée ou s'il doit être orienté vers un nouveau bilan pour discuter une assistance cardiaque biventriculaire définitive. Les indications de la greffe combinée cœur-poumons, au pronostic beaucoup moins favorable⁵⁴, sont en effet devenues rares. L'engouement de la communauté scientifique pour le NO suite aux résultats prometteurs que ce dernier a montré dans l'HTAP primitive nous a fait poser la question de son utilisation lors des tests de réversibilité de l'HTAP lors du bilan pré-greffe cardiaque. En effet, actuellement il n'y a pas de consensus sur les traitements à utiliser, chaque centre effectuant les tests en fonction des profils hémodynamiques des patients et de l'expérience des opérateurs.

L'action du NOi sur l'HTAP a fait l'objet de nombreux travaux, du fait de la sélectivité de son action sur l'arbre pulmonaire et donc de sa bonne tolérance. Son délai d'action et sa demi-vie d'élimination très courts en font de plus un candidat attractif pour les tests de vasoréactivité.

Les études concernant son utilisation lors du bilan pré-greffe cardiaque et dans la situation hémodynamique particulière qu'est l'HTAP secondaire à une insuffisance cardiaque avancée

ont été menées avec des protocoles très différents d'une équipe à l'autre et ont montré des résultats variables:

Les premiers travaux ont comparé les effets du NOi au traitement vasodilatateur de référence utilisé à l'époque: Comparé avec succès à l'association prostacycline et nitroprusside intraveineux par Pagano en 1996⁵⁰, il a été ensuite évalué face à la prostacycline inhalée par les équipes de Haraldsson en 1998 et de Sablotzki en 2002 avec des résultats pour partie discordants^{49,55} puis à des perfusions de PGE1 par Radovancevic et coll. en 2005 qui ont mis en évidence que le NOi diminuait autant les RAP que la PGE1³⁰.

En association, il a été utilisé avec des perfusions d'acétylcholine en 1995 par Adatia et coll. et avec du dypiramide par l'équipe de Lepore en 2005^{52,56}, qui ont ainsi montré que le NOi prolongeait les effets du dypiramide. Le NOi a été également testé seul par l'équipe de Fojon en 2005 qui a estimé en suivant 19 patients avant et après greffe cardiaque qu'un test au NO inhalé isolé était suffisamment discriminant pour évaluer les patients avant la greffe⁵³.

L'ensemble de ces travaux a mis en valeur une efficacité réelle du NO et une relative facilité dans son utilisation lors du bilan pré-greffe cardiaque; néanmoins, il ressort de ces diverses études une grande variabilité concernant les conditions hémodynamiques pré-test des patients ainsi qu'une hétérogénéité importante des protocoles entre les différents centres. Si les travaux de Fojon et coll. étaient encourageants pour l'utilisation du NOi seul lors des épreuves de réversibilité de l'HTAP lors du bilan pré-greffe cardiaque, à ce jour, l'efficacité de ce test au NOi n'a pas été comparée à celle d'une association de plusieurs traitements vasodilatateurs et inotropes. C'est ce que nous avons cherché à évaluer par ce travail: comparer le NOi face à l'ensemble des traitements utilisés habituellement par notre équipe: diurétiques intraveineux, traitements inotropes, vasodilatateurs systémiques et vasodilatateurs pulmonaires (NO inhalé en fin de test si besoin).

Nos résultats ont confirmé que le NOi avait une action pulmonaire préférentielle, en provoquant une diminution significative des PAPd et PAPm. L'augmentation de l'index cardiaque après NOi est significative mais minime (de 1,8 l/min/m² à 2l/min/m², p=0,04). Le NO n'ayant pas d'effet systémique dans l'ensemble des travaux rapportés dans la littérature, il s'agit vraisemblablement d'un résultat à attribuer à un manque de puissance de notre étude à l'heure actuelle.

Nous n'avons pas mis en évidence de « profil » hémodynamique spécifique de patients répondeurs au NOi. Sans que la différence soit significative, nous avons pu constater que les patients répondeurs au NOi avaient une tendance à avoir des RAP basales plus élevées que les

patients non répondeurs ($p=0,07$). Ce résultat pourra être confirmé ou infirmé par la suite, en prolongeant l'étude au delà de cette thèse.

La tolérance du test au NO fut excellente chez tous les patients, en particulier sans œdème aigu pulmonaire même chez ces patients aux pressions de remplissage VG élevées, confirmant donc la possibilité de son administration chez des patients instables, fragiles hémodynamiquement ou sur le plan rythmique.

Les épreuves pharmacologiques telles qu'elles sont actuellement pratiquées dans notre centre sont longues, en moyenne 4 heures, nécessitent des réévaluations cliniques et biologiques régulières pour adapter au cours du test les différents traitements, en moyenne 3, au profil hémodynamique des patients. Les traitements utilisés (diurétiques, inotropes et vasodilatateurs) avaient une action systémique notable, comme en témoignent l'augmentation de l'index cardiaque mais également la baisse modérée mais significative de la PAM (-5,4%). Ils ont toutefois été tolérés de manière excellente, du fait du monitoring permanent pendant l'examen.

Nos résultats sur la réversibilité de l'HTAP après test au NOi seul suggèrent que son action doit être complétée par l'utilisation d'autres thérapeutiques. Quel que soit le seuil retenu, dans notre étude, le nombre de patients qui auraient été récusés pour la greffe cardiaque isolée est significativement supérieur avec un test au NOi seul qu'avec l'ensemble des traitements diurétiques, inotropes et vasodilatateurs employés. Le NO agit essentiellement sur la vasoréactivité pulmonaire; or l'HTAP des patients insuffisants cardiaques est, comme nous l'avons vu plus haut, un mécanisme complexe, résultant d'une dysfonction endothéliale pulmonaire, de l'élévation des pressions de remplissage ventriculaires droites et gauches et d'une altération des débits, qui, associés, rendent son évaluation souvent difficile. L'ensemble de ces paramètres doit être optimisé pour apprécier au mieux la post-charge auquel sera confronté l'éventuel greffon.

Il est important de combiner les indices pour l'évaluation de la réversibilité de l'HTAP chez les patients insuffisants cardiaques. En effet, l'interprétation des RAP en cas d'utilisation d'inotropes positifs lors des tests de réversibilité de l'HTAP peut être légèrement faussée, du fait d'une baisse un peu exagérée des résistances artériolaires pulmonaires, par rapport à la diminution réelle de la compliance du lit vasculaire pulmonaire. En effet, dans la vascularisation pulmonaire qui est un système élastique, une augmentation du débit cardiaque peut favoriser la distension des vaisseaux et provoquer une diminution des résistances vasculaires pulmonaires, phénomène accentué par le recrutement de vaisseaux habituellement

non fonctionnels. La relation pression-débit n'est alors plus une droite, comme dans un système tubulaire rigide, mais une courbe curvilinéaire qui s'aplatit progressivement avec l'augmentation du débit cardiaque. C'est pourquoi le gradient transpulmonaire, qui exprime la force efficace liée aux différences de pressions au travers du lit pulmonaire sans prendre en compte le calcul du débit cardiaque, reflèterait mieux la résistance du lit vasculaire pulmonaire selon certains auteurs⁵⁷. Dans notre étude, la baisse des RAP constatée après les épreuves pharmacologiques fut effectivement plus importante que la baisse du GTP. Néanmoins, cette dernière reste significativement plus importante qu'après NOi seul.

Lors des tests au NOi dans notre centre, le NO était inhalé avec de l'oxygène à 1l/min en ventilation spontanée grâce à un masque mélangeur. Il s'agit du protocole utilisé pour les tests de vasoréactivité dans l'HTAP primitive. Le NO étant relativement instable et rapidement inactivé au contact de l'O₂, le minimum d'espace mort dans le montage du circuit était requis. Un bioanalyseur était branché en dérivation pour contrôler la dose de NO inhalée ainsi que la présence de NO₂. Néanmoins, à la différence de l'utilisation du NO chez des patients ventilés de manière invasive en réanimation, la dose de NO effectivement inhalée par les patients n'était probablement pas identique d'un patient à un autre. Il s'agit d'un biais techniquement difficile à corriger chez les patients étudiés en ventilation spontanée.

La principale limite de cette étude est l'effectif de notre cohorte encore limité à ce jour. Il doit être complété durant les prochains mois afin d'augmenter la puissance statistique de ce travail et obtenir des résultats exploitables à grande échelle.

Il aurait été intéressant de faire un nouveau test au NOi systématiquement à la fin des épreuves pharmacologiques. Cette notion avait déjà été abordée par l'équipe de Mahajan en 2007 qui avait comparé l'effet du NOi à celui de l'oxygène chez des patients ayant reçu un ensemble de traitements inotropes et vasodilatateurs⁵⁸. Ils avaient mis en évidence que les paramètres hémodynamiques déjà optimisés par ces traitements étaient encore améliorés par le NOi administré en complément, avec une très bonne tolérance. Notre travail vient appuyer leurs résultats en montrant que le NOi doit être utilisé en association. Evaluer la « réserve » pulmonaire après optimisation hémodynamique chez les patients insuffisants cardiaques pourrait être un objectif des travaux à venir dans notre équipe.

Il serait également informatif d'évaluer le devenir des patients à distance du cathétérisme cardiaque droit et pour ceux ayant été greffés, de suivre leur évolution globale en réanimation puis à plus long terme. Evaluer plus particulièrement leurs pressions pulmonaires et leur fonction ventriculaire droite à moyen et long terme permettrait d'apprécier le potentiel

remodelage vasculaire inverse qui semble s'opérer à distance de la greffe. De même, certaines équipes ont mis en évidence sur de petits effectifs que l'assistance ventriculaire gauche permettrait de normaliser les pressions artérielles pulmonaires de patients initialement récusés pour greffe cardiaque en raison d'une HTAP jugée irréversible⁵⁹. Cette étude de la fonction ventriculaire droite et des pressions pulmonaires dans les suites d'une greffe ou d'une assistance cardiaque est d'ores et déjà en préparation dans notre équipe.

Conclusion

En raison de sa simplicité, de sa rapidité de mise en œuvre et de son innocuité, le test au NOi s'est imposé dans l'HTAP pré-capillaire pour sélectionner les patients répondeurs aux inhibiteurs calciques avec une excellente spécificité.

Fort logiquement ce test a été étendu à l'évaluation de la réversibilité de l'HTAP post-capillaire. Cependant, par ces résultats préliminaires, nous montrons dans notre travail que dans le cadre d'un bilan pré-transplantation cardiaque, le test au NOi manque de sensibilité, pouvant conduire à récuser à tort des patients ayant une HTAP réversible sous d'autres drogues pharmacologiques.

Pour conclure, le caractère irréversible de l'HTAP de l'insuffisance cardiaque avancée ne peut pas être affirmé sur les seules données d'un test au NOi mais requiert une évaluation parfois prolongée et adaptée aux différents profils hémodynamiques des patients, en ayant recours aux diurétiques, inotropes, vasodilatateurs systémiques et vasodilatateurs pulmonaires dont le NOi. Malgré sa rapidité de mise en œuvre et sa bonne tolérance, le test au NOi isolé ne peut donc le plus souvent pas remplacer l'ensemble des autres drogues qui nécessitent temps et surveillance par des équipes spécialisées.

Références

- 1 Montani J, Humbert. Hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir* . 2005; 22:651-666
- 2 Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43:S5-S12
- 3 Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54:S43-S54
- 4 Mathier MA. Pulmonary Hypertension in Heart Failure. *Medscape Pulmonary Medicine* 2008
- 5 Delgado JF, Conde E, Sanchez V, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:1011-1016
- 6 Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary Pulmonary Hypertension in Chronic Heart Failure : The Role of the Endothelium in Pathophysiology and Management. *Circulation* 2000; 102:1718-1723
- 7 Trochu J. Pulmonary hypertension and cardiac transplantation. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 2004; 97:53-60
- 8 Recommandations de la Société Française de cardiologie pour l'inscription d'adultes hors urgence sur une liste d'attente en vue d'une transplantation cardiaque. *Arch Mal Cœur et Vaiss* 1997; 90:1437-1442
- 9 Trochu J-N. Integrated approach to the management of heart failure: Role of outpatient programmes. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2009; 102:1-3
- 10 Geraci SA, Spencer JM, Stubbs ND. Office Management of Chronic Systolic Heart Failure. *The American Journal of Medicine* 2009; 122:329-332
- 11 Griep RB, Stinson EB, Dong E, et al. Determinants of operative risk in human heart transplantation. *The American Journal of Surgery* 1971; 122:192-197
- 12 L.J. Addonizio WMGaRCR. Elevated pulmonary vascular resistance and cardiac transplantation. *Circulation* 1987; 76:V-52-V-55
- 13 Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Heart Transplant Report--2008. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2008; 27:943-956

- 14 Feng-Chun T, Daniel M, Jessica B, et al. Recent Trends in Early Outcome of Adult Patients after Heart Transplantation: A Single-institution Review of 251 Transplants Using Standard Donor Organs¹. *American Journal of Transplantation* 2002; 2:539-545
- 15 R.C. Bourge DCN, M.R. Constanza-Nordin, J.K. Kirklin, J.B. Young, S.H. Kubo, M.T. Olivari, E.K. Kasper and The Transplant Cardiologists Research Database Group. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multi institutional study. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12:549–562
- 16 R.J. Gajarski JAT, J.T. Bricker, B. Radovancevic, O.H. Frazier, J.K. Price, K.O. Schowengerdt and S.W. Denfield. Intermediate follow-up of pediatric heart transplant recipients with elevated pulmonary vascular resistance index. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1682–1687
- 17 Delgado JF, Gómez-Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C, et al. Impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2001; 20:942-948
- 18 Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38:923-931
- 19 O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR, et al. Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow-up. A statement for health professionals from the Committee on Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1992; 86:1061-1079
- 20 Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, et al. Reversible Pulmonary Hypertension in Heart Transplant Candidates: To Transplant or Not to Transplant. *The Annals of Thoracic Surgery* 2006; 82:1770-1773
- 21 Goland S, Czer LSC, Kass RM, et al. Pre-existing Pulmonary Hypertension in Patients With End-stage Heart Failure: Impact on Clinical Outcome and Hemodynamic Follow-up After Orthotopic Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2007; 26:312-318
- 22 J.M. Chen HRL, R.E. Michler, C.J. Prusmack, E.A. Rose and K.D. Aaronson. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac

- transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114:627–634
- 23 Lindelow B, Andersson B, Waagstein F, et al. High and low pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates; A 5-year follow-up after heart transplantation shows continuous reduction in resistance and no difference in complication rate. *Eur Heart J* 1999; 20:148-156
- 24 Chatterjee K. The Swan-Ganz Catheters: Past, Present, and Future: A Viewpoint. *Circulation* 2009; 119:147-152
- 25 Zakliczynski M, Zebik T, Maruszewski M, et al. Usefulness of Pulmonary Hypertension Reversibility Test With Sodium Nitroprusside in Stratification of Early Death Risk After Orthotopic Heart Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2005; 37:1346-1348
- 26 Givertz MDMM, Hare MDJM, Loh MDE, et al. Effect of Bolus Milrinone on Hemodynamic Variables and Pulmonary Vascular Resistance in Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction: A Rapid Test for Reversibility of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 28:1775-1780
- 27 Schulz O, Mitrovic V, Schönburg M, et al. High-dose enoximone to evaluate reversibility of pulmonary hypertension: Is there a diagnostic value of neurohormonal measurements? *American Heart Journal* 1999; 137:887-894
- 28 Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43:S13-S24
- 29 Sitbon O, Jaïs X, Humbert M, et al. Traitement médical de l'hypertension artérielle pulmonaire. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2007; 56:S123-S136
- 30 Radovancevic B, Vrtovec B, Thomas CD, et al. Nitric Oxide Versus Prostaglandin E1 for Reduction of Pulmonary Hypertension in Heart Transplant Candidates. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005; 24:690-695
- 31 von Scheidt W, Costard-Jaeckle A, Stempfle HU, et al. Prostaglandin E1 Testing in Heart Failure-associated Pulmonary Hypertension Enables Transplantation: The PROPHET Study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2006; 25:1070-1076

- 32 Weston MW, Isaac BF, Crain C. The use of inhaled prostacyclin in nitroprusside-resistant pulmonary artery hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2001; 20:1340-1344
- 33 Braun S, Schrötter H, Schmeisser A, et al. Evaluation of pulmonary vascular response to inhaled iloprost in heart transplant candidates with pulmonary venous hypertension. *International Journal of Cardiology* 2007; 115:67-72
- 34 Teerlink. Recent heart failure trials of neurohormonal modulation (OVERTURE and ENABLE): approaching the asymptote of efficacy? *J Card Fail* 2002; 8:124–127
- 35 Anand I MJ, Cohn JN, Konstam MA, Notter T, Quitzau K, Ruschitzka F, Luscher TF. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:347–354
- 36 Mylona P CJ. Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1:197–200
- 37 N S Kirkby PWFH, A J Bagnall, and D J Webb. The endothelin system as a therapeutic target in cardiovascular disease: great expectations or bleak house? *Br J Pharmacol.* 2008; 153:1105–1119
- 38 Felix P-V, Alfredo C, Victor R, et al. Initial experience with bosentan therapy in patients considered ineligible for heart transplantation because of severe pulmonary hypertension. *Clinical Transplantation* 2006; 20:239-244
- 39 Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002-2012
- 40 Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *The Lancet* 1991; 338:1173-1174
- 41 Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12:265-270
- 42 Schermuly RT, Kreisselmeier KP, Ghofrani HA, et al. Chronic Sildenafil Treatment Inhibits Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension in Rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169:39-45

- 43 Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002; 360:895-900
- 44 Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-2157
- 45 Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Systolic Heart Failure and Secondary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2007; 116:1555-1562
- 46 Guazzi M, Samaja M, Arena R, et al. Long-Term Use of Sildenafil in the Therapeutic Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50:2136-2144
- 47 Jabbour A, Keogh A, Hayward C, et al. Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:674-677
- 48 Zakliczynski M MM, Pyka L, Trybunia D, Nadziakiewicz P, Przybylski R, Zembala M. Effectiveness and safety of treatment with sildenafil for secondary pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Transplant Proc.* 2007; 39:2856-2858
- 49 Haraldsson Ás, Kieler-Jensen N, Nathorst-Westfelt U, et al. Comparison of Inhaled Nitric Oxide and Inhaled Aerosolized Prostacyclin in the Evaluation of Heart Transplant Candidates With Elevated Pulmonary Vascular Resistance. *Chest* 1998; 114:780-786
- 50 Pagano D, Horton R, Bonser RS, et al. A comparison of inhaled nitric oxide with intravenous vasodilators in the assessment of pulmonary haemodynamics prior to cardiac transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1996; 10:1120-1126
- 51 N Kieler-Jensen SR, O Stenqvist, C Bergh, B Lindelov, A Wennmalm, F Waagstein and S Lundin. Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1994; 13:366-375
- 52 Adatia I, Perry S, Landzberg M, et al. Inhaled nitric oxide and hemodynamic evaluation of patients with pulmonary hypertension before transplantation. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; 25:1656-1664

- 53 Fojon S F-GC, Juffé A. Inhaled nitric oxide through a non invasive ventilation device to assess reversibility of pulmonary hypertension in selecting recipients for heart transplant. *Transplantation proceedings* 2005; 37:4028-4030
- 54 Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twentieth official adult lung and heart-lung transplant report--2003. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2003; 22:625-635
- 55 Sablotzki A, Hentschel T, Gruenig E, et al. Hemodynamic effects of inhaled aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2002; 22:746-752
- 56 Lepore JJ, Dec GW, Zapol WM, et al. Combined Administration of Intravenous Dipyridamole and Inhaled Nitric Oxide to Assess Reversibility of Pulmonary Arterial Hypertension in Potential Cardiac Transplant Recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005; 24:1950-1956
- 57 K W Erickson MRC-N, E J O'Sullivan, M R Johnson, M J Zucker, R Pifarré, C E Lawless, J A Robinson, P J Scanlon. Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. *The Journal of heart transplantation* 1990; 9:526-537
- 58 Mahajan S, Shoper. Inhaled nitric oxide in the preoperative evaluation of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Journal of Cardiothoracic and vascular anesthesia* 2007; 21:51-56
- 59 Salzberg SP, Lachat ML, von Harbou K, et al. Normalization of high pulmonary vascular resistance with LVAD support in heart transplantation candidates. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2005; 27:222-225

ANNEXES

Annexe 1 : protocole de recherche clinique type « protocole portant sur le médicament » : « Place du test au monoxyde d'azote au cours des épreuves de réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire du bilan pré greffe cardiaque »

ANNEXE 2

Place du test au monoxyde d'azote dans les épreuves de réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire

Eudract : n° 2008-005988-33

Ref BRD 08/9-N

« Comparaison du test au monoxyde d'azote aux épreuves pharmacologiques vasodilatatrices et inotropes dans l'évaluation de la réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire chez les patients candidats à la transplantation cardiaque. »

Investigateur Coordonnateur : Pr. J.N. Trochu

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des
maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes Cedex01

Tel 33 2 40 16 52 74

Fax 0240195024

BRD/08/9-N

Mail : jeannoel.trochu@chu-nantes.fr

Promoteur

CHU de Nantes

Cellule de promotion à la recherche clinique

5, allée de l'île Gloriette

44093 Nantes cedex01

Téléphone : 02 53.48.28.35

1. INFORMATIONS GENERALES PRECISANT NOTAMMENT :

Titre complet :

Comparaison du test au monoxyde d'azote aux épreuves pharmacologiques vasodilatatrices et inotropes dans l'évaluation de la réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire chez les patients candidats à la transplantation cardiaque.

Etude prospective, monocentrique

Titre abrégé :

Place du test au monoxyde d'azote dans les épreuves de réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire

Promoteur :

CHU Nantes

5 allée de l'île Gloriette

44093 Nantes cedex 01

Personne autorisée à signer le protocole :

Pr. Jean Noel Trochu

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

Tel 33 2 40 16 52 74

Fax 02 40 16 50 24

Mail : jeannoel.trochu@chu-nantes.fr

Promoteur

Mme Omnès

Responsable de la Cellule de Promotion de la Recherche Clinique

CHU Nantes

Cellule de promotion de la recherche clinique

5 allée de l'île Gloriette

44093 Nantes cedex 01

Téléphone 02 53.48.28.35

Investigateur coordonnateur :

Pr. Jean Noel Trochu

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

Tel 33 2 40 16 52 74

Fax 02 40 16 50 24

Mail : jeannoel.trochu@chu-nantes.fr

Investigateurs associés :

Dr Jean Pierre Gueffet

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

No ADELI: 441071396

Tel 0240165018

Fax 02 40 16 50 24

Mail: jeanpierre.gueffet@chu-nantes.fr

Dr François Floch

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

N° ADELI 44 10 8705 3

BRD/08/9-N

Tzl : 0240165018

Fax : 0240165024

Mail: françois.floch@chu-nantes.fr

Dr Nicolas Piriou

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

N° ADELI

Tzl : 0240165018

Fax : 0240165024

Mail: nicolas.piriou@chu-nantes.fr

Pr Vincent Probst

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

No ADELI: 44/7090

Tel 06 15 40 84 13

Fax 02 40 16 50 24

Mail: vincent.probst@chu-nantes.fr

Dr Philippe Jaafar

BRD/08/9-N

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

No ADELI: 441082583

Tel 0240165056

Fax 02 40 16 50 24

Mail: philippe.jaafar@chu-nantes.fr

Dr Vincent Letocard

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

No ADELI: 441084878

Tel 0240165026

Fax 02 40 16 50 24

Mail: vincent.letocard@chu-nantes.fr

Lieux de la recherche :

Institut du Thorax,

Clinique Cardiologique et des maladies cardiovasculaires,

CHU Nantes

44093 Nantes Cedex 01

Page de signature

Cette page est une page de validation du protocole. Elle permet d'attester de l'exactitude des données du protocole.

Nom	Coordonnées	Date	Signature
Investigateur coordonnateur	Pr Jean Noel Trochu Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires Hôpital G et R Laennec 44093 Nantes cedex 01 Tel 33 2 40 16 52 74 Fax 02 40 16 50 24 Mail : jeannoel.trochu@chu- nantes.fr		
Promoteur	Mme Omnès CHU Nantes Cellule de promotion de la		

BRD/08/9-N

Nom	Coordonnées	Date	Signature
	recherche clinique 5 allée de l'île Gloriette 44093 Nantes cedex 01 Téléphone 02 53.48.28.35		

LISTE DES ABREVIATIONS

NO : monoxyde d'azote

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

UW : unité Wood

PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique

PAPd : pression artérielle pulmonaire diastolique

PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne

PCap : pression capillaire (bloquée)

PAS : pression artérielle (systémique) systolique

PAD : pression artérielle (systémique) diastolique

PAM : pression artérielle (systémique) moyenne

RAP : résistances artérielles pulmonaire

GTP : gradient trans pulmonaire

OD : oreillette droite

VD : ventricule droit

AP : artère pulmonaire

Note : un résumé général de l'étude figure en annexe I

1.	Informations générales précisant notamment :	40
2.	Justification scientifique et description générale de la recherche :	52
2.1.	Dénomination et description du ou des médicaments expérimentaux.	52
2.2.	Résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles et pertinents au regard de la recherche biomédicale concernée.	54
2.3.	Résumé des bénéfices, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche.	60
2.3.1.	Bénéfices	60
2.3.1.1.	Bénéfice individuel	60
2.3.1.2.	Bénéfice collectif	60
2.3.2.	Risques	61
2.3.2.1.	Risque individuel	61
	<input type="checkbox"/> Risques et contraintes physiques	61
	<input type="checkbox"/> Risques et contraintes psychologiques	63
	<input type="checkbox"/> Risques socio-économiques	63
	<input type="checkbox"/> Contraintes liés à la recherche	64
2.3.2.2.	Risque collectif	64
2.3.3.	Préciser les EI et EIG attendus	65
2.4.	Description et justification de la voie d'administration, de la posologie, du schéma d'administration et de la durée de traitement.	66
2.5.	Déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.	67
2.6.	Description de la population à étudier.	67
2.6.1.	Description de la population	67
2.6.2.	Description et nombre de sujet prévus pour l'échantillon :	68
2.6.3.	Modalités de recrutement	68
2.7.	Références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche.	69
3.	Objectifs de la recherche :	76
3.1.	Objectif principal	76
3.2.	Objectifs secondaires	77
3.3.	Objectif des études ancillaires si applicables	77
4.	Conception de la recherche :	77
4.1.	Enoncé précis du critère d'évaluation principal et, le cas échéant, des critères d'évaluation secondaires.	77
4.1.1.	Critère de jugement principal	77
4.1.2.	Critères de jugement secondaires	77
4.2.	Description de la méthodologie de la recherche, accompagnée de sa présentation schématique précisant notamment les visites et les examens prévus.	78
4.2.1.	Plan expérimental	78
4.2.2.	Déroulement de l'étude	78
4.3.	Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais incluant notamment :	82
4.3.1.	Le tirage au sort ;	82
4.3.2.	Les méthodes de mise en insu.	82
4.4.	Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de l'essai, y compris le suivi, le cas échéant.	82
4.5.	Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire :	82

4.5.1.	Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche ;	
	83	
4.5.2.	Critères d'arrêt définitif ou temporaire d'une partie ou de la totalité de la	
	recherche.	84
4.6.	Dispositions mises en oeuvre en vue du maintien de l'insu et procédures de levée	
	de l'insu, le cas échéant.	84
4.7.	Identification de toutes les données à recueillir directement dans les cahiers	
	d'observation, qui seront considérées comme des données source.	84
5.	Sélection et exclusion des personnes de la recherche :	86
5.1.	Critères de pré-inclusion (si applicable)	86
5.2.	Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.	86
5.3.	Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.....	86
5.4.	Procédure d'arrêt prématuré de traitement correspondant à l'arrêt du traitement par	
	le médicament expérimental, et procédure d'exclusion de la recherche correspondant à	
	l'arrêt du traitement et du suivi de la personne dans le cadre de la recherche :	88
5.4.1.	Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement ou d'exclusion d'une	
	personne de la recherche ;	88
5.4.2.	Modalités et calendrier de recueil pour ces données ;	89
5.4.3.	Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant ;	89
5.4.4.	Modalités de suivi de ces personnes	89
6.	Traitement administré aux personnes qui se prêtent à la recherche :	90
6.1.	Description du ou des traitements nécessaires à la réalisation de la recherche et	
	modalités d'administration.	90
6.1.1.	Médicament(s) expérimental(aux) / comparateur	90
6.1.1.1.	Identification des traitements :	90
6.1.1.2.	Administration.....	93
6.1.1.3.	Adaptation de la posologie.....	95
6.1.2.	Autres médicaments du protocole	97
6.1.2.1.	Identification des traitements :	97
6.1.2.2.	Administration.....	97
6.1.2.3.	Adaptation de la posologie.....	97
6.2.	Médicaments et traitements autorisés et interdits dans le cadre du protocole, y	
	compris les médicaments de secours.	97
6.2.1.	Traitements autorisés.....	97
6.2.2.	Traitements non autorisés	98
6.2.3.	Traitement d'urgence	98
6.3.	Méthodes de suivi de l'observance au traitement.....	100
6.4.	Conditions de stockage des médicaments expérimentaux.	101
6.4.1.	Description du stockage à la pharmacie	101
6.4.2.	Description du stockage dans le service si applicable	102
6.4.3.	Description du stockage chez le patient si applicable	102
7.	Evaluation de l'efficacité / tolérance / biodisponibilité si pharmacocinétique /	
	pharmacodynamie... (si applicable):.....	102
7.1.	Description des paramètres d'évaluation.....	102
7.2.	Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres	
	d'évaluation de l'efficacité.	103
8.	Evaluation de la sécurité :	104
8.1.	Définitions	104
8.1.1.	Evénements indésirables	104
8.1.2.	Effets Indésirables.....	105
8.1.3.	Evènements ou effets indésirables graves	105
8.1.4.	Effets ou évènements indésirables graves attendus.....	106
8.1.5.	Effets indésirables graves inattendus	109
8.2.	Description des paramètres d'évaluation de la sécurité.....	109

8.3.	Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité.	110
8.4.	Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables.	110
8.4.1.	Notification des EIG.....	110
8.4.2.	Déclaration aux autorités compétentes.....	110
8.4.3.	Comité de surveillance indépendant.....	111
8.4.4.	RAPport annuel de sécurité (RAS)	112
8.5.	Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables.	112
9.	Statistiques :	112
9.1.	Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues.	112
9.1.1.	Variables prises en compte	112
9.1.2.	Tests statistiques utilisés :	113
9.1.3.	Analyses en sous groupes prévues (facultatif)	113
9.1.4.	Analyses intermédiaires prévues (facultatif)	114
9.1.5.	Responsable(s) des analyses statistiques.....	114
9.2.	Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche, et nombre prévu de personnes dans chaque lieu de recherches avec sa justification statistique.	114
9.3.	Degré de signification statistique prévu.	114
9.4.	Critères statistiques d'arrêt de la recherche.	114
9.5.	Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides.	115
9.6.	Choix des personnes à inclure dans les analyses.	115
9.7.	Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale. ...	115
10.	Droit d'accès aux données et documents source.	115
11.	Contrôle et assurance de la qualité.....	116
11.1.	Monitoring de l'essai	116
11.2.	Inspection / Audit.....	117
12.	Considérations éthiques.	117
12.1.	Consentement éclairé écrit.....	117
12.2.	Comité de Protection des Personnes	118
12.3.	Amendements au protocole	118
12.4.	Déclaration aux autorités compétentes	118
12.5.	Anonymat des patients.....	118
12.6.	Données informatisées.....	118
12.7.	Fichier des personnes se prêtant aux recherches biomédicales.....	119
13.	Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche.	119
13.1.	Recueil des données.....	119
13.2.	Traitement des données.....	120
13.3.	Archivage des données.....	120
14.	Financement et assurance, si ces points ne font pas l'objet d'un document distinct (par exemple, contrat ou convention).	120
15.	Règles relatives à la publication.....	120
16.	Liste des annexes, le cas échéant.	121

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE :

2.1. Dénomination et description du ou des médicaments expérimentaux.

Les tests de réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire sont basés sur l'utilisation de thérapeutiques inotropes et vasodilatatrices afin de diminuer au maximum la composante post capillaire de cette HTAP.

- *Au cours de cette étude, nous allons étudier plus spécifiquement le monoxyde d'azote, gaz vasodilatateur pulmonaire, qui est actuellement utilisé à l'Institut du Thorax en inhalation et en association aux autres thérapeutiques vasodilatatrices en cas d'échec de ces dernières.*

Le NO sera utilisé seul dans un premier temps afin de juger de son efficacité sur la baisse des pressions pulmonaires. Le NO est inhalé sous la forme d'un mélange NO-O₂ (10 ppm de NO sous contrôle de l'analyseur Siemens, FiO₂ 91%) en ventilation spontanée pendant 15 minutes.

Dénomination : Kinox® 450

Monoxyde d'azote médical air liquide santé 450ppm mole/mole, gaz pour inhalation, en bouteille.

Composition qualitative et quantitative

Monoxyde d'azote : 0.045 mole

Azote : q.s. 100 moles

Forme pharmaceutique

Gaz pour inhalation

Classe pharmaco thérapeutique

Vasodilatateur artériel pulmonaire

Présentation et numéro d'identification administrative

589 055-3 : Bouteille de 20L en acier, munie d'un robinet en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique.

Traçabilité des obus de NO

Lors de chaque test de réversibilité, une fiche de prescription et de suivi du monoxyde d'azote médical est remplie en trois exemplaires et comporte l'étiquette de lot, le nom du prescripteur, la date de l'examen, l'indication et les initiales du patient ; un exemplaire est envoyé au département de pharmacovigilance de l'Air Liquide Santé International, un autre est conservé par la pharmacie de l'Hôpital, et le troisième est conservé dans le dossier du patient.

- L'efficacité du NO utilisé seul sur la baisse des pressions pulmonaires sera comparée à la méthode de référence à l'institut du Thorax, comprenant l'association de traitements diurétiques, inotropes et vasodilatateurs :

- furosémide (Lasilix®), diurétique de l'anse.

Ampoules injectables en intra veineuse: (20mg/2ml ou 250 mg/25ml)

Excipients : D-mannitol, hydroxyde de sodium qsp pH 9, eau ppi.

- dobutamine (dobutrex®) inotrope positif

Solution injectable pour perfusion à 250 mg/20 ml : Flacons de 20 ml,

Excipients : acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium qsp pH 4, eau ppi.

Conservateur : métabisulfite de sodium (exprimé en anhydride sulfureux :

3 mg/flacon).

- isoborbide dinitrate (risordan®) vasodilatateur
Solution injectable (IV, intracoronaire) à 10 mg/10 ml : Ampoules de 10 ml, boîte de 50.

Excipients : D-mannitol, acide acétique, glycine, acétate de sodium, eau pour préparations injectables.

- Enoximone (perfane®), inhibiteur des phosphodiésterases
Solution injectable par ampoule : 100 mg

Excipients : sodium hydroxyde, éthanol à 95 %, propylène glycol, eau ppi.

2.2. Résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles et pertinents au regard de la recherche biomédicale concernée.

Bilan pré greffe cardiaque et hypertension artérielle pulmonaire

L'insuffisance cardiaque terminale est compliquée d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) initialement post-capillaire consécutive au retentissement en amont de l'augmentation de la pression télé diastolique du ventricule gauche. Au cours de l'évolution de la maladie cardiaque, l'HTAP devient pré capillaire et peut évoluer vers une HTAP permanente et irréversible. On parle alors d'HTAP fixée.

L'hypertension artérielle pulmonaire a été identifiée comme un facteur prédictif indépendant de mortalité pendant et dans les suites d'une greffe cardiaque. (1,2, 3)

En effet, contrairement au ventricule droit natif qui s'adapte progressivement à l'augmentation de la post charge, en cas d'hypertension pulmonaire fixée ou importante, le ventricule droit du greffon sera confronté immédiatement après la

greffe à une augmentation brutale de travail, responsable d'une défaillance cardiaque droite, au pronostic très péjoratif (4, 5).

Cathétérisme cardiaque droit

Le cathétérisme cardiaque droit pré greffe permet de calculer de façon invasive les pressions et résistances vasculaires pulmonaires ($RAP = (PAPm - Pcap)/DC$) et constitue un examen indispensable avant la transplantation afin de juger de la sévérité de l'HTAP et de son caractère réversible ou non.

Il est effectué sous anesthésie locale à la lidocaïne par voie percutanée à l'aide d'un désilet 6F introduit dans la veine jugulaire interne ou la veine sous clavière. Une sonde de Swan Ganz est ensuite introduite par le désilet et acheminée jusqu'aux cavités cardiaques droites et dans une des branches d'une artère pulmonaire, permettant le recueil successif des pressions dans l'oreillette droite, le ventricule droit, l'artère pulmonaire et la pression capillaire bloquée.

La mesure de la pression artérielle périphérique est effectuée à l'aide d'un Dynamap© afin de calculer les résistances périphériques.

Le cathétérisme cardiaque droit apporte de plus des informations pronostiques au même titre que les taux sériques de certaines neurohormones (BNP) (6-8).

Epreuves pharmacologiques

La méthode de référence actuelle pour juger de la sévérité et de la réversibilité de l'HTAP consiste à réaliser un cathétérisme droit couplé à des tests pharmacologiques utilisant des traitements inotropes et/ou vasodilatateurs

pulmonaires (9,10) afin de diminuer au maximum la composante post-capillaire de l'HTAP et de reproduire au plus près les conditions hémodynamiques d'après la greffe. Ce test fait partie intégrante du bilan pré greffe cardiaque.

Actuellement, les traitements le plus souvent utilisés afin de tester la réversibilité d'une HTAP sont inotropes positives (dobutamine, enoximone) ou vasodilatatrices (trinitrine, isoborbide dinitrate), et en cas de persistance de valeurs élevées le NO est associé en fin de test.

Cette méthode a l'inconvénient d'être longue (plusieurs heures), d'utiliser des traitements aux effets secondaires potentiellement dangereux (hypotension artérielle périphérique, troubles du rythme ventriculaire) (8, 9)

Test au NO :

Certaines équipes ont donc étudié l'intérêt d'un test pharmacologique utilisant un mélange inhalé de monoxyde d'azote (NO) et d'O₂ sans recourir aux inotropes ni aux vasodilatateurs (9, 12, 13). Le NO est produit par les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules nerveuses. En stimulant la guanylate cyclase soluble, il provoque une augmentation intracellulaire du taux de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui provoque un relâchement des fibres musculaires lisses induisant une vasodilatation. Par voie inhalée, le monoxyde d'azote exerce une action sélective sur la circulation artérielle pulmonaire du fait de sa durée de vie très courte liée à sa rapidité d'inactivation par l'hémoglobine circulante au voisinage de son point de diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire. Il est ainsi dépourvu d'effet systémique et il n'y a pas d'accumulation sanguine de dérivés toxiques lors

d'inhalation brèves comme c'est le cas lors des tests de réversibilité (9, 12, 13). Le NO inhalé a démontré une puissance égale au nitroprussiate (9) et aux prostaglandines (9, 14, 15) pour faire chuter les résistances vasculaires pulmonaires dans certaines équipes.

Néanmoins, sa place par rapport aux thérapeutiques habituellement utilisées dans ce cadre n'est pas encore clairement définie, d'autant plus que le profil des patients insuffisants cardiaques a changé ces dernières années : les patients sont adressés plus tardivement à la greffe avec une HTAP plus importante et chez qui la réversibilité de l'HTAP est plus difficile à mettre en évidence et requiert des tests plus longs.

A l'Institut du Thorax :

Un cathétérisme cardiaque droit est réalisé chez tous les patients présentant une insuffisance cardiaque terminale afin de compléter les données de l'échographie cardiaque et d'ajuster leurs traitements. Il fait également partie du bilan pré greffe cardiaque puisque une HTAP jugée irréversible contre indique la greffe cardiaque isolée.

Les épreuves pharmacologiques de réversibilité sont effectuées chez les patients présentant une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 30 mm Hg avec une pression capillaire (PCap) > 15mmHg et des résistances pulmonaires (RAP) > 240 dynes/cm⁻⁵/sec (ou 3 UW) en dehors de tout épisode aigu de décompensation.

Les patients ayant une HTAP lors du cathétérisme cardiaque droit réalisé reçoivent :

- une oxygénothérapie systématique par voie nasale
- un traitement diurétique intra veineux : furosémide,
- un vasodilatateur intraveineux: isoborbide dinitrate (1 à 5 mg/h, 2 mg/h en moyenne) si la pression systémique le permet afin de diminuer la pré-charge en cas de pression veineuse élevée.
- un (ou des) inotrope intra veineux: dobutamine (5 à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) si l'index cardiaque est $<2.5 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$, enoximone (0.5 mg/h sur 20 minutes puis 1.25 à 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$) avec comme objectif des l'obtention de résistances vasculaires systémiques entre 800 et 1200 $\text{dynes}/\text{cm}^{-5}/\text{sec}$)
- du NO inhalé, en association avec les traitements précédents, en l'absence de réponse de ces derniers.

Le NO est inhalé sous la forme d'un mélange NO- O_2 (10 ppm de NO sous contrôle de l'analyseur Siemens, FiO_2 91%) en ventilation spontanée pendant 15 minutes. Le test est effectué sous monitoring permanent de la pression capillaire afin de prévenir un éventuel œdème aigu du poumon.

Ce protocole d'évaluation pré greffe qui est utilisé depuis plus de 15 ans dans notre groupe a montré sa pertinence clinique et a permis de greffer avec succès des patients qui auraient été exclus d'un programme de transplantation cardiaque en raison d'une évaluation incomplète comme nous l'envisageons pour le test au NO seul.

L'étude

Afin de préciser la place du NO dans l'étude de la réversibilité de l'HTAP lors du bilan pré greffe cardiaque, dans cette étude, nous nous proposons à l'instar d'autres équipes (9, 12) de commencer le test par l'administration du NO sous contrôle de la pression capillaire, dont l'augmentation est un risque potentiel.

Nous envisageons donc d'effectuer les différentes mesures de pression et de débit après 15 minutes d'inhalation de NO seul dans un premier temps. Ces mesures seront comparées à celles enregistrées dans un second temps après administration des traitements vasodilatateurs et inotropes habituels (dont le NO si besoin). La demi-vie du NO étant de 15 à 30 secondes, une période de wash out de 15 minutes sera respectée entre les deux temps du protocole.

Le seuil de réversibilité d'HTAP communément admis est une baisse des RAP de 25%.

Nous évaluerons donc le nombre de patients ayant atteint cet objectif après le test au NO seul et après les épreuves pharmacologiques vasodilatatrices et inotropes.

La surveillance clinique et hémodynamique invasive dans une structure de cardiologie rompue à la prise en charge de ce type de patients nous permettra d'intervenir immédiatement et de traiter sans retard toute complication. Enfin nous excluons de cette étude les patients à haut risque de survenue d'œdème pulmonaire que sont les patients atteints d'une myocardiopathie restrictive prédominante.

Résultats attendus :

Le principal résultat attendu de ce travail est l'obtention d'un nombre significativement plus important de patients dont l'HTAP peut être corrigée (c'est à dire diminuée de 25% ou plus) grâce aux épreuves pharmacologiques que par le test au NO seul.

Le seuil de 25% de patients supplémentaires dont l'HTAP aura pu être corrigée par les traitements vasodilatateurs et inotropes a été retenu pour affirmer cette méthode comme cliniquement pertinente.

2.3. Résumé des bénéfices, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche.

2.3.1. Bénéfices

2.3.1.1. Bénéfice individuel

Aucun bénéfice individuel ne peut être attendu de cette étude.

2.3.1.2. Bénéfice collectif

Un bénéfice collectif peut être attendu de cette étude.

Il s'agit d'un projet visant à évaluer l'efficacité relative du NO seul dans l'étude de la réversibilité de l'HTAP par rapport à la méthode habituellement utilisée à l'Institut du Thorax, à savoir les traitements vasodilatateurs et inotropes.

Les résultats de cette étude permettront d'apporter des éléments en vue d'un consensus sur la procédure à suivre pour la réalisation des tests de réversibilité de l'HTAP dans le cadre du bilan pré greffe, car actuellement ces tests varient d'un centre à un autre.

Si les tests pharmacologiques permettent d'obtenir un plus grand nombre de patients aux valeurs cibles de résistances pulmonaires par rapport au test au NO seul, il conviendra alors de ne plus réaliser ce test seul.

A contrario, si le test au NO seul permet d'atteindre les objectifs de résistances vasculaires pulmonaires chez un plus grand nombre de patients, l'utilisation des traitements inotropes, diurétiques et vasodilatateurs, procédure longue, coûteuse et non dénuée d'effets indésirables, pourra être supprimée.

2.3.2. Risques

2.3.2.1. Risque individuel

➤ Risques et contraintes physiques

L'étude envisagée se déroule pendant le cathétérisme cardiaque droit, examen invasif mais courant, réalisé de manière systématique chez tous les patients candidats à la greffe cardiaque.

Les patients se prêtant à la recherche seront exposés aux risques du cathétérisme cardiaque, risques sans rapport direct avec l'étude proposée, et de manière plus

spécifique aux risques secondaires à l'inhalation de monoxyde d'azote (inhalation de 15 minutes supplémentaires par rapport aux conditions habituelles des tests de réversibilité de l'HTAP à l'Institut du Thorax).

Les risques liés au cathétérisme cardiaque droit sont :

- L'hématome au point de ponction.
- Le pneumothorax
- La ponction artérielle (artère jugulaire ou artère sous clavière)
- Le déclenchement d'arythmie ventriculaire par stimulation ventriculaire lors de la mise en place de la sonde dans les cavités droites.
- Le malaise hypotensif par stimulation vagale ou par poussée d'hypertension artérielle pulmonaire.

La ponction veineuse sera réalisée par un opérateur rompu à cette technique afin de limiter ces risques qui sont donc tout à fait mineurs. De même, le geste technique est toujours réalisé sous radioscopie, permettant un contrôle permanent de la position de la sonde, et limitant donc les effets indésirables liés à la mise en place de celle-ci.

Le risque théorique principal lié à l'inhalation de NO est l'apparition d'un œdème pulmonaire (OAP) dû au NO, qui facilite le retour veineux dans un ventricule gauche en général peu compliant donc à risque de mauvaise tolérance de l'augmentation rapide des pressions de remplissage.

La prise en charge d'un OAP en salle de cathétérisme cardiaque comprend l'arrêt du NO, la mise en route d'une oxygénothérapie à fortes doses, et de traitements diurétiques et/ ou inotropes.

Dans notre expérience, depuis plus de 20 ans il s'agit d'un événement tout à fait rarissime, survenu une fois seulement et rapidement contrôlé par diurétiques intraveineux et dans une cardiopathie très particulière, restrictive, qui est d'ailleurs un critère de non inclusion pour cette étude.

Par ailleurs, les doses de NO utilisées sont très faibles, largement en dessous du seuil de toxicité du NO. En effet, la demi-vie du monoxyde d'azote est inférieure à une minute et il a une action quasiment exclusivement pulmonaire sans aucun effet systémique car rapidement inactivé par l'hémoglobine. Les risques d'intoxication existent essentiellement lors d'utilisation chronique. Le NO peut alors augmenter la méthémoglobinémie en se combinant avec l'hémoglobine la rendant impropre au

transport de l'oxygène. Dans le cas de notre étude, ce risque est donc tout à fait mineur.

De la même manière, il existe un risque d'augmentation du temps de saignement lors d'exposition prolongée au NO par augmentation de la GMPc intra plaquettaire. Ce risque est également tout à fait mineur chez des patients pour lesquels on surveille de manière très rapprochée la coagulation et l'hémostase avant et après le cathétérisme. (Possibilité de traitements anticoagulants dans leur traitement habituel) La durée d'exposition au NO est de 30 minutes au total pour les patients qui se prêteront à la recherche. Il s'agit donc d'une inhalation de 15 minutes supplémentaires de NO, ce qui est tout à fait minime.

➤ Risques et contraintes psychologiques

La participation à l'étude change très peu la prise en charge des patients : la durée du cathétérisme cardiaque droit est allongé d'une demi-heure au total : 15 minutes d'inhalation de NO puis 15 minutes de wash out (pour une durée habituelle, en dehors de toute participation au protocole, de 2 à 48 heures).

Par ailleurs, la prise en charge des patients est strictement identique à celle des patients ne participant pas à l'étude.

Il n'y a donc pas lieu de craindre des risques d'ordre psychologique lors de la participation à cette étude.

➤ Risques socio-économiques

La participation à l'étude ne fait pas encourir de risques socio-économiques pour la personne se prêtant à la recherche : la prise en charge médicale du patient n'est pas modifiée de manière significative (rallongement de la durée de l'examen d'une demi-heure) et sans retentissement par la suite pour sa prise en charge ultérieure. La participation d'une personne à l'étude ne modifie en rien son statut social.

➤ Contraintes liés à la recherche

Les patients se prêtant à la recherche n'ont pas de modification significative de leur prise en charge. Le cathétérisme cardiaque droit est un examen systématiquement réalisé chez les patients candidats à la greffe cardiaque et les tests pharmacologiques de réversibilité sont réalisés en fonction des premiers résultats du cathétérisme.

La seule modification par rapport à la prise en charge habituelle est, en cas de pressions pulmonaires élevées, l'inhalation de NO pendant 10 à 15 minutes au début de l'examen suivie d'une période de wash out de 15 minutes. Le médecin investigateur présent sur place recueillera les données sur le cahier prévu à cet effet. Le patient n'a pas à remplir de questionnaire et la participation à l'étude prend fin quand le cathétérisme cardiaque est terminé.

2.3.2.2. Risque collectif

Il s'agit d'un risque peu probable.

Comme expliqué au paragraphe « risques et contraintes physiques », l'utilisation de 15 minutes de NO supplémentaires par rapport à la procédure habituelle n'expose pas à des effets secondaires tardifs.

Quant à l'utilisation à des fins commerciales ou idéologiques de résultats, même faux, de l'étude, c'est également très improbable. La population concernée par les thérapeutiques utilisées est celle des insuffisants cardiaques au stade terminal, population relativement restreinte suivie dans des centres de référence de manière très standardisée, permettant donc une limitation de ce type de dérive.

2.3.3. Préciser les EI et EIG attendus

Effets indésirables liés à la pathologie :

Les patients se prêtant à la recherche sont porteurs de cardiopathies avancées au stade d'insuffisance cardiaque terminale ne répondant plus aux thérapeutiques habituelles optimales et pour qui un bilan pré greffe cardiaque est débuté. Leur espérance de vie est très largement réduite, à court terme (<1 an classiquement lors de l'inscription sur liste d'attente de transplantation), par rapport à la population générale. Les effets indésirables liés à la pathologie sont :

- la poussée d'insuffisance cardiaque congestive, se traduisant par un œdème aigu du poumon et/ou une défaillance cardiaque droite.
- Un bas débit cardiaque avec hypotension, insuffisance circulatoire périphérique, nécessitant le recours aux thérapeutiques inotropes voire à l'assistance circulatoire.
- La survenue de troubles du rythme ventriculaire sur un myocarde défaillant. Ces troubles du rythme sont traités par des traitements anti-arythmiques (cordarone, bêtabloqueurs) et les patients sont quasi systématiquement équipés d'un défibrillateur automatique implantable à ce stade de leur pathologie.

Ces effets indésirables sont strictement liés à la pathologie sous jacente et la participation à l'étude n'augmente pas le risque de survenue de ces EI.

Effets indésirables liés à l'utilisation du NO

Les effets indésirables liés à l'utilisation du NO ne sont pas nombreux du fait de son absence de passage systémique. (EI décrits en détail au § 8.1.4 et dans l'annexe 2)

Effets indésirables liés aux autres traitements :

Les autres traitements utilisés pour les tests pharmacologiques ont potentiellement des effets indésirables notables mais ils sont utilisés au cours des tests pharmacologiques de manière extrêmement codifiée, par une équipe rompue à cette technique et sous monitoring permanent afin de détecter et traiter au plus tôt la moindre complication. Ces EI sont détaillés dans l'annexe 2.

2.3.4. Balance bénéfices / risques

Du fait de :

- la gravité de la pathologie sous jacente

- de l'enjeu que représente le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire non réversible sur le pronostic du patient (contre indication à la greffe cardiaque)

d' une part

- de l'utilisation déjà courante du NO par de nombreuses équipes,
- de sa bonne tolérance
- de son efficacité

d'autre part,

il apparaît clairement que la balance bénéfice risque est en faveur des bénéfices pour les patients se prêtant à cette recherche.

2.4. Description et justification de la voie d'administration, de la posologie, du schéma d'administration et de la durée de traitement.

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical libre de très faible poids moléculaire, présent en petite quantité (particules par milliard, ppm) dans l'atmosphère. Sa synthèse, à partir de la L-Arginine, est le fait de l'activation des NO synthétases (NOS). Au niveau de la cellule musculaire lisse, il active une guanylate-cyclase soluble intra cytoplasmique. L'augmentation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui en résulte s'accompagne de la relaxation du muscle lisse. Au pôle luminal de la cellule endothéliale, le NO est rapidement fixé par l'hémoglobine, l'oxygène ou d'autres protéines. La compréhension de la voie endogène du NO a abouti à l'utilisation du NO exogène par inhalation comme thérapeutique vasodilatatrice, l'hypothèse sous-jacente étant que le NO inhalé (NO i) agirait comme le NO endogène en provoquant une vasodilatation pulmonaire. Ce concept était rendu d'autant plus attractif par l'inactivation rapide du NO par l'hémoglobine limitant ainsi ses effets à la seule circulation pulmonaire.

L'administration de NO se fera sous la forme d'inhalation de mélange NO-O₂ (10 ppm de NO sous contrôle de l'analyseur Siemens®, FIO₂ de 91%) en ventilation spontanée pendant 15mn.

Le délai d'action du NO est très bref permettant de voir apparaître les effets vasodilatateurs artériels pulmonaires dès les premières minutes d'administration. A l'instar d'autres équipes qui utilisent le NO en première intention sur des durées brèves (15 minutes), l'inhalation du mélange NO-O₂ sera réalisée sur 15 minutes.

La demi-vie du NO est inférieure à 1 minute. Il a été convenu que la période entre les deux parties du test (NO seul et les traitements vasodilatateurs et inotropes) sera de 15 minutes (5 demi-vies = 5 minutes).

2.5. Déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Le promoteur et tout investigateur s'engagent à réaliser cette étude selon les recommandations de la déclaration d'Helsinki et ses révisions, les dispositions de la Directive européenne 2001/20-CE telle que transposée en droit français par les lois 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique et des décrets et arrêtés d'application, et suivre les recommandations des bonnes Pratiques Clinique.

Ils s'engagent à respecter toutes les dispositions législatives et réglementaires dont pourrait relever la recherche.

2.6. Description de la population à étudier.

2.6.1. Description de la population

Les personnes participant au protocole sont des patients candidats à une première greffe cardiaque, porteurs d'une insuffisance cardiaque au stade terminal ne répondant plus à une thérapeutique optimale.

Deux maladies se partagent la quasi-totalité des indications de transplantation cardiaque : les myocardopathies primitives, essentiellement dans leur forme dilatée et les cardiopathies ischémiques ; les autres causes ne représentent pas 10% des cas (cardiopathies valvulaires, congénitales, hypertrophiques et infectieuses : myocardites). L'insuffisance cardiaque congestive rebelle au traitement médical optimal est le motif habituel de demande d'inscription sur liste d'attente pour transplantation. Les candidats potentiels à la greffe cardiaque sont les patients qui ont un haut risque de mortalité dans la prochaine année et une qualité de vie très mauvaise.

La raréfaction actuelle du don d'organes conduit à restreindre les indications au-delà de 65 ans en tenant compte de l'âge physiologique, de la motivation, et de l'absence stricte de contre-indication.

Un bilan très strict et exhaustif (dont le cathétérisme cardiaque droit fait partie) est effectué au stade terminal de cardiopathie atteint, et avant toute inscription sur liste d'attente, afin de rechercher une éventuelle contre-indication à la greffe. Les patients sont donc hospitalisés à plusieurs reprises dans le centre de référence pour effectuer ce bilan à la recherche de contre-indication à la greffe cardiaque d'ordre infectieux et néoplasique essentiellement.

Les patients qui participeront à la recherche sont donc des patients jeunes, porteurs de cardiopathie à un stade avancé réduisant sévèrement leur pronostic vital, et candidats à une première transplantation cardiaque.

2.6.2. Description et nombre de sujet prévus pour l'échantillon :

Le formulaire de consentement pour la participation à l'étude est remis au patient la veille de la procédure par les médecins du service.

Il n'est pas prévu d'inclure de personnes mentionnées aux articles L 1121-5 à L 1121-8 (mineurs, majeurs sous tutelle, femmes enceintes...)

Nombre de sujets à inclure : 50.

2.6.3. Modalités de recrutement

Les patients sont recrutés par les médecins du service de cardiologie lors de leur hospitalisation pour la réalisation du cathétérisme cardiaque droit, selon les critères d'inclusion et de non inclusion du protocole.

Une feuille d'information et un formulaire de consentement sont systématiquement remis la veille de la procédure aux patients incluables dans le protocole, c'est-à-dire

ceux dont la pression pulmonaire systolique en échographie cardiaque est ≥ 35 mm Hg.

Il leur sera clairement spécifié toutefois qu'ils peuvent être sortis prématurément de l'étude en cas de mesure des PAP moyenne < 30 mm Hg ou une pression capillaire < 15 mmHg ou des résistances artérielles pulmonaires < 240 dynes/cm⁻⁵/sec au début du cathétérisme cardiaque.

2.7. Références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche.

1. **Kirklin JK, Naftel DC, McGiffin DC, McVay RF, Blackstone EH, Karp RB.** Analysis of morbid events and risk factors for death after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(5):917-24.
2. **Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, et al.** Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J.* 1993;126(4):896-904.
3. **Berger R, Stanek B, Frey B, et al.** B-type natriuretic peptides (BNP and PRO-BNP) predict longterm survival in patients with advanced heart failure treated with atenolol. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(2):251.

4. **Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D.** Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med.* 1991;114(6):464-9.

5. **Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M.** Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 1998;135(5 Pt 1):825-32.

6. **Givertz MM, Hare JM, Loh E, Gauthier DF, Colucci WS.** Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a Rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(7):1775-80.

7. **Pamboukian SV, Carere RG, Webb JG, et al.** The use of milrinone in pre-transplant assessment of patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(4):367-71.

8. **Murali S, Uretsky BF, Reddy PS, Tokarczyk TR, Betschart AR.** Reversibility of pulmonary hypertension in congestive heart failure patients evaluated for cardiac transplantation: comparative effects of various pharmacologic agents. *Am Heart J.* 1991;122(5):1375-81.

9. **Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O, et al.** Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13(3):366-75.

10. **Adatia I, Perry S, Landzberg M, Moore P, Thompson JE, Wessel DL.** Inhaled nitric oxide and hemodynamic evaluation of patients with pulmonary hypertension before transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(7):1656-64.

11. **Atz AM, Adatia I, Lock JE, Wessel DL.** Combined effects of nitric oxide and oxygen during acute pulmonary vasodilator testing. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):813-9.

12. **Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, et al.** Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation.* 2001;103(4):544-8.

13. **Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Nathorst-Westfelt U, Bergh CH, Ricksten SE.** Comparison of inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Chest.* 1998;114(3):780-6.

14. **McLeod KA, Gerlis LM, Williams GJ.** Morphology of the elastic pulmonary arteries in pulmonary hypertension: a quantitative study. *Cardiol Young.* 1999;9(4):364-70.

15. **Pandian NG, Weintraub A, Kreis A, Schwartz SL, Konstam MA, Salem DN.** Intracardiac, intravascular, two-dimensional, high-frequency ultrasound imaging of pulmonary artery and its branches in humans and animals. *Circulation*. 1990;81(6):2007-12.
16. **Ishii M, Kato H, Kawano T, et al.** Evaluation of pulmonary artery histopathologic findings in congenital heart disease: an in vitro study using intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(1):272-6.
17. **Day RW, Tani LY.** Pulmonary intravascular ultrasound in infants and children with congenital heart disease. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997;41(4):395-8.
18. **Stahr P, Rupprecht HJ, Voigtlander T, et al.** Comparison of normal and diseased pulmonary artery morphology by intravascular ultrasound and histological examination. *Int J Card Imaging*. 1999;15(3):221-31.
19. **Borges AC, Wensel R, Opitz C, Bauer U, Baumann G, Kleber FX.** Relationship between haemodynamics and morphology in pulmonary hypertension. A quantitative intravascular ultrasound study. *Eur Heart J*. 1997;18(12):1988-94.
20. **Ivy DD, Neish SR, Knudson OA, et al.** Intravascular ultrasonic characteristics and vasoreactivity of the pulmonary vasculature in children with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1998;81(6):740-8.

21. **Porter TR, Taylor DO, Cygan A, et al.** Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(5):1418-24.

22. **Porter TR, Taylor DO, Fields J, et al.** Direct in vivo evaluation of pulmonary arterial pathology in chronic congestive heart failure with catheter-based intravascular ultrasound imaging. *Am J Cardiol.* 1993;71(8):754-7.

23. **Scott PJ, Essop AR, al-Ashab W, Deaner A, Parsons J, Williams G.** Imaging of pulmonary vascular disease by intravascular ultrasound. *Int J Card Imaging.* 1993;9(3):179-84.

24. **Bressollette E, Dupuis J, Bonan R, Doucet S, Cernacek P, Tardif JC.** Intravascular ultrasound assessment of pulmonary vascular disease in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2001;120(3):809-15.

25. **Gorge G, Ge J, Haude M, Baumgart D, Buck T, Erbel R.** Initial experience with a steerable intravascular ultrasound catheter in the aorta and pulmonary artery. *Am J Card Imaging.* 1995;9(3):180-4.

26. **Driss AB, Devaux C, Henrion D, et al.** Hemodynamic stresses induce endothelial dysfunction and remodeling of pulmonary artery in experimental compensated heart failure. *Circulation.* 2000;101(23):2764-70.

27. **Dupuis J, Goresky CA, Stewart DJ.** Pulmonary removal and production of endothelin in the anesthetized dog. *J Appl Physiol.* 1994;76(2):694-700.

28. **Dupuis J, Goresky CA, Fournier A.** Pulmonary clearance of circulating endothelin-1 in dogs in vivo: exclusive role of ETB receptors. *J Appl Physiol.* 1996;81(4):1510-5.

29. **Dupuis J, Cernacek P, Tardif JC, et al.** Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 1998;135(4):614-20.

30. **Moraes DL, Colucci WS, Givertz M.** Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure. The role of the endothelium in physiopathology and management. *Circulation.* 2000;102:1718-23.

31. **Porter TR, Mohanty PK, Pandian NG.** Intravascular ultrasound imaging of pulmonary arteries. Methodology, clinical applications, and future potential. *Chest.* 1994;106(5):1551-7.

32. **Haissaguerre M, Saoudi N.** Role of catheter ablation for supraventricular tachyarrhythmias, with emphasis on atrial flutter and atrial tachycardia. *Curr Opin Cardiol.* 1994;9(1):40-52.

33. **Baud F.,** Toxicologie du monoxyde d'azote. *Réanim Urgences* (1996), pp. 51s–58s.

34. Recommandations de la Société Française de cardiologie pour l'inscription d'adultes hors urgence sur une liste d'attente en vue d'une transplantation cardiaque. *Arch Mal Cœur et Vaiss.* 1997; 90: 1437-1442
35. **Stibon M, Humbert M, Simonneau G.** Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1998; 12: 265-270
36. **Vallerie V, McLaughlin, McGoon.** Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006; 114:1417-1431
37. **Balzer D, Kort H, Waldman J.** Inhaled nitric oxide as a preoperative test (INOP Test1) The INOP Test study group. *Circulation.* 2002; 106 (suppl I)
38. **Sblotzki A, Hentschel T, Czeslick E.** Hemodynamic effects of inhaled aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *European journal of cardiothoracic surgery.* 2002; 22: 746-52
39. **Zaklicznski M, Zebik T., Zembala M.** Usefulness of pulmonary hypertension reversibility test with sodium nitroprusside in stratification of early death risk after orthotopic heart transplantation. *Transplantation proceedings* 2005; 37, 1346-1348

40. **Fojon S, Fernandez-Gonzalez C, Juffé A.** Inhaled nitric oxide through a non invasive ventilation device to assess reversibility of pulmonary hypertension in selecting recipients for heart transplant. *Transplantation proceedings* 2005; 37, 4028-4030
41. **Montani, Jais, Humbert.** Hypertension artérielle pulmonaire. *Rev Mal Respir* . 2005 ; 22 : 651-66
42. **Klotz, Wenzelburger, Sceld,** Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: to transplant or not to transplant? *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 1770-3
43. **Mahajan, Shabanie, Shoper.** Inhaled nitric oxide in the preoperative evaluation of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Journal of Cardiothoracic and vascular anesthesia*, 2007; 21:51-56

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE :

3.1. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est de montrer chez les patients candidats à la greffe cardiaque qu'une HTAP estimée non réversible sous NO seul peut être significativement diminuée par les épreuves pharmacologiques inotropes et vasodilatatrices. Une baisse de 25% des résistances artérielles pulmonaires (RAP) est le seuil retenu pour parler d'HTAP réversible.

3.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- d'évaluer la durée des épreuves pharmacologiques inotropes et vasodilatatrices pour obtenir une diminution de 25% des résistances artérielles pulmonaires.
- d'évaluer les doses des traitements inotropes et vasodilatateurs nécessaires à l'obtention de cette baisse de 25% des RAP.

3.3. Objectif des études ancillaires si applicables

Non applicable

4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE :

4.1. Enoncé précis du critère d'évaluation principal et, le cas échéant, des critères d'évaluation secondaires.

4.1.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est le nombre de patients dont les RAP obtenues sous NO seul diminuent d'au moins 25% après les épreuves inotropes et vasodilatatrices.

Le seuil de 25 % de patients dont l'HTAP n'est pas corrigée par le NO mais par les épreuves inotropes et vasodilatatrices a été retenu comme cliniquement pertinent.

4.1.2. Critères de jugement secondaires

- La durée entre le début des épreuves pharmacologiques et la mesure de la RAP seuil est le critère de jugement secondaire pour l'évaluation de la durée nécessaire à l'obtention d'une baisse des RAP d'au moins 25%.
- La dose cumulée de chaque traitement vasodilatateur et inotrope nécessaire à l'obtention d'une baisse des RAP d'au moins 25% est le deuxième critère de jugement principal de cette étude.

4.2. Description de la méthodologie de la recherche, accompagnée de sa présentation schématique précisant notamment les visites et les examens prévus.

4.2.1. Plan expérimental

Il s'agit d'une étude :

- monocentrique,
- ouverte
- prospective,

4.2.2. Déroulement de l'étude

La veille de l'examen

1. Explication au patient du protocole par le médecin référent et signature du document d'information.
2. Echographie cardiaque trans-thoracique avec mesure de la pression pulmonaire systolique.

Le jour de l'examen

1. Examen cardio-vasculaire complet à la recherche de contre-indication. Bilan para-clinique comprenant des examens biologiques ; ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie, numération formule sanguine, taux de prothrombine, TCA, NT pro BNP
2. Transfert du patient en salle de technique (N° HD57), rez-de-chaussée haut, hôpital Laennec. Ponction de la veine jugulaire interne droite après anesthésie locale par Xylocaïne® sous cutanée, introduction du désilet de 6F.
3. Mise en place de la sonde de Swan-Ganz sous scopie et monitoring ECG permanent.
4. Après 15 minutes de repos sonde en place, mesure des pressions pulmonaires (PAPs, PAPd, PAPm, Pcap, PVC), du débit cardiaque, à l'état basal grâce au moniteur « VIRIDIA 26 CT », Hewlet Packard et mesure des pressions systémiques au Dynamap© (PAS, PAD, PAM).

5. Sortie de l'étude des patients dont la PAP moyenne à l'état basal est < 30 mm Hg
6. Inhalation sous monitoring permanent de la pression capillaire du mélange vasodilatateur NO-O₂ pendant 15mn.
7. Recueil des paramètres hémodynamiques en phase de vasodilatation : pressions pulmonaires, débit cardiaque, pression artérielle systémique au Dynamap
8. Sevrage en NO sous contrôle des pressions pulmonaires.
9. Attente du délai de 15 minutes permettant un wash out complet du NO
10. Début des épreuves pharmacologiques de réversibilité : traitements diurétiques, vasodilatateurs et inotropes :
 - Oxygénothérapie par voie nasale systématique
 - Furosémide intraveineux : 1 injection de 40 à 250 mg IV (80 mg IV en moyenne) dose adaptée selon la clairance de la créatinine
 - Isoborbide dinitrate (1 à 5 mg /h, en moyenne 2 mg/h) à la seringue électrique si la pression veineuse centrale est ≥ 20mmHg, pendant 1 à 36H
 - Enoximone 0.5 mg/h sur 20minutes puis 1.25 à 2.5µg/kg/minute, pendant 1 à 36H, pour obtenir des RVS entre 800 et 1200 dynes/cm⁵/sec
 - Dobutamine si l'index cardiaque est <2.5 l/min/m² ou en l'absence de réponse à ce stade : 5 à 15 µg/kg/mn, pendant 1 à 36H
 - NO inhalé si la pression artérielle pulmonaire moyenne reste > 30 mm Hg.
11. Recueil des paramètres hémodynamiques (pressions pulmonaires, débit cardiaque, pression artérielle systémique au Dynamap©) toutes les heures jusqu'à la valeur estimée la plus basse possible.
12. Transfert du patient en salle de surveillance hémodynamique située en unité de soins intensifs de cardiologie (chambre 83, UMTR, Hôpital Laennec), et mise au repos du patient pendant une heure puis poursuite d'un monitoring permanent cardio-vasculaire : pressions artérielles systémiques et pulmonaires, scope, saturation en oxygène.
13. Retrait du désilet, compression manuelle jusqu'à obtention de l'hémostase, puis réalisation d'un pansement.
14. Remontée du patient en chambre.

La participation au protocole ne modifie pas significativement la durée de cet examen (30 minutes) qui est systématiquement programmé dans le cadre des soins.

Actions	J-1 (Visite d'inclusion)	J0 (début du cathétérisme cardiaque droit)	Ou J1 (selon les valeurs obtenues)	Ou J2 (selon les valeurs obtenues)	Ou J3 (selon les valeurs obtenues)
Consentement éclairé	X				
Antécédents	X				
Examen clinique	X				
Echographie cardiaque avec mesure des PAPs	X				
Examens biologiques : ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie, numération formule sanguine, taux de prothrombine, TCA, NT pro BNP	X				
CATHETERISME CARDIAQUE DROIT Mesure des pressions pulmonaires, du débit cardiaque, <u>à l'état basal</u> soit 15 minutes après mise en place d'une sonde de Swan-Ganz		X			
- <u>Inhalation du mélange vasodilatateur NO-O₂ pendant 15mn</u>		X			
- <u>Recueil des paramètres hémodynamiques</u> en phase de vasodilatation : pressions pulmonaires, débit cardiaque, pression artérielle systémique		X			
- Après sevrage en NO et Version 5 du 16/01/2009 attente d'un délai de 15 minutes, épreuves pharmacologiques de		X		Page 80 sur 206	

4.3. Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais incluant notamment :

4.3.1. Le tirage au sort :

Non prévu.

4.3.2. Les méthodes de mise en insu.

Non prévues.

4.4. Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de l'essai, y compris le suivi, le cas échéant.

La participation des patients à l'étude dure le temps de la réalisation du cathétérisme cardiaque droit, soit en cas d'HTAP et d'épreuves pharmacologiques, de 2 à 36 heures (en moyenne 6 heures), de toute façon moins de 36 heures.

La sortie d'étude sera faite à H36 par rapport au début du cathétérisme cardiaque droit. Les événements indésirables seront surveillés quotidiennement.

La réalisation du test au NO en première intention prolonge le test d'environ 30 minutes : 15 minutes d'inhalation du mélange NO-O₂, puis 15 minutes de wash out avant de débuter les épreuves pharmacologiques de réversibilité.

Le détail de la chronologie du test est décrit paragraphe 4.2.2

Une surveillance clinique et hémodynamique invasive est effectuée de manière continue et permettra de détecter et de traiter sans retard toute éventuelle complication.

La participation des patients est restreinte à la durée de l'examen. Il n'est donc pas prévu de suivi spécifique pour le protocole. Les patients sont néanmoins suivis de manière extrêmement rigoureuse dans le cadre de leur bilan pré transplantation.

4.5. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire :

4.5.1. Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche :

- Un patient sera prématurément sorti de l'étude de manière définitive en cas de :
 - retrait de consentement
 - non respect du protocole de l'étude (chronologie et/ ou doses des traitements utilisés)
 - complication secondaire à l'inhalation de NO (OAP essentiellement)

Si un patient est sorti d'étude, les données le concernant ne seront plus recueillies et les données déjà récupérées seront exploitées seulement pour la pharmacovigilance.

En cas de non respect des doses ou de la chronologie d'administration des traitements pour des raisons médicales, le patient sera sorti de manière définitive de l'étude, après en avoir informé l'investigateur principal mais la prise en charge médicale sera laissée à l'appréciation du médecin réalisant le cathétérisme cardiaque.

Un certain nombre de patients hospitalisés pour la réalisation du cathétérisme cardiaque droit n'ont pas d'hypertension artérielle pulmonaire et ne seront donc pas concernés par le protocole bien qu'ayant été inclus initialement. Comme la valeur exacte des PAPs, de la pression capillaire et des RAP n'est obtenue qu'une fois le cathétérisme cardiaque débuté, il est convenu que les patients qui ont une PAP moyenne < 30 mm Hg ou une pression capillaire < 15 mm Hg ou des résistances artérielles pulmonaires < 240 dynes/cm⁻⁵/sec à l'état basal, en début d'examen, seront sortis de l'étude de manière prématurée.

Afin de limiter le nombre de ces patients (inclus puis sortis prématurément), une première sélection de patients sera effectuée sur les données de l'échographie cardiaque, réalisée en général la veille du cathétérisme (ou sur les données d'une échographie datant de moins d'un mois). En effet, il est possible d'avoir une estimation des chiffres de pressions pulmonaires par l'échographie cardiaque. Ainsi une PAP systolique < 35mmHg en échographie est un critère de non inclusion des personnes à l'étude.

A noter que, volontairement, c'est sur la pression artérielle pulmonaire systolique et non moyenne en échographie que le critère de non inclusion est formulé. En effet, la PAP systolique est recueillie de manière beaucoup plus aisée et courante en échographie que la PAP moyenne. De même, le seuil retenu en échographie est volontairement plus bas afin de ne pas méconnaître des patients.

4.5.2. Critères d'arrêt définitif ou temporaire d'une partie ou de la totalité de la recherche.

- L'arrêt définitif de la recherche correspond au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche.
- Il n'est pas prévu d'arrêt prématuré de la recherche : en effet, le principe de l'étude est de comptabiliser le nombre de patients ayant atteint la valeur cible de résistances vasculaires pulmonaires (baisse de 25% des RAP) sous NO seul et ceux ayant atteint cette cible après les épreuves pharmacologiques standard.

La tolérance du NO est connue comme bonne et la surveillance de ce type de patients est de toute façon extrêmement rigoureuse lors du cathétérisme cardiaque droit. Les doses utilisées sont celles reconnues comme efficaces et bien tolérées par de nombreuses autres équipes. Si un patient tolère mal l'administration de NO (sous la forme d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque, monitorée par la pression capillaire et les symptômes cliniques), il sera sorti prématurément de l'étude à titre personnel, mais la totalité de la recherche n'a pas de raison d'être arrêtée de manière prématurée puisque le traitement testé (NO inhalé) a déjà été testé sur le plan de la tolérance et de l'efficacité. Dans ce travail, c'est la chronologie par rapport aux autres traitements qui est évaluée.

4.6. Dispositions mises en œuvre en vue du maintien de l'insu et procédures de levée de l'insu, le cas échéant.

Il n'est pas prévu de mise en insu pour cette étude.

4.7. Identification de toutes les données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données source.

Les valeurs des pressions mesurées au cathétérisme sont imprimées en temps réel à partir du moniteur de surveillance, à l'état basal et à chaque palier, puis saisies manuellement dans le cahier de recueil de données (CRF) individuel à chaque patient :

- Pressions dans l'OD, l'AP, et capillaire bloquée.

- Mesure de la pression artérielle systémique au Dynamap© (PAS, PAD, PAM).
- Calcul du débit cardiaque instantané par la sonde de Swan-Ganz à débit continu.
- Calcul des résistances vasculaires pulmonaires et systémiques
($RAP = (PAPm - P_{cap})/DC$ et $RVS = (PAM - PVC)/DC$) et du gradient transpulmonaire ($PAPm - P_{cap}$)

Par ailleurs seront relevés :

- l'heure de début et de fin du test au NO seul
- l'heure de début et de fin des épreuves pharmacologiques réalisées dans un second temps
- les doses utilisées pour chaque thérapeutique utilisée
- les éventuels effets indésirables survenus au cours du cathétérisme cardiaque droit

Seront également spécifiés :

- le type de cardiopathie du patient
- l'ancienneté des symptômes
- la classe NYHA
- le taux de NT pro BNP (prélevé la veille du cathétérisme cardiaque lors du bilan sanguin systématique pré procédure)
- le traitement habituel (DCI, posologies)

5. SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE :

5.1. Critères de pré-inclusion

Sont pré incluables dans l'étude tous les patients devant bénéficier d'un cathétérisme cardiaque droit.

Il s'agit dans la plupart des cas de patients candidats à une greffe cardiaque, porteurs d'une insuffisance cardiaque au stade terminal ne répondant plus à une thérapeutique optimale.

5.2. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.

Sont incluables dans l'étude les patients présentant les caractéristiques suivantes :

- Âge ≥ 18 ans et ≤ 65 ans
- Patient candidat à une première greffe
- Consentement éclairé signé du patient
- Patient n'ayant pas de cardiopathie restrictive
- Affiliation à un régime de Sécurité Sociale ou CMU

5.3. Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.

Ne seront pas incluses les personnes ayant les caractéristiques suivantes :

- Âge < 18 ans ou > 66 ans
- Refus du patient de participer à l'étude
- Greffé cardiaque au moment de l'inclusion
- Cardiopathies restrictives
- Échec de ponction de la veine jugulaire ou sous clavière
- Candidat à une greffe combinée cœur-poumon

- Pathologie infectieuse non contrôlée
- Déficit connu en G6PD
- Anomalies héréditaires de l'hémoglobine connues
- Syndrome hémorragique en particulier hémorragie cérébro-méningée
- PAPsystolique < 35 mm Hg sur une évaluation écho cardiographique datant de moins de 1 mois
- Anomalies biologiques contre-indiquant l'utilisation des traitements utilisés lors des épreuves pharmacologiques (furosémide, dobutamine, enoximone, isoborbide dinitrate), à savoir :
 - Hyponatrémie sévère
 - Hypokaliémie sévère
 - Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle
 - Obstacle sur les voies urinaires
 - Allaitement
 - Déshydratation ou hypovolémie
 - Hypersensibilité aux dérivés nitrés, à la dobutamine, à l'enoximone ou l'un de ses constituants
 - Tachycardies supra ventriculaires
 - Anévrisme ventriculaire
 - Hypotension artérielle
 - Hypertension intracrânienne
- Anomalies biologiques contre-indiquant la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit par voie jugulaire ou sous-clavière :
 - INR > 3
 - Thrombopénie < 150 000/mm³

Activité anti-Xa > 1 UI/ml

- Patient sous traitement bêta-bloquant

5.4. Procédure d'arrêt prématuré de traitement correspondant à l'arrêt du traitement par le médicament expérimental, et procédure d'exclusion de la recherche correspondant à l'arrêt du traitement et du suivi de la personne dans le cadre de la recherche :

5.4.1. Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement ou d'exclusion d'une personne de la recherche :

- L'administration de NO est ponctuelle sur une durée de 15 minutes.

Ce traitement pourrait être interrompu de manière prématurée en cas de mauvaise tolérance se manifestant essentiellement sous la forme d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque (cyanose, aggravation de la dyspnée).

Dans ce cas (désaturation, signes clinique d'insuffisance ventriculaire gauche) l'inhalation de NO sera interrompue et le traitement de l'OAP entrepris : oxygénothérapie, traitement diurétique et inotrope si besoin. Le monitoring de la pression capillaire permettra de dépister précocement cette aggravation.

Il faut mentionner que ce type de complication reste très rare dans l'expérience de l'Institut du Thorax et que l'expérience de l'équipe à la prise en charge de ce type de patients permet de dépister et traiter au plus tôt ces éventuelles complications.

La personne se prêtant à la recherche et chez qui le traitement par NO doit être interrompu de manière prématurée sera exclue du protocole.

- Concernant les traitements utilisés lors des épreuves pharmacologiques, la recherche pourra être arrêtée prématurément en cas de :
 - trouble du rythme ventriculaire grave sous dobutamine
 - hypotension artérielle sévère
 - céphalées non contrôlées par les antalgiques usuels après administration d'énoximone
- Une autre situation peut amener l'investigateur à sortir prématurément une personne de l'étude : en cas de constat de pressions pulmonaires basses au début du cathétérisme cardiaque. En effet, dans ce cas précis il n'y a pas lieu de réaliser des épreuves de réversibilité et le patient ne peut logiquement pas participer à l'étude.

Pour des raisons pratiques et afin de limiter le nombre de ces patients inclus puis sortis prématurément, un premier « screening » de patients est réalisé sur les données d'une échographie cardiaque récente. Les patients dont les valeurs de pressions pulmonaires systoliques sont basses en ETT (<35 mm Hg) ne seront d'emblée pas inclus (critère de non inclusion). Tous les autres seront inclus la veille de la procédure.

En début de cathétérisme, après 30 minutes de repos, (mesure des pressions pulmonaires et résistances à l'état « basal ») si la pression pulmonaire moyenne est ≥ 30 mmHg, la pression capillaire > 15 mm Hg et les résistances vasculaires pulmonaires > 240 dynes/cm⁻⁵/sec le patient peut continuer l'étude mais si ces 3 critères ne sont pas remplis, le patient sera sorti prématurément de l'étude.

A noter que, volontairement, c'est sur la pression artérielle pulmonaire systolique et non moyenne en échographie que le critère de non inclusion est formulé. En effet, la PAP systolique est recueillie de manière beaucoup plus aisée et courante en échographie que la PAP moyenne. De même, le seuil retenu en échographie est volontairement plus bas afin de ne pas méconnaître des patients susceptibles de participer à la recherche.

5.4.2. Modalités et calendrier de recueil pour ces données :

En cas de sortie prématurée de patient du protocole, les données antérieures à la sortie de l'étude ainsi que celles motivant l'arrêt de la recherche pour la personne sont consignées dans le cahier de recueil de données, aux pages spécifiques dédiées à ce type d'information. L'étude ne durant que le temps du cathétérisme, aucun calendrier spécifique n'est prévu pour des données supplémentaires.

5.4.3. Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant :

Les personnes incluses mais sorties prématurément du protocole sont comptabilisées et sont remplacées automatiquement : les inclusions se poursuivront jusqu'à l'obtention du nombre suffisant de sujets participant à l'intégralité de l'étude.

5.4.4. Modalités de suivi de ces personnes

Les patients sortis prématurément de l'étude sont suivis de manière tout à fait habituelle et rapprochée dans le cadre du suivi de leur pathologie ; l'exclusion du protocole ne modifie en rien leur suivi cardiologique.

6. TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE :

6.1. Description du ou des traitements nécessaires à la réalisation de la recherche et modalités d'administration.

6.1.1. Médicament(s) expérimental / comparateur

6.1.1.1. Identification des traitements :

Au cours de cette étude, nous allons étudier spécifiquement le monoxyde d'azote, gaz vasodilatateur pulmonaire, qui est actuellement utilisé à l'Institut du Thorax en inhalation et en association aux autres thérapeutiques vasodilatatrices et inotropes dans les tests de réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les candidats à la greffe cardiaque.

Le NO sera utilisé seul dans un premier temps afin de juger de son efficacité sur la baisse des pressions pulmonaires. Le NO est inhalé sous la forme d'un mélange NO-O₂ (10 ppm de NO sous contrôle de l'analyseur Siemens, FiO₂ 91%) en ventilation spontanée pendant 15 minutes.

Dénomination : Kinox® 450

Monoxyde d'azote médical air liquide santé 450ppm mole/mole, gaz pour inhalation, en bouteille.

Composition qualitative et quantitative

Monoxyde d'azote : 0.045 moles

Azote : q.s. 100 moles

Forme pharmaceutique

Gaz pour inhalation

Classe pharmaco thérapeutique

Vasodilatateur artériel pulmonaire

Présentation et numéro d'identification administrative

589 055-3 : Bouteille de 20L en acier, munie d'un robinet en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique.

Nom et adresse de l'exploitant

Air Liquide Santé développement

10 rue Cognac Jay

75007 Paris

Traçabilité des obus de NO

Lors de chaque test de réversibilité, une fiche de prescription et de suivi du monoxyde d'azote médical est remplie en trois exemplaires et comporte l'étiquette de lot, le nom du prescripteur, la date de l'examen, l'indication et les initiales du patient ; un exemplaire est envoyé au département de pharmacovigilance de l'Air Liquide Santé International, un autre est conservé par la pharmacie de l'Hôpital, et le troisième est conservé dans le dossier du patient.

- L'efficacité du NO sur la baisse des pressions pulmonaires sera comparée à la méthode de référence à l'institut du Thorax, soit une association de traitements diurétiques, inotropes et vasodilatateurs :

- furosémide (lasilix®), diurétique de l'anse.

Ampoules injectables en intra veineuse: (20mg/2ml ou 250 mg/25ml)

Excipients : D-mannitol, hydroxyde de sodium qsp pH 9, eau ppi.

L'administration de furosémide se fait en intraveineux lent non dilué en cas d'injection ponctuelle.

En cas d'utilisation de fortes doses (notamment en cas d'insuffisance rénale), une perfusion intraveineuse continue peut être utilisée.

- dobutamine (dobutrex®) inotrope positif

Solution injectable pour perfusion à 250 mg/20 ml : Flacons de 20 ml,

Excipients : acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium qsp pH 4, eau ppi. Conservateur : métabisulfite de sodium (exprimé en anhydride sulfureux : 3 mg/flacon).

L'administration de la dobutamine doit toujours se faire en perfusion intraveineuse continue à l'aide d'une seringue électrique, pour assurer une administration stable et régulière du médicament. Avant la perfusion, la dobutamine doit être diluée dans une solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %, afin d'obtenir un volume final d'au moins 50 ml.

Le rythme de perfusion permettant d'obtenir une augmentation significative du débit cardiaque est de l'ordre de 2,5 à 20 µg par kg de poids corporel et par minute.

- isoborbide dinitrate (risordan®) vasodilatateur

Solution injectable (IV, intracoronaire) à 10 mg/10 ml : Ampoules de 10 ml, boîte de 50.

Excipients : D-mannitol, acide acétique, glycine, acétate de sodium, eau pour préparations injectables.

L'isoborbide dinitrate est utilisé pur, en perfusion intraveineuse continue.

- Enoximone (perfane®), inhibiteur des phosphodiéstrases

Solution injectable par ampoule : 100 mg

Excipients : sodium hydroxyde, éthanol à 95 %, propylèneglycol, eau ppi.

L'usage du perfane® est strictement intraveineux.

Il doit être dilué dans une solution à 0,9 % de chlorure de sodium ou dans de l'eau pour préparation injectable et s'administre par voie veineuse, en injections ponctuelles (IVL) ou en perfusion continue.

6.1.1.2. Administration

- Le monoxyde d'azote est administré en inhalation, en association à l'oxygène:
La dose inhalée est de 10 ppm sur 15 minutes via un masque facial raccordé spécifiquement à la bouteille de monoxyde d'azote.

- Secondairement, les épreuves pharmacologiques diurétiques, inotropes et vasodilatatrices sont entreprises :
En cas de pressions de remplissage élevées (pression veineuse centrale), les diurétiques de l'anse sont préparés par l'infirmière dédiée à la réalisation du cathétérisme et la dose injectée par la voie veineuse centrale ou une voie d'abord périphérique est laissée à l'appréciation de l'équipe réalisant l'examen : essentiellement en fonction des chiffres de pression veineuse centrale, et de la fonction rénale (1 injection de 40 à 250 mg de furosémide, 80 mg en moyenne)

Les vasodilatateurs IV (isoborbide dinitrate ou risordan®) ont également pour but de faire diminuer la précharge ventriculaire en cas de PVC élevée. Le risordan® est administré généralement de

manière concomitante aux diurétiques, et de la même manière, est préparé juste avant l'injection par l'infirmière en salle de cathétérisme cardiaque.

La posologie initiale est en générale de 1 à 5 mg/h (pendant 1 à 36H) ; si la tension artérielle systolique est inférieure à 110 mm Hg, on commence de 1 à 3 mg/h. La posologie sera ensuite adaptée progressivement par paliers de 1 mg/h, en fonction de l'évolution clinique et hémodynamique (surveillance tensionnelle étroite). Le principal effet indésirable de l'isoborbide dinitrate est en effet la survenue d'hypotension artérielle systémique qu'il fait systématiquement rechercher juste après le début de la perfusion et tout au long du traitement.

La dobutamine (dobutrex®) est un tonicardiaque, dont le principal effet est l'augmentation du débit cardiaque ; Son administration en perfusion veineuse continue suivra les traitements précédents en fonction des paramètres hémodynamiques (index cardiaque $< 2.5 \text{ l/min /m}^2$) . La posologie est de 5 à 15 µg/kg/min, pendant 1 à 36H. Une surveillance rapprochée du rythme cardiaque est nécessaire au début du traitement et à chaque changement de dose, pour détecter la survenue éventuelle de troubles du rythme ventriculaires.

L'enoximone (perfane®) est un inhibiteur des phosphodiésterases qui participe également à l'augmentation du débit cardiaque.

Il est en général utilisé en cas d'échappement au traitement par dobutamine. Il s'administre par voie veineuse continue. Le traitement peut être mis en route à la dose de 0,5 mg/kg administrée à une vitesse n'excédant pas 12,5 mg/min pendant une demi-heure. Le maintien de la réponse hémodynamique peut être obtenu par une injection répétée de solution diluée de Perfane® (4 à 8 fois par 24 heures). Le traitement peut également être maintenu à l'aide d'une perfusion continue, à la dose de 1.25 à 2.5 µg/kg/min sur une durée pouvant aller jusqu'à 36 heures. Comme pour la

dobutamine, une surveillance rapprochée du rythme cardiaque est nécessaire au début du traitement et à chaque changement de dose, pour détecter la survenue éventuelle de troubles du rythme ventriculaires.

6.1.1.3. Adaptation de la posologie

- Concernant le monoxyde d'azote :

En cas d'œdème aigu de poumon (désaturation < 90%, signes cliniques d'insuffisance ventriculaire gauche) ou d'élévation anormale de la pression capillaire monitorée de façon continue, le traitement sera automatiquement interrompu.

- Concernant les diurétiques de l'anse (furosémide)

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques de l'anse. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) est systématiquement prévenu chez les patients chez qui les épreuves pharmacologiques sont réalisées. L'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme. Dans tous les cas, des contrôles fréquents de la kaliémie sont réalisés et un support potassique peut être administré, permettant de ne pas modifier les doses de diurétiques à injecter.

La dose de furosémide doit être adaptée à la fonction rénale : une clairance de la créatinine < 30ml/min nécessite l'emploi de fortes doses de diurétiques pour obtenir une réponse en terme de diurèse.

Glycémie : l'effet hyperglycémiant est modeste et ne nécessite pas d'adaptation de la dose du traitement diurétique. Néanmoins, chez le diabétique, le contrôle de la glycémie doit être systématique.

- Concernant la dobutamine :

L'adaptation de la posologie de la perfusion de dobutamine se fait en fonction du poids du malade, des paramètres hémodynamiques et de la tolérance à ce traitement (survenue d'extrasystoles ventriculaires, accélération de la fréquence cardiaque)

Il n'y a pas d'adaptation des doses nécessaire selon la fonction rénale ou hépatique

- Concernant l'isoborbide dinitrate (risordan®)

L'adaptation des doses de Risordan® se fait essentiellement en fonction de la réponse clinique (diminution de la PVC et de la Pcap) et de la tolérance.

Les principaux effets indésirables menant à une adaptation de la posologie sont :

- l'hypotension artérielle surtout rapportée chez le sujet âgé. Ces hypotensions peuvent être associées à une tachycardie réflexe et s'accompagner de sensations vertigineuses. Il convient dans ce cas de diminuer le débit de perfusion voire d'interrompre le traitement de manière temporaire afin que cette hypotension se corrige (jusqu'à 2 heures de délai).
- Céphalées dose-dépendantes, fréquentes en début de traitement et le plus souvent transitoires. Elles répondent en général bien à un traitement par paracétamol mais peuvent parfois nécessiter une diminution des doses d'isoborbide dinitrate.

- Concernant l'enoximone (perfane®)

Les effets indésirables potentiels de l'énoximone sont la survenue de troubles du rythme ventriculaires, d'hypotension artérielle systémique, ou de céphalées.

Ces effets indésirables peuvent justifier la diminution des doses de traitement administré voire une interruption.

6.1.2. Autres médicaments du protocole

6.1.2.1. Identification des traitements :

Il n'y a pas d'autre traitement utilisé dans ce protocole.

6.1.2.2. Administration

Non applicable.

6.1.2.3. Adaptation de la posologie

Non applicable.

6.2. Médicaments et traitements autorisés et interdits dans le cadre du protocole, y compris les médicaments de secours.

6.2.1. Traitements autorisés

Dans le cadre du protocole sont autorisés :

- tous les traitements à visée cardiovasculaire, si ceux-ci sont estimés nécessaires à la prise en charge du patient.
- le paracétamol, notamment pour la prise en charge de céphalées provoquées par l'isoborbide dinitrate.
- Le potassium per os (Diffu-K® ou Kaléorid®) ou par voie veineuse (ampoules de 10mg dans 10 ml), pour corriger l'hypokaliémie induite par le furosémide.
- Le métoclopramide (primpéran®) en cas de nausées et/ ou vomissements.

6.2.2. Traitements non autorisés

Les traitements bétabloquants ne sont pas autorisés au cours de cette recherche. En effet, il y a un effet antagoniste entre les béta bloquants et la dobutamine, éventuellement utilisée au cours des épreuves pharmacologiques.

6.2.3. Traitement d'urgence

Au cours de la recherche qui est menée pendant une procédure de cathétérisme cardiaque droit, plusieurs types d'urgences peuvent survenir et nécessiter l'administration de thérapeutiques spécifiques :

- L'œdème aigu pulmonaire (OAP):

En cas d'OAP notamment lors de l'inhalation de NO, le NO sera immédiatement interrompu et le traitement conventionnel de l'OAP entrepris.

Il comprend des traitements qui sont utilisés dans le cadre du protocole, à savoir : le furosémide et la dobutamine si besoin. Si la pression artérielle systémique le permet, l'emploi de l'isoborbide dinitrate peut être utile.

- La survenue de troubles du rythme supra ventriculaires (fibrillation auriculaire, flutter). En général, ces troubles du rythme ne sont pas soutenus et ne nécessitent pas de traitement mais en cas de mauvaise tolérance, un traitement par amiodarone (cordarone®) IVSE peut être débuté. (600 mg sur 30 minutes puis 600 mg sur 24 h) pour tenter une cardioversion médicamenteuse. Il convient d'avoir vérifié l'absence d'hypokaliémie qui favorise la survenue de ces troubles du rythme supra ventriculaire et l'apparition de torsade de pointe, notamment en cas de traitement par cordarone associé.

- La survenue de troubles du rythme ventriculaires (extrasystoles ventriculaires essentiellement, tachycardie ventriculaire beaucoup plus rarement)

Il s'agit d'événements rares. Les phénomènes sont le plus souvent non soutenus et ne nécessitent pas de traitement. En cas de tachycardie ventriculaire soutenue, un traitement par amiodarone (cordarone®) IVSE peut être débuté (600 mg sur 30 minutes puis 600 mg sur 24 h). La Lidocaïne (xylocaïne®) peut également être employée à la dose de 1 mg/kg en bolus sur 30 minutes relayée par une dose d'entretien de 2 à 4 mg/mn en seringue électrique. A noter que les patients en cours de bilan pré greffe cardiaque sont, pour une grande partie d'entre eux, équipés d'un défibrillateur automatique implantable qui peut prendre en charge les tachycardies ventriculaires soutenues en fonctions des paramètres de programmation, soit par stimulation anti tachycardique (ATP) soit par choc électrique interne.

- L'arrêt cardio circulatoire par fibrillation ventriculaire
Une réanimation cardiopulmonaire est entreprise en urgence :
 - ventilation assistée au masque (pouvant être relayée par une intubation oro-trachéale).

- massage cardiaque externe afin d'assurer une perfusion tissulaire minimale
- défibrillation en urgence s'il s'agit bien d'une fibrillation ventriculaire sur les tracés du scope. Cela peut être réalisé soit à l'aide du défibrillateur externe toujours présent en salle, soit grâce au défibrillateur automatique interne si le patient en est équipé.

En cas d'asystolie, un traitement par Adrénaline doit être administré en intraveineux direct : 1 mg à 3 mg à renouveler, jusqu'à reprise d'une activité électrique et mécanique.

- L'hypotension artérielle systémique syncopale

Elle peut nécessiter la simple interruption du traitement vasodilatateur, généralement en cause. Parfois le recours à un remplissage (prudent) par un soluté de macromolécules (Gélofusine® 250 à 500 ml) ou une perfusion d'inotrope (dobutamine) peut être nécessaire.

- Le pneumothorax qui surviendrait suite à une ponction traumatique nécessite un repos strict au lit, une oxygénothérapie et un traitement antalgique systématique. Un drainage pleural peut être nécessaire selon l'importance du pneumothorax et sa tolérance mais le drainage est loin d'être systématique. Il n'y a pas d'autre administration médicamenteuse spécifique à la prise en charge du pneumothorax qui reste une complication tout à fait rare de la ponction jugulaire interne faite par une équipe très entraînée à ce geste.

6.3. Méthodes de suivi de l'observance au traitement.

Les traitements utilisés dans le cadre de l'étude sont exclusivement administrés par voie veineuse et par inhalation pendant le cathétérisme cardiaque droit.

L'étude ne dure que le temps de cet examen ; Il n'y a donc pas lieu d'organiser un suivi de l'observance des traitements.

6.4. Conditions de stockage des médicaments expérimentaux.

6.4.1. Description du stockage à la pharmacie

Le NO mis à part, Tous les traitements utilisés sont fournis, distribués et dispensés par la pharmacie de l'hôpital G & R Laënnec.

Il existe un stockage en salle technique (N° HD57), rez-de-chaussée haut, hôpital Laennec pour la dobutamine, l'isoborbide dinitrate, l'énoximone, l'adrénaline, dans un tiroir sous clé d'un chariot spécial situé en salle de technique.

Le furosémide est stocké dans un tiroir également sous clé dans la salle de réserve de matériel de la salle de technique. Y sont également stockés les solutés de remplissage (Gélofusine®).

Concernant le Kinox® 450 (NO inhalé), il est délivré par la société Air Liquide Santé développement. Les bouteilles sont stockées au niveau de l'entrée de la réanimation cardiothoracique et cardiovasculaire (SAS de CTCV) dans un chariot à bouteilles muni d'une sangle et d'une chaîne. Le détendeur avec son boîtier de contrôle est en réanimation CTCV.

Seules les infirmières travaillant dans le service d'hémodynamique sont habilitées à manipuler et administrer ces traitements.

6.4.2. Description du stockage dans le service si applicable

Comme mentionné précédemment, le NO n'est pas stocké dans le service d'hémodynamique où a lieu le cathétérisme cardiaque droit.

Par contre, les traitements inotropes, vasodilatateurs et diurétiques sont stockés dans la salle de technique ou à proximité dans des containers spécifiques fermant à clé.

6.4.3. Description du stockage chez le patient si applicable

Non applicable.

7. EVALUATION DE L'EFFICACITE / TOLERANCE / BIODISPONIBILITE SI PHARMACOCINETIQUE / PHARMACODYNAMIE

7.1. Description des paramètres d'évaluation.

L'évaluation des pressions pulmonaires peut être effectuée par échographie cardiaque et par cathétérisme cardiaque droit.

- Pendant l'échographie cardiaque est mesurée, entre autre, la pression artérielle pulmonaire systolique, qui fait partie des critères de non inclusion. Les patients ne sont pas inclus dans l'étude si la PAPs en échographie la veille du cathétérisme est < 35 mm Hg.
- Au cours du cathétérisme cardiaque droit seront relevés :

- les pressions dans l'OD (pression veineuse centrale), l'AP (PAPs, PAPd, PAPm), et la pression capillaire bloquée (Pcap). A partir de ces valeurs on peut calculer le gradient transpulmonaire :

$$GTP = (PAPm - Pcap)$$

- le débit cardiaque instantané par la sonde de Swan-Ganz à débit continu

- la mesure de la pression artérielle systémique au Dynamap®.

La mesure du débit cardiaque (DC) permet de calculer les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques ($RAP = (PAPm - Pcap) / DC$ et $RVS = (PASm - PVC) / DC$).

On parle d'hypertension artérielle pulmonaire si la PAPm est > 25 mm Hg au repos ou > 30 mm Hg à l'effort.

Les RAP sont considérées comme normales en deçà de 150 dynes ou 2 UI, une valeur supérieure à 200 dynes/s/cm⁵ ou 2,5 UI étant pathologique.

Une baisse des résistances vasculaires pulmonaires de 25 % sans chute du débit cardiaque est le seuil retenu et communément admis pour parler d'HTAP réversible.

7.2. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de l'efficacité.

La veille de l'examen, les patients bénéficient d'une échographie cardiaque trans thoracique.

Au cours de celle-ci, est mesurée la PAP systolique, à partir de laquelle, entre autres, les patients sont ou ne sont pas inclus dans l'étude.

Le jour du cathétérisme :

Les différentes mesures de pression (PAPS, PAPd, PAPm, Pcap, PVC), débits et résistances seront effectuées avec une sonde de Swan-Ganz à débit continu et un Dynamap® (pour la pression artérielle systémique). Les différents temps de mesure sont détaillés dans le calendrier de l'étude (point 4.2)

Ainsi, les mesures à l'état basal sont effectuées après 30 minutes de repos.

Afin de juger de l'efficacité de l'inhalation de NO, toutes les mesures de pression (PAPS, PAPd, PAPm, Pcap, PVC), débits et résistances sont faites après 15 minutes d'inhalation. En effet, le délai d'action du NO est très bref, la distinction entre les patients répondeurs et non répondeurs est donc rapide.

Après une période de wash out de 15 minutes ($T_{1/2}$ du NO = 30 secondes) et une nouvelle mesure des pressions, les épreuves pharmacologiques inotropes et vasodilatatrices sont débutées.

L'efficacité de ces épreuves pharmacologiques peut être longue à apparaître étant donné les délais d'action des traitements utilisés ; c'est pourquoi les mesures seront effectuées 30 et 60 minutes après les injections puis toutes les heures jusqu'à la 8ème heure puis toutes les 4 à 6 heures si besoin afin d'atteindre les valeurs de pressions pulmonaires (et donc de résistance) les plus basses possibles, pendant maximum 36 heures

8. EVALUATION DE LA SECURITE :

8.1. Définitions

8.1.1. Evénements indésirables

Un évènement indésirable est défini comme toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique, et qui n'est pas nécessairement liée au traitement prévu dans l'essai clinique.

Tous les événements indésirables rencontrés au cours de l'étude, qui sont constatés par le médecin ou rapportés par le patient, seront consignés dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.

L'intensité des événements indésirables sera cotée selon les critères choisis lors de la rédaction du protocole. Pour tout événement non noté dans la classification choisie, la cotation sera la suivante :

1 = bénin

2 = modéré

3 = sévère

4 = mettant en jeu le pronostic vital

8.1.2. Effets Indésirables

On considère qu'il y a suspicion d'effet indésirable pour tout événement indésirable pour lequel un lien de causalité, quelque soit son importance (douteux, plausible, possible, certains) peut être envisagé soit avec le traitement à l'étude soit avec le comparateur ou le protocole.

8.1.3. Evènements ou effets indésirables graves

Un EI est considéré comme un EIG dès lors qu'il:

- * entraîne le décès,
- * met en jeu le pronostic vital,
- * entraîne une incapacité ou une invalidité temporaire ou définitive,
- * nécessite ou prolonge une hospitalisation du patient,
- * entraîne une anomalie congénitale ou néonatale,

* est médicalement important (ce qui signifie : nécessite une prise en charge pour éviter l'aggravation vers un des stades ci-dessus).

8.1.4. Effets ou évènements indésirables graves attendus

Un événement indésirable grave attendu (EIG A) est un évènement déjà mentionné dans la version la plus récente de la brochure investigateur ou dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) le plus récent pour les médicaments ayant déjà une autorisation de mise sur le marché.

Ces effets ou évènements indésirables graves attendus feront l'objet d'une déclaration différée par le promoteur auprès des autorités compétentes.

Dans le cadre du présent protocole, les EIG attendus sont :

- Concernant le traitement à l'étude : NO, gaz inhalé :

Le risque principal lié à l'inhalation de NO est l'apparition d'un œdème pulmonaire (OAP) dû au NO, qui facilite le retour veineux dans un ventricule gauche en général peu compliant donc à risque de mauvaise tolérance de l'augmentation rapide des pressions de remplissage.

Dans notre expérience, depuis plus de 20 ans il s'agit d'un événement tout à fait exceptionnel et le monitoring permanent de la pression capillaire permet de dépister au plus tôt toute augmentation pathologique des pressions de remplissage.

Par ailleurs, les doses de NO utilisées sont très faibles, largement en dessous du seuil de toxicité du NO. En effet, la demi-vie du monoxyde d'azote est inférieure à une minute et il a une action quasiment exclusivement pulmonaire sans aucun effet systémique car rapidement inactivé par l'hémoglobine. Les risques d'intoxication existent essentiellement lors d'utilisation chronique. Le NO peut alors augmenter la méthémoglobinémie en se combinant avec l'hémoglobine la rendant impropre au transport de l'oxygène. Dans le cas de notre étude, ce risque est donc tout à fait incertain. De principe un dosage de la méthémoglobinémie sera systématiquement effectué le lendemain de l'examen.

De la même manière, il existe un risque théorique d'augmentation du temps de saignement lors d'exposition prolongée au NO par augmentation de la GMPc intra plaquettaire. Ce risque est également tout à fait mineur chez ces patients à qui l'on surveille de manière très rapprochée la coagulation et l'hémostase. (Possibilité de traitements anticoagulants dans leur traitement habituel)

La durée d'exposition au NO est de 30 minutes au total pour les patients qui se prêteront à la recherche. Il s'agit donc d'une inhalation de 15 minutes supplémentaires de NO, ce qui est tout à fait minime.

Pour plus de détails, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est joint en annexe 2.

- Concernant les traitements de référence : furosémide, Isoborbide dinitrate, dobutamine, enoximone.

Les différents traitements utilisés lors des épreuves pharmacologiques sont des thérapeutiques utilisés de longue date dans l'expérience des services de cardiologie et leurs effets indésirables sont tous répertoriés.

La longue expérience de l'équipe dans l'utilisation de ces traitements permet de faire face à un éventuel effet indésirable qu'un patient présenterait suite à l'administration d'un de ces traitements. Il s'agit en tous cas de risques habituels non surajoutés par le protocole.

Pour le détail des effets indésirables potentiels de ces traitements, voir en annexe 2 où sont détaillés les résumés des caractéristiques des produits (RCP).

- Concernant le cathétérisme cardiaque droit :

L'expérience de l'équipe dans la réalisation des bilans pré greffe et l'environnement sécurisé dans lequel l'examen se déroule limitent fortement les effets indésirables liés au cathétérisme cardiaque droit.

Les risques potentiels sont listés au paragraphe 2.3.2.1

Il s'agit en tous cas également de risques habituels non surajoutés par le protocole.

▪ Concernant le protocole

Il n'y a pas d'effet indésirable grave attendu concernant le protocole.

En effet, la participation au protocole ne change que très peu la prise en charge des patients : le cathétérisme cardiaque droit au cours duquel se déroule l'étude est un examen qui est de toute façon réalisé chez tous les patients candidats à une transplantation cardiaque. En participant à la recherche, les patients inhalent 15 minutes supplémentaires de NO, inhalation suivie de 15 minutes d'élimination du produit, avant d'avoir les épreuves pharmacologiques habituellement réalisées à l'Institut du Thorax. Il a donc 30 minutes supplémentaires au cours d'un examen qui dure en moyenne de 4 à 36 heures.

Les risques liés à l'inhalation supplémentaire de NO sont détaillés plus haut mais restent très rares dans l'expérience du CHU.

▪ Concernant la pathologie

Les patients se prêtant à la recherche sont porteurs de cardiopathies avancées au stade d'insuffisance cardiaque terminale ne répondant plus aux thérapeutiques habituelles optimales et pour qui un bilan pré greffe cardiaque est débuté. Leur espérance de vie est très largement réduite, à court terme (<1 an classiquement lors de l'inscription sur liste d'attente de transplantation), par rapport à la population générale. Les effets indésirables liés à la pathologie sont :

- la poussée d'insuffisance cardiaque congestive, se traduisant par un œdème aigu du poumon et/ou une défaillance cardiaque droite.
- Un bas débit cardiaque avec hypotension, insuffisance circulatoire périphérique, nécessitant le recours aux traitements inotropes voire à l'assistance circulatoire.
- La survenue de troubles du rythme ventriculaires sur un myocarde défaillant. Ces troubles du rythme sont traité par des traitements anti-arythmiques (cordarone, bêtabloqueurs) et les patients sont quasi systématiquement équipés d'un défibrillateur automatique implantable à ce stade de leur pathologie.

Ces effets indésirables sont strictement liés à la pathologie sous jacente et la participation à l'étude ne doit pas augmenter le risque de survenue de ces EI.

Néanmoins, il faut préciser qu'il s'agit de patients fragiles à l'hémodynamique parfois précaire et que les traitements utilisés pour les tests pharmacologiques peuvent parfois suffire à les déstabiliser.

8.1.5. Effets indésirables graves inattendus

Un événement indésirable grave inattendu (EIG I) est un évènement dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de la brochure investigateur la plus récente ou du résumé des caractéristiques du produit le plus récent pour les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché.

Ces effets indésirables graves inattendus feront l'objet d'une déclaration dans les 7 ou 15 jours suivant leur prise de connaissance par le promoteur auprès des autorités compétentes.

8.2. Description des paramètres d'évaluation de la sécurité.

La sécurité est évaluée tant sur le plan clinique que paraclinique :

- Les différentes variables hémodynamiques prises en compte sont récupérées grâce à la sonde de Swan-Ganz, à l'aide du moniteur « VIRIDIA 26 CT », Hewlet Packard.

Les premières mesures sont effectuées après 15 minutes de repos, une fois la sonde en place dans les cavités droites puis toutes les heures jusqu'à obtention d'une baisse de 25 % des RAP. Pour le débit cardiaque (et les calculs qui en découlent), la moyenne de 4 mesures successives est retenue.

Les pressions systémiques sont relevées au Dynamap®.

La saturation en oxygène est monitorée de façon permanente à l'oxymètre de pouls.

La pression capillaire est monitorée de manière permanente (son élévation anormale ou rapide est un bon témoin d'insuffisance cardiaque gauche aiguë). De même, le rythme cardiaque est suivi en continu à l'aide d'un scope, permettant de détecter la survenue d'arythmies.

- Sur le plan biologique, un bilan est systématiquement réalisé la veille de l'examen et comprend : NFS (hémogramme), TP, TCA, Ionogramme sanguin et fonction rénale. Le même bilan est prélevé le lendemain du cathétérisme afin de vérifier l'absence de déséquilibre hydro électrolytique ou de la coagulation. Un dosage de la méthémoglobinémie y est ajouté de principe.

8.3. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité.

Au cours de l'étude, les méthodes d'évaluation de la sécurité reposeront sur :

- la recherche et le recueil des antécédents favorisants éventuels à j-1 et leur prise en compte
- la surveillance intensive du patient pendant et au décours de l'acte (En salle puis en chambre d'hémodynamique) avec recueil des EI cliniques, hémodynamiques, du bilan gazeux ... et leur report systématique dans le cahier de l'étude .
- la recherche systématique de complications cliniques et/ou biologiques le lendemain du cathétérisme cardiaque, ce qui fait partie de la surveillance systématique des patients qui bénéficient de cet examen. La surveillance biologique comporte une NFS, un bilan de coagulation (TP, TCA), un ionogramme sanguin et une méthémoglobinémie.
- les EIG graves attendus et inattendus sont transmis au promoteur, les EI non graves conservés dans le cahier ; les EIG sont analysés par le promoteur et enregistrés dans la base de vigilance "safety easy ".

Les effets indésirables non graves sont récupérés en fin d'étude par le promoteur au retour des cahiers.

Le rapport annuel de sécurité (RAS) permet également un suivi des EI

8.4. Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables.

8.4.1. Notification des EIG

Tout EI qui répond à la définition d'EIG nécessite le remplissage d'un feuillet de déclaration d'EIG **qu'il soit attendu ou non attendu**. L'investigateur doit vérifier que les informations renseignées sur ce feuillet sont précises et claires (ne pas mettre d'abréviation...).

L'EIG doit être rapporté immédiatement (dans les 24 heures qui suivent sa mise en évidence par l'investigateur) au promoteur par fax (Cellule de Promotion de la Recherche Clinique, CHU de Nantes Fax 02 53 48 28 36).

8.4.2. Déclaration aux autorités compétentes

Après réception de la notification d'un EIG, le promoteur évalue le caractère attendu ou inattendu de l'EIG. Il s'engage à transmettre aux autorités (EMA, AFSSAPS, CPP...) les EIG I dans un délai de 7 jours pour les décès et les événements indésirables graves comportant une menace vitale (avec un délai de 7 jours pour transmettre tout complément) et dans un délai de 15 jours pour les autres événements indésirables graves inattendus selon le format en vigueur.

Un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de modifier l'évaluation du rapport bénéfice/risque et d'avoir un impact sur la sécurité des sujets participant à l'essai.

Ces faits nouveaux doivent être notifiés au promoteur et feront l'objet d'une déclaration aux autorités compétentes dans les 15 jours calendaires suivant la réception par le promoteur.

Le promoteur enverra un tableau récapitulatif des EIG I chaque semestre au CPP et aux investigateurs de l'essai.

Les EIG A seront enregistrés et conservés par le promoteur pour faire l'objet d'une déclaration via le rapport annuel de sécurité.

Le protocole, la note d'information au patient ainsi que le consentement pourront être amendés si de nouvelles informations concernant la sécurité sont mises à jour.

8.4.3. Comité de surveillance indépendant

Un comité de surveillance indépendant est prévu et comprend :

- le Dr. Patrice Guérin, cardiologue du service d'hémodynamique
- le Dr. Thierry Petit, cardiologue, de l'Institut du Thorax
- Le Dr. Véronique Sébille, du laboratoire de Biostatistiques
- Le Dr. Anne Chiffolleau, du laboratoire de pharmacologie clinique.

Ce comité sera consulté en cas de survenue d'effet indésirable inhabituel.

8.4.4. rapport annuel de sécurité (RAS)

Un rapport de sécurité est réalisé annuellement à la date anniversaire de l'autorisation d'essai clinique (AEC) délivrée par l'autorité compétente.

Ce rapport se compose de trois parties : rapport sur la sécurité des patients, « line-listing » des EIG et tableau récapitulatif global.

Le rapport est réalisé par le promoteur de la recherche en collaboration avec l'investigateur coordonnateur. Un délai de 60 jours (à partir de la date anniversaire de l'AEC) est laissé au promoteur pour transmettre ce document aux autorités compétentes.

8.5. Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables.

Les éventuels événements indésirables qui pourraient survenir sont précoces et il n'est pas décrit de complications à long terme pour des inhalations de NO si brèves. Néanmoins, s'il devait y avoir des EI à distance, ceux-ci pourront être signalés car il s'agit d'une population de patients suivis de manière très étroite par leur médecin traitant, leur cardiologue de ville et l'équipe de cardiologie de l'Institut du Thorax.

9. STATISTIQUES :

9.1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues.

9.1.1. Variables prises en compte

Les variables prises en compte lors de l'analyse statistique seront :

- Variables du bilan para-clinique comprenant des examens biologiques (cf. paragraphe 4.2.2.)
- Mesure des pressions pulmonaires, du débit cardiaque, à l'état basal, mesure des pressions systémiques au Dynamap®

- Paramètres hémodynamiques en phase de vasodilatation : pressions pulmonaires, débit cardiaque, pression artérielle systémique au Dynamap®
- Variables caractérisant les épreuves pharmacologiques de réversibilité avec les doses des traitements inotropes et vasodilatateurs utilisés (cf. paragraphe 4.2.2.)
- Variables relatives aux critères principal et secondaires
 - patients dont les RAP obtenues sous NO seul diminuent d'au moins 25% après les épreuves inotropes et vasodilatatrices,
 - délai entre le début des épreuves pharmacologiques et l'obtention d'une baisse des RAP d'au moins 25%
 - dose cumulée de chaque traitement vasodilatateur et inotrope nécessaire à l'obtention d'une baisse des RAP d'au moins 25%

Des analyses descriptives seront réalisées pour l'ensemble des variables recueillies et des estimations ponctuelles et par intervalles de confiance à 95% seront effectuées pour les variables qualitatives et quantitatives. En cas de non normalité des distributions, les médianes et intervalles interquartiles des variables correspondantes seront fournis.

9.1.2. Tests statistiques utilisés :

La précision de l'estimation de la proportion de patients dont les RAP obtenues sous NO seul diminuent d'au moins 25% après les épreuves inotropes et vasodilatatrices sera évaluée à travers l'étendu de l'intervalle de confiance à 95% de cette proportion. Le calcul de l'intervalle de confiance sera basé sur l'approximation normale de la loi binomiale.

La distribution de survenue d'une baisse des RAP d'au moins 25% sera estimée à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier sur l'ensemble du suivi. La non obtention d'une baisse des RAP d'au moins 25% sera considérée comme une censure.

La précision de l'estimation de la dose cumulée de chaque traitement vasodilatateur et inotrope nécessaire à l'obtention d'une baisse des RAP d'au moins 25% sera évaluée à travers l'étendu de l'intervalle de confiance à 95% associé.

9.1.3. Analyses en sous groupes prévues (facultatif)

Non prévues

9.1.4. Analyses intermédiaires prévues (facultatif)

Non prévues

9.1.5. Responsable(s) des analyses statistiques

Les analyses statistiques seront réalisées sous la responsabilité de Véronique Sébille au sein de la cellule de promotion de la recherche clinique.

9.2. Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche, et nombre prévu de personnes dans chaque lieu de recherche avec sa justification statistique.

Afin de permettre une estimation par intervalle de confiance à 95% de la proportion de patients dont les RAP obtenues sous NO seul diminuent d'au moins 25% après les épreuves inotropes et vasodilatatrices avec une précision d'au plus 15%, 50 patients seront inclus sur une période de 1 an en supposant que 75% des patients seront non répondeurs au NO seul et que 55% d'entre eux seront répondeurs au test pharmacologique complet.

9.3. Degré de signification statistique prévu.

Le degré de signification statistique sera de 5%.

9.4. Critères statistiques d'arrêt de la recherche.

Non applicable.

9.5. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides.

En cas de sortie d'étude, d'arrêts prématurés (retrait de consentement, refus de participation, perdus de vue...) ou de violation majeure au protocole, les patients correspondants ne pourront être inclus dans l'analyse finale.

Dans tous les cas de figures évoqués, les données manquantes seront décrites en termes d'effectifs et pourcentages correspondants.

9.6. Choix des personnes à inclure dans les analyses.

Comme mentionné, dans les paragraphes 2.6.1, 2.6.2, 2.6.3, les personnes à inclure dans les analyses sont les personnes remplissant les critères d'inclusion (donc pouvant participer à la recherche) et n'ayant pas été exclus prématurément de l'étude.

Il s'agit de patients insuffisants cardiaques au stade terminal, en cours de bilan pré transplantation cardiaque.

9.7. Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale.

Le plan d'analyse de la stratégie initiale ne devrait pas être modifié.

10. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'au promoteur ou toute personne dûment habilitée par celui-ci, et, le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le promoteur et les autorités de tutelle pourront demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de l'essai clinique, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

11. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.

11.1. Monitoring de l'essai

Le Monitoring sera assuré par la Cellule de promotion à la Recherche Clinique. Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) se rendra régulièrement sur chaque site afin de procéder au contrôle qualité des données rapportées dans les cahiers d'observations. L'ARC s'assure que les cahiers contiennent toutes les informations demandées et vérifie la conformité du cahier d'observation par rapport au protocole et à la réglementation en vigueur.

Le cahier d'observation de chaque patient doit être en adéquation avec les documents sources (= dossier patient). L'accès de l'ARC à ces documents doit être facilité. L'ARC est tenu à la confidentialité quant aux informations auxquelles il accède.

La fréquence des visites dépendra du nombre de patients inclus, du rythme d'inclusions et des difficultés constatées lors de la réalisation de l'étude et sera définie par le promoteur de l'étude.

Les visites de monitoring sur site seront organisées après rendez-vous avec l'investigateur. Les ARC devront pouvoir consulter :

- les cahiers de recueil de données des patients inclus,
- les dossiers médicaux et infirmiers des patients,
- le classeur investigateur.

Le protocole bénéficiera d'un monitoring pour essai clinique de Risque B (risque prévisible proche de celui des soins usuels).

A ce titre, les modalités de monitoring seront les suivantes :

- le premier patient inclus dans le centre sera monitoré ;
- 10% des dossiers des patients inclus sera monitoré.

11.2. Inspection / Audit

Dans le cadre de la présente étude, une inspection ou un audit pourra avoir lieu.

12. CONSIDERATIONS ETHIQUES.

12.1. Consentement éclairé écrit

L'investigateur s'engage à informer le patient de façon claire et juste du protocole et à lui demander un consentement éclairé et écrit (notice d'information et formulaire de recueil de consentement en annexe 3). Il remettra au patient un exemplaire de la notice d'information et un formulaire de recueil de consentement. Le patient ne pourra être inclus dans l'étude qu'après avoir pris connaissance de la notice d'information ainsi que signé et daté le formulaire de recueil de consentement. L'investigateur doit également signer et dater le formulaire de recueil de consentement. Ces deux documents seront délivrés sur papier en 2 exemplaires afin que le patient et l'investigateur puissent chacun en garder un exemplaire. L'original de l'investigateur sera classé dans le classeur investigateur.

Il n'est pas prévu d'inclure de personnes mentionnées aux articles L 1121-5 à L 1121-8 (mineurs, majeurs sous tutelle, femmes enceintes...)

12.2. Comité de Protection des Personnes

Le promoteur s'engage à soumettre le projet d'étude à l'autorisation préalable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP). Les informations communiquées portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part, sur les garanties prévues pour les patients participant à cet essai.

12.3. Amendements au protocole

Les demandes de modifications substantielles seront adressées par le promoteur pour autorisation ou information auprès de l'Afssaps et /ou au comité de protection des personnes concerné conformément à la loi 2004-806 du 9 août 2004 et ses arrêtés d'application.

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.

Les formulaires d'information et de recueil consentement du patient devront faire l'objet de modification si nécessaire.

12.4. Déclaration aux autorités compétentes

Le présent protocole fera l'objet d'une demande d'autorisation auprès de l'Afssaps.

12.5. Anonymat des patients

En signant ce protocole l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude. La première lettre du nom, la première lettre du prénom, le mois et l'année de naissance seront les seules informations qui figureront sur le cahier d'observation (CRF) et qui permettront de rattacher à posteriori le CRF au patient.

Le promoteur est également tenu de rendre anonyme tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (compte-rendu d'exams d'imagerie, de biologie, ...) qui seraient joints au CRF.

12.6. Données informatisées

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 ainsi que la méthodologie de référence pour le traitement de données personnelles opérées dans le cadre des recherches biomédicales (MR 001).

12.7. Fichier des personnes se prêtant aux recherches biomédicales

Non applicable

13. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE.

13.1. Recueil des données

Un cahier d'observation (CRF) sera créé par patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le CRF. Il reprendra les différentes étapes de la prise en charge du patient dans le protocole. Il doit comprendre les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole, déceler les écarts majeurs au protocole et toutes les données nécessaires aux analyses définies en 9.

Des règles de remplissage seront définies.

Les données devront être copiées de façon nette et lisible.

Les données manquantes seront notifiées.

Les données erronées seront clairement barrées et les nouvelles données copiées à côté avec la date et les initiales du correcteur.

L'anonymat des sujets sera assuré selon les règles définies en 12.5. Toutes les données nominatives seront effacées.

Les cahiers seront datés et signés lorsque le patient sera sorti d'essai afin d'en valider les données.

13.2. Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données clinique et la création de masques de saisie à l'image du cahier d'observation en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

La Structure de la base de données et des écrans de saisie sera approuvés par le promoteur de l'essai.

13.3. Archivage des données

Tous les cahiers et documents de l'étude devront être conservés dans une armoire fermée à clé, pendant 15 ans.

Ces informations doivent être conservées par le promoteur et l'investigateur.

14. FINANCEMENT ET ASSURANCE, SI CES POINTS NE FONT PAS L'OBJET D'UN DOCUMENT DISTINCT (PAR EXEMPLE, CONTRAT OU CONVENTION).

Conformément à l'article L.1121-10 du chapitre 1er du titre II du livre 1er de la première partie du CSP, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Le promoteur, CHU de Nantes, déclare avoir souscrit une police d'assurance garantissant, selon les clauses prévues au contrat et dans la limite des sommes fixées, les conséquences pécuniaires de sa responsabilité civile telle qu'elle résulte de l'application de l'article L 1121-10 du code de la Santé Publique. La souscription d'une telle police par le promoteur n'a pas d'effet de le priver de ses droits de recours contre les personnes précitées en cas de fautes de celles-ci.

15. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, promoteur de l'étude qui sera nécessairement cité. En dehors de l'investigateur coordonnateur, les auteurs seront déterminés au prorata du nombre de patients inclus.

Le protocole a été déclaré dans la base publique américaine : clinicaltrial.gov.

16. LISTE DES ANNEXES, LE CAS ECHEANT.

! Les annexes doivent être paginées individuellement !

- Résumé de l'étude : ANNEXE 1
- Résumés des caractéristiques des produits : Kinnox® 450, Risordan®, Dobutamine®, Perfane®, lasilix® : ANNEXE 2
- Notice d'information patient : ANNEXE 3
- Formulaire de recueil de consentement des patients : ANNEXE 4
- Listing investigateurs (identité, fonction, spécialité, lieu d'exercice = établissement & service, n° ADELI des investigateurs, coordonnées complètes) : ANNEXE 5
- Cahier d'observation / bordereau de recueil de données / questionnaires : ANNEXE 6
- Fiche de prescription et de suivi du NO : ANNEXE 7
- Mode opératoire NO : ANNEXE 8

Annexe 1 : Résumé

Titre de l'étude	Comparaison du test au monoxyde d'azote aux épreuves pharmacologiques vasodilatatrices et inotropes dans l'évaluation de la réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire chez les patients candidats à la transplantation cardiaque. Etude prospective, monocentrique
Mots clés	Hypertension artérielle pulmonaire Réversibilité Monoxyde d'azote Transplantation cardiaque
Responsable de la recherche	Pr. Jean Noel Trochu Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires Hôpital G et R Laennec 44093 Nantes cedex 01 Tel 33 2 40 16 52 74 Fax 02 40 16 50 24 Mail : jeannoel.trochu@chu-nantes.fr

Investigateur principal (si étude monocentrique)	Pr. Jean Noel Trochu Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires Hôpital G et R Laennec 44093 Nantes cedex 01 Tel 33 2 40 16 52 74 Fax 02 40 16 50 24 Mail : jeannoel.trochu@chu-nantes.fr
Nombre de centres prévus	1
Planning de l'étude	Durée totale : 13 mois Période de recrutement 12 mois Durée de traitement par patients 2 x 15 minutes Durée de suivi par patient : 36 heures maximum
Design de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Monocentrique - Non randomisée - Ouverte - Prospective
Objectifs de l'étude	<p><u>Principal :</u></p> <p>L'objectif principal de l'étude est de montrer chez les patients candidats à la greffe cardiaque qu'une HTAP estimée non réversible sous NO seul peut être significativement diminuée par les épreuves pharmacologiques inotropes et vasodilatatrices. Une baisse de 25% des résistances vasculaires pulmonaires (RAP) est le seuil retenu pour parler d'HTAP réversible.</p> <p><u>Secondaires :</u></p> <p>-évaluer la durée des épreuves pharmacologiques inotropes et vasodilatatrices pour obtenir une diminution de 25% des résistances vasculaires pulmonaires.</p> <p>-évaluer les doses cumulées des traitements inotropes nécessaires à l'obtention de cette baisse de 25% des RAP.</p>

Nombre de cas (effectif de l'échantillon)	50 patients seront inclus sur une période de 1 an en supposant que 75% des patients seront non répondeurs au NO seul et que 55% d'entre eux seront répondeurs au test pharmacologique complet.
Calendrier des différentes visites et des différents examens	<p><u>La veille de l'examen</u> :- information et consentement des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> -examen clinique -dosages biologiques -échographie cardiaque avec mesure des PAPs <p><u>Cathétérisme cardiaque droit</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mise en place d'une sonde Swan-Ganz et mesure des pressions et débits à l'état basal (15 minutes après la mise en place de la sonde) - inclusion des patients si PAPm > 30 mm Hg et/ ou RVS > 240 dynes /cm-2/sec - inhalation de NO pendant 15 minutes et mesures des pressions pulmonaires et débits au décours - wash out de 15 minutes - injection de traitements vasodilatateurs et inotropes - mesure des pressions pulmonaires et débits toutes les heures jusqu'à obtention des RAP les plus basses possibles.
Critères principaux de sélection, d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion	<p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge \geq 18ans et \leq 65ans - Patient candidat à une première greffe - Consentement éclairé signé du patient - Patient n'ayant pas de cardiopathie restrictive <p><u>Critères de non inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge < 18ans ou >66 ans - Refus du patient de participer à l'étude - Greffé cardiaque au moment de l'inclusion - Cardiopathies restrictives

	<ul style="list-style-type: none">- Échec de ponction de la veine jugulaire ou sous clavière- Greffe combinée coeur-poumon- Pathologie infectieuse non contrôlée- Déficit connu en G6PD- Anomalies héréditaires de l'hémoglobine connues- Syndrome hémorragique en particulier hémorragie cérébro-méningée- PAPs < 35 mmHg sur une évaluation <u>écho cardiographique</u> datant de moins de 1 mois- Anomalies biologiques contre-indiquant l'utilisation des traitements utilisés lors des épreuves pharmacologiques (furosémide, dobutamine, enoximone, isoborbide dinitrate), à savoir :<ul style="list-style-type: none">Hyponatrémie sévèreHypokaliémie sévèreInsuffisance rénale aiguë fonctionnelleObstacle sur les voies urinairesAllaitementDéshydratation ou hypovolémieHypersensibilité aux dérivés nitrés, à la dobutamine, à l'enoximone ou l'un de ses constituantsTachycardies supra ventriculairesAnévrysme ventriculaireHypotension artérielleHypertension intracrânienne- Anomalies biologiques contre-indiquant la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit par voie jugulaire ou sous-clavière :<ul style="list-style-type: none">INR > 3Thrombopénie < 150 000/mm³Activité anti-Xa > 1 UI/ml
--	---

	<p>- Patient sous traitement bêta-bloquant</p> <p><u>Critère de sortie prématurée de l'étude</u> :</p> <p>- PAPm < 30 mm Hg sur la première mesure du <u>cathétérisme cardiaque</u> (état basal)</p>
Traitement, acte interventionnel à l'étude	<p>Inhalation d'un mélange NO-O2 pendant 15 minutes puis mesures des pressions pulmonaires</p> <p>Injection des traitements vasodilatateurs et inotropes puis mesures des pressions pulmonaires</p>
Traitement de référence (si applicable)	Non applicable
Critère de jugement principal	nombre de patients dont les RAP obtenues sous NO seul diminuent d'au moins 25% après les épreuves inotropes et vasodilatatrices.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Durée des épreuves pharmacologiques nécessaire à l'obtention d'une baisse des RAP d'au moins 25%. - Doses cumulées des traitements inotropes et vasodilatateurs nécessaires à la baisse des RAP d'au moins 25%.
<input type="checkbox"/> Pharmacogénétique <input type="checkbox"/> Pharmacodynamique <input type="checkbox"/> Autres analyses	Non applicable
Analyses statistiques	La précision de l'estimation de la proportion de patients dont les RAP obtenues sous NO seul diminuent d'au moins 25% après les épreuves inotropes et vasodilatatrices sera évaluée à travers l'étendu de l'intervalle

	<p>de confiance à 95% de cette proportion. Le calcul de l'intervalle de confiance sera basé sur l'approximation normale de la loi binomiale.</p> <p>La distribution de survenue d'une baisse des RAP d'au moins 25% sera estimée à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier sur l'ensemble du suivi. La non obtention d'une baisse des RAP d'au moins 25% sera considérée comme une censure. La précision de l'estimation de la <u>dose cumulée</u> de chaque traitement vasodilatateur et inotrope nécessaire à l'obtention d'une baisse des RAP d'au moins 25% sera évaluée à travers l'étendu de l'intervalle de confiance à 95% associé.</p>
--	--

RESUME :

L'insuffisance cardiaque terminale est compliquée d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) initialement post-capillaire et réversible mais pouvant évoluer vers une HTAP irréversible lorsque la composante pré capillaire devient prédominante. On parle alors d'HTAP fixée qui a été identifiée comme un facteur prédictif indépendant de mortalité pendant et dans les suites d'une greffe cardiaque.

La méthode de référence actuelle pour juger de la sévérité et de la réversibilité de l'HTAP consiste à réaliser un cathétérisme cardiaque droit couplé à des tests pharmacologiques utilisant des traitements inotropes et vasodilatateurs pulmonaires afin de diminuer au maximum la composante post-capillaire de l'HTAP et de reproduire au plus près les conditions hémodynamiques d'après la greffe.

Les épreuves pharmacologiques de réversibilité sont effectuées chez les patients présentant une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 30 mm Hg. Actuellement, les traitements le plus souvent utilisés afin de tester la réversibilité d'une HTAP sont inotropes positives (dobutamine, enoximone) et vasodilatatrices (trinitrine, isoborbide dinitrate). Le NO est utilisé en association à ces traitements pour sa composante vasodilatatrice pulmonaire sélective mais sa place dans la stratégie des tests de réversibilité de l'HTAP n'est pas encore clairement définie.

Afin de préciser ce point, dans cette étude nous envisageons d'effectuer les différentes mesures de pression et de débit après 15 minutes d'inhalation de NO seul dans un premier temps, puis dans un second temps après administration des traitements vasodilatateurs et inotropes habituelles (dont le NO si besoin). Nous évaluerons le nombre de patients ayant atteint l'objectif d'une baisse de 25% des résistances vasculaires pulmonaires après le test au NO seul et après les épreuves pharmacologiques vasodilatatrices et inotropes.

Le principal résultat attendu de ce travail est l'obtention d'un nombre significativement plus important de patients dont l'HTAP peut être corrigée par les épreuves pharmacologiques que par le test au NO seul.

Le seuil de 25% de patients supplémentaires dont l'HTAP aura pu être corrigée par les thérapeutiques vasodilatatrices et inotropes a été retenu pour affirmer cette méthode comme cliniquement pertinente.

ANNEXE 2 Résumé des caractéristiques des produits

KINOX®

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KINOX 450 ppm mole/mole, gaz pour inhalation, en bouteille

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Monoxyde d'azote 450 ppm mole/mole.

Une bouteille de 5 l remplie à 200 bar apporte 1 m³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.

Une bouteille de 20 l remplie à 200 bar apporte 4 m³ de gaz sous une pression de 1 bar à 15°C.

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gaz pour inhalation.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Kinox est indiqué en association à la ventilation assistée et au traitement conventionnel en traitement des nouveau-nés d'âge gestationnel \geq 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 circulation extracorporelle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est déterminée par l'état clinique du patient. Le principe de la plus faible dose efficace doit rester la règle afin de limiter les effets toxiques liés à l'administration du monoxyde d'azote. La dose maximale recommandée est de 20 ppm.

Utilisation en réanimation néonatale:

La prescription de monoxyde d'azote en néonatalogie doit être supervisée par un médecin ayant l'expérience des soins intensifs chez les nouveau-nés.

Pour une action optimale du monoxyde d'azote par voie inhalée, il convient de s'assurer de l'optimisation du recrutement alvéolaire (réglage pressions/volume courant, utilisation de surfactant, ventilation haute fréquence et ventilation avec pression positive en fin d'expiration).

La dose initiale recommandée de Kinox est de 20 ppm. Cette dose sera diminuée par paliers successifs pour atteindre 5 ppm dès que possible dans les 4 à 24 heures suivant le début du traitement si l'oxygénation artérielle reste satisfaisante. La dose sera maintenue à 5 ppm jusqu'à ce que la FiO₂ (fraction d'oxygène dans l'air inspiré) nécessaire pour assurer une oxygénation artérielle satisfaisante soit inférieure à 0,60.

La durée du traitement dans cette situation est variable, mais dans la plupart des cas elle n'excède pas quatre jours. Une épreuve de sevrage doit être envisagée dès qu'elle paraît raisonnable. Si le sevrage est impossible après 4 jours de traitement des investigations complémentaires à la recherche d'une pathologie intercurrente devront être envisagées.

Sevrage: l'administration de Kinox ne doit pas être interrompue brutalement en raison du risque d'effet rebond (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Chez le nouveau-né, la dose sera diminuée progressivement de 1 ppm par intervalle de 30 minutes à une heure. Lorsqu'une oxygénation satisfaisante peut être maintenue avec la faible dose de 1 ppm, la FiO_2 sera augmentée de 10 %, et l'administration du monoxyde d'azote pourra être interrompue. Si l'oxygénation artérielle se dégrade de plus de 20 %, le monoxyde d'azote sera alors ré-administré à la dose de 5 ppm et une nouvelle tentative de sevrage ne sera ré-envisagée qu'après 12 à 24 heures.

Mode d'administration

Le monoxyde d'azote est administré par ventilation après dilution dans un mélange air/oxygène. L'administration intra-trachéale directe doit être proscrite du fait du risque de lésions locales au contact de la muqueuse.

Le système d'administration du monoxyde d'azote doit permettre l'inhalation d'une concentration stable de monoxyde d'azote, quel que soit le respirateur utilisé. De plus, il convient de s'assurer d'un temps de contact minimum entre le monoxyde d'azote et l'oxygène dans le circuit inspiratoire afin de limiter le risque de formation de dérivés d'oxydation toxiques dans le gaz inspiré (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Avec les ventilateurs à débit continu (conventionnels ou à haute fréquence oscillatoire) qui sont préconisés en néonatalogie, Kinox pourra être administré avec un débit continu au niveau de la branche inspiratoire ou sur la pièce en Y, et dans tous les cas le plus près possible du patient et en aval de l'humidificateur. Le débit continu du ventilateur devra être supérieur ou égal à 10 litres/minutes pour limiter la formation de dérivés toxiques.

Avec les ventilateurs à débit discontinu, le système d'administration du NO devra prévoir la survenue des pics de concentration du monoxyde d'azote. L'administration séquentielle synchronisée à la phase inspiratoire est recommandée afin d'éviter les pics de concentrations de monoxyde d'azote et un effet bolus induit par l'administration continu de monoxyde d'azote.

Contrôle du traitement:

Du dioxyde d'azote (NO_2) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène (O_2), ce qui peut provoquer une réaction inflammatoire et des lésions des voies respiratoires. Les concentrations inspirées de monoxyde d'azote et de dioxyde d'azote devront être mesurées dans le circuit inspiratoire à proximité du patient à l'aide d'un équipement agréé (dispositif médical marqué CE) dès l'instauration du traitement, après chaque changement de dose, chaque réglage du ventilateur et au moins toutes les 12 heures. La concentration de NO_2 dans l'air inspiré devra rester aussi basse que possible.

Si la concentration en NO_2 dépasse 0.5 ppm, la dose de monoxyde d'azote et/ou la FiO_2 devront être réduits autant que possible, après avoir éliminé un éventuel dysfonctionnement du système d'administration.

La surveillance de la FiO_2 réellement délivrée au patient sera assurée par une mesure en aval de la zone d'administration de Kinox avant la sonde d'intubation.

Pour la sécurité du patient; des seuils d'alerte doivent être réglés : monoxyde d'azote \square 2ppm de la dose prescrite, NO_2 : 1 ppm et FiO_2 : \square 0.05.

Avec les ventilateurs volumétriques à débit discontinu, la surveillance de la spirométrie permet de détecter une augmentation importante du débit de Kinox s'il apparaît une différence entre le volume insufflé et le volume expiré.

La pression dans la bouteille de Kinox doit être affichée afin de prévoir le remplacement rapide d'une bouteille vide pour parer à une interruption brutale du traitement; des bouteilles de rechange doivent être tenues à disposition à proximité.

Limite d'exposition du personnel soignant :

Conformément à la législation du travail, la valeur limite de moyenne d'exposition (VME) au monoxyde d'azote sur les lieux de travail est fixé à 25ppm (soit $30mg/m^3$) pour 8 heures d'exposition. La valeur limite d'exposition (VLE) au dioxyde d'azote (NO_2) est de 3 ppm ($6mg/m^3$). Il conviendra de mesurer régulièrement la teneur atmosphérique en monoxyde d'azote sur les lieux d'utilisation.

4.3. Contre-indications

Nouveau-nés dépendants d'un shunt droite-gauche ou chez qui il a été mis en évidence un canal artériel «malin» gauche-droit.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Chez les nouveau-nés traités pour hypoxémie réfractaire, si l'état clinique se dégrade sans réponse à l'administration de monoxyde d'azote ou si la réponse clinique apparaît insuffisante 4 à 6 heures après le début du traitement, il conviendra d'envisager, en fonction de la situation et lorsque c'est possible, une oxygénation par circulation extracorporelle. Lors des essais cliniques, l'efficacité du NO inhalé n'a pas été démontrée chez les nouveau-nés présentant une hernie diaphragmatique congénitale.

L'administration de Kinox 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 (PaO_2) 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 de Kinox. Le sevrage du monoxyde d'azote inhalé doit être progressif et effectué avec précaution (Cf.rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration). En cas de transfert de patients traités par monoxyde d'azote inhalé vers un autre centre de soins, il convient de s'assurer de l'administration continue de monoxyde d'azote inhalé durant tout le transport.

En cas de communication interventriculaire ou interauriculaire, l'inhalation de Kinox entraîne une accentuation du shunt gauche-droit du fait de l'effet vasodilatateur du monoxyde d'azote au niveau pulmonaire. L'augmentation du débit sanguin pulmonaire qui en résulte peut entraîner une défaillance ventriculaire gauche chez l'insuffisant cardiaque et le nourrisson. Par conséquent, il est

recommandé de pratiquer un cathétérisme de l'artère pulmonaire ou une échographie cardiaque avant l'administration de monoxyde d'azote.

Formation de méthémoglobine:

Après inhalation, les composés terminaux du monoxyde d'azote retrouvés dans la circulation systémique sont principalement la méthémoglobine et le nitrate. Les concentrations de méthémoglobine dans le sang doivent être surveillées chez les nouveau-nés du fait de l'activité réduite de la MetHb-réductase (voir section 4.2 Posologie et mode d'administration). Un dosage de la méthémoglobinémie devra être effectué avant le traitement, puis une à quatre heures après le début du traitement. Si le taux de méthémoglobine est supérieur à 2.5%, la dose de monoxyde d'azote devra être réduite. S'il dépasse 5% l'administration devra être arrêtée. 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 est initialement faible, il est préférable de renouveler les dosages de la méthémoglobinémie tous les un ou deux jours.

Surveillance de l'hémostase

Une surveillance régulière de l'hémostase avec mesure du temps de saignement est recommandée au cours de l'administration de Kinox pendant plus de 24 heures chez les patients présentant des anomalies fonctionnelles ou numériques des plaquettes, un déficit en facteur de la coagulation ou un traitement anticoagulant. Les modèles animaux ont montré que le NO est susceptible d'interférer sur l'hémostase et d'entraîner une augmentation du temps de saignement. Les données disponibles chez les sujets humains adultes sont contradictoires et ne permettent pas de conclusions formelles. La surveillance du temps de saignement est préconisée à titre de précaution.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En présence d'oxygène, le monoxyde d'azote est rapidement oxydé pour former des dérivés nitrés de degré d'oxydation supérieur toxiques pour l'épithélium bronchique et la membrane alvéolo-capillaire. Le dioxyde d'azote (NO₂) est le principal composé formé. La vitesse d'oxydation du NO en NO₂ est proportionnelle à la concentration initiale de monoxyde d'azote et d'oxygène dans l'air inhalé, ainsi qu'à la durée de contact entre NO et O₂. Sa concentration reste inférieure à 0,5 ppm lors de l'administration par voie inhalée de monoxyde d'azote à des doses inférieures à 20 ppm et si les modalités visant à diminuer le temps de contact de l'oxygène et du monoxyde d'azote sont respectées. Si la concentration de NO₂ excède 1ppm, la dose de monoxyde d'azote devra être réduite. Voir section 4.2 pour les recommandations concernant la surveillance de NO₂.

Le risque de formation de méthémoglobine est augmenté lors de l'administration concomitante de monoxyde d'azote avec des médicaments méthémoglobinisants (ex.: nitrates alkylés, sulfamides, prilocaïne). Ces produits doivent donc être utilisés avec prudence au cours d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé.

Une possible synergie entre les effets antiaggrégants plaquettaires de Kinox et la prostacycline et ses analogues est suggérée par des données expérimentales.

4.6. Grossesse et allaitement

Le retentissement de l'administration de Kinox chez la femme enceinte n'est pas connu. Les données expérimentales disponibles chez l'animal n'ont pas mis en évidence de risque particulier au cours de la reproduction avec des expositions allant jusqu'à 100 ppm.

Le passage dans le lait maternel n'est pas connu.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les nouveau-nés présentent une activité réduite de la MetHb-réductase et sont ainsi exposés à un risque plus important de développer une méthémoglobinémie. L'apparition d'une méthémoglobinémie > 5% a été observée malgré l'administration de concentrations appropriées de NO. Le risque de méthémoglobinémie est majoré en cas de déficit en G6PD et de déficit en méthémoglobine réductase.

Des phénomènes de rebond, avec majoration de la vasoconstriction pulmonaire et hypoxémie, ont été observés après interruption brutale d'un traitement par le monoxyde d'azote inhalé, entraînant rapidement un collapsus cardiovasculaire. Une augmentation de FiO₂ et/ou la reprise du traitement par le monoxyde d'azote inhalé doivent alors être envisagées.

Du dioxyde d'azote (NO₂) se forme rapidement dans les mélanges gazeux contenant du monoxyde d'azote et de l'oxygène (O₂) et peut ainsi provoquer une réaction inflammatoire et des lésions dans les voies respiratoires. Des données chez l'animal suggèrent une sensibilité accrue des voies respiratoires à l'infection lors de l'exposition à de faibles taux de NO₂.

Possibilité d'augmentation du temps de saignement par inhibition de l'agrégation plaquettaire.

4.9. Surdosage

Le surdosage en Kinox entraîne des augmentations des taux de méthémoglobine et de NO₂. Une concentration élevée de NO₂ peut provoquer des lésions pulmonaires aiguës et des cas d'œdème pulmonaire ont été décrits après l'administration de concentrations élevées de monoxyde d'azote par voie inhalée.

Conduite à tenir en cas de surdosage accidentel du patient:

- Traitement symptomatique des troubles respiratoires,
- en cas de persistance d'une méthémoglobinémie malgré la réduction ou l'interruption du traitement, l'injection intraveineuse de vitamine C ou de bleu de méthylène ou une transfusion sanguine seront envisagées en fonction de l'état clinique.

Conduite à tenir en cas d'inhalation massive à la suite de fuites intempestives:

- Surveillance médicale pendant au moins 24 heures,
- en cas de troubles respiratoires, traitement symptomatique,
- en cas de méthémoglobinémie, traitement spécifique (bleu de méthylène).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME RESPIRATOIRE.

Code ATC: R07AX

Le monoxyde d'azote est produit de façon endogène par de nombreuses cellules de l'organisme. Il induit la relaxation des muscles lisses vasculaires entraînant une vasodilatation en se liant au fer héminique de la guanylate-cyclase cytosolique, en activant la guanylate-cyclase et en augmentant les concentrations intracellulaires de guanosine 3',5'-monophosphate cyclique. Une augmentation du GMPc intraplaquettaire peut être responsable d'une inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Administré par voie inhalée, le monoxyde d'azote exerce une action sélective sur la circulation artérielle pulmonaire du fait de sa durée de vie très courte liée à sa rapide inactivation par l'hémoglobine circulante au voisinage de son point de diffusion à travers la barrière alvéolo-capillaire.

Kinox a pour effet une diminution des résistances vasculaires pulmonaires et ne peut être efficace qu'en présence d'une vasoconstriction préalable dans la zone ventilée du poumon. Il améliore l'oxygénation artérielle en induisant une redistribution du débit sanguin pulmonaire des zones non ventilées du poumon présentant un rapport ventilation/perfusion (V/Q) faible dans les zones ventilées et diminuant en conséquence l'effet shunt. L'effet du monoxyde d'azote est dépendant du recrutement alvéolaire.

Le bénéfice de l'administration par voie inhalée de monoxyde d'azote chez les nouveau-nés à terme et les prématurés proche du terme (□ 34 semaines d'âge gestationnel) présentant une détresse respiratoire hypoxémiante est établi par les essais cliniques randomisés contrôlés. L'administration de monoxyde d'azote inhalé n'a pas fait la preuve de son bénéfice chez les nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines, peut être du fait des complications propres à la prématurité.

Les différentes études cliniques effectuées dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë montrent un effet transitoire du monoxyde d'azote inhalé sur l'oxygénation artérielle sans conséquence clinique sur la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation ou la mortalité.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Administré par voie inhalée, le monoxyde d'azote diffuse par voie systémique. La plus grande partie franchit la barrière alvéolo-capillaire et se combine à l'hémoglobine dont la saturation en oxygène se situe entre 60% et 100%. A cette saturation en oxygène, le monoxyde d'azote se fixe principalement à l'oxyhémoglobine qui se transforme en méthémoglobine et en nitrates. Lorsque la saturation en oxygène est faible, le monoxyde d'azote peut se fixer à la désoxyhémoglobine pour former un composé intermédiaire, la nitrosylhémoglobine, qui se dégrade en oxydes d'azote et en méthémoglobine au contact de l'oxygène. Le monoxyde d'azote peut réagir avec l'oxygène et l'eau pour former du dioxyde d'azote et des nitrites, lesquels réagissent avec l'oxyhémoglobine pour produire de la méthémoglobine et des nitrates. Ainsi, les principaux métabolites du monoxyde d'azote retrouvés dans la circulation systémique sont la méthémoglobine et les nitrates.

Les nitrates sont éliminés en majorité par voie urinaire et la méthémoglobine est métabolisée en plusieurs heures en hémoglobine par les réductases endogènes. Les nitrates excrétés dans l'urine, représentent plus de 70 % de la dose de monoxyde d'azote inhalée.

5.3. Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité par administration unique ont montré que l'inhalation de 1000 ppm chez le rat pendant 30 minutes et de 320 ppm chez la souris pendant 8 heures entraîne une mortalité de 50% des animaux.

Les études de toxicité après administration répétée de NO ont montré des signes fonctionnels pulmonaires associés à une méthémoglobinémie qui constitue un marqueur biologique de toxicité pour le NO. A ce titre, la méthémoglobinémie doit être contrôlée régulièrement au cours de tout traitement par le NO. La dose sans effet toxique pour une exposition de 6 heures par jour pendant une durée de 27 jours (du jour 2 après la naissance, au sevrage), est de 100 ppm. Cependant, l'inhalation de 10 ppm de NO, 2 heures par jour, 5 jours sur 7, pendant 5 à 30 semaines est responsable de l'apparition de lésions d'emphysème chez la souris.

Les propriétés mutagènes révélées in vitro mais non in vivo pour ce gaz, semblent liées en partie aux peroxinitrites et à la désamination oxydative de l'acide désoxyribonucleique causée par le NO sur la cellule cible.

Les études des fonctions de reproduction n'ont montré aucune toxicité notoire aussi bien au niveau de la fertilité, de l'embryo-foetotoxicité et de la postnatalité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Azote.

6.2. Incompatibilités

Utiliser du matériel compatible avec le monoxyde d'azote.

6.3. Durée de conservation

Bouteille de 5 litres: 36 mois à une température comprise entre -10° C et + 50°C.

Bouteille de 20 litres: 36 mois à une température comprise entre -10° C et + 50°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

La réalisation de circuit d'adduction de monoxyde d'azote à l'aide de centrales de bouteilles, de canalisations fixes et prises au lit du patient est interdite.

Stockage dans le service de pharmacie

Les bouteilles devront être stockées dans un local aéré, propre, réservé au stockage des gaz à usage médical et fermant à clef. A l'intérieur de ce local, un lieu distinct, type panier grillagé fermant à clef, sera réservé au stockage des bouteilles de monoxyde d'azote.

Elles devront être protégées des risques de chocs et de chute, des matières comburantes et/ou combustibles, de l'humidité et conservées à des températures comprises entre -10 et +50°C.

Stockage dans le service utilisateur

La bouteille, stockée dans la chambre du patient pendant la durée du traitement, sera retournée au service de pharmacie dès l'arrêt du traitement.

La bouteille sera installée dans un emplacement aménagé avec du matériel approprié (type râtelier avec chaînes de fixation) pour la maintenir en position verticale. La bouteille devra être protégée des risques de chocs et de chute, des sources de chaleur ou d'ignition, des matières comburantes et/ou combustibles et de l'humidité.

Transport des bouteilles

Les bouteilles devront être transportées à l'aide de matériel approprié (type chariot muni de chaînes, de barrières ou d'anneaux) pour les protéger des risques de chocs et de chute.

Lors du transfert inter ou intra hospitalier des malades traités par le monoxyde d'azote, les bouteilles devront être arrimées fixement de manière à les maintenir en position verticale et à éviter le risque de chute. Une attention toute particulière devra également être portée à la fixation du manomètre afin d'éviter les risques de ruptures accidentelles.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les bouteilles ont une contenance de 5 l et de 20 l.

Les bouteilles sont en acier ou en aluminium, munies d'un robinet en acier inoxydable ou d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique.

Identification des bouteilles par couleur conventionnellement utilisée : corps peint en noir, ogive peinte en noir avec des bandes horizontales et verticales vertes.

6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Pour éviter tout incident, respecter impérativement les consignes suivantes :

- vérifier le bon état du matériel avant utilisation,
- arrimer fixement les bouteilles au moyen de chaînes, crochets, dans le râtelier prévu à cet effet afin d'éviter toute chute intempestive,
- ne pas utiliser quand la pression dans la bouteille est inférieure à 10 bar,
- ne jamais ouvrir brutalement le robinet: l'ouvrir dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, lentement et complètement, puis tourner ce robinet d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre,
- ne pas manipuler une bouteille dont le robinet n'est pas protégé par un chapeau ou une enveloppe protectrice,

- utiliser un raccord spécifique de type C: raccord mâle diamètre 21,7 mm, pas 1,814 à droite, conforme à la norme NFE 29-650, et un manodétendeur pouvant admettre une pression au moins égale à 1,5 fois la pression maximale de service (200 bar) de la bouteille,
- utiliser un matériel de détente débit-mètre compatible avec le mélange de monoxyde d'azote-azote,
- à chaque nouvelle utilisation purger à 3 reprises le manodétendeur-débitmètre par le mélange monoxyde d'azote-azote,
- ne pas tenter de réparer un robinet défectueux,
- ne pas serrer à la pince la manodétendeur-débitmètre sous peine de risque d'écrasement du joint,
- évacuer les gaz expirés à l'extérieur (en évitant les lieux où ils pourraient s'accumuler). Il conviendra, avant toute utilisation, de s'assurer de la possibilité d'une ventilation suffisante de l'unité de soins pour l'évacuation des gaz en cas d'accident ou de fuites intempestives,
- le monoxyde d'azote étant incolore et inodore, la présence d'un système permettant de détecter sa présence dans l'air ambiant est préconisé dans les lieux d'utilisation et de stockage,
- limite du taux d'exposition du personnel (voir section 4.2 Posologie et mode d'administration).

Instruction pour l'élimination de la bouteille

Une fois la bouteille vide, ne pas la jeter, les bouteilles vides seront collectées par le fournisseur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AIR LIQUIDE SANTE INTERNATIONAL

10, rue Cognacq-Jay

75341 PARIS Cedex 07

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- 565 102-1: bouteille de 5 litres en acier ou en aluminium (corps peint en noir, ogive peinte en noir avec des bandes horizontales et verticales vertes, mention «gaz à usage médical»), munie d'un robinet en acier inoxydable ou d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique.
- 565 103-8: bouteille de 20 litres en acier ou en aluminium (corps peint en noir, ogive peinte en noir avec des bandes horizontales et verticales vertes, mention «gaz à usage médical»), munie d'un robinet en acier inoxydable ou d'un robinet à pression résiduelle en acier inoxydable avec raccord de sortie spécifique.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

Réservé à l'usage hospitalier.

RISORDAN®

isosorbide dinitrate

Forme et présentation

Solution injectable (IV, intracoronaire) à 10 mg/10 ml : Ampoules de 10 ml, boîte de 50.

Composition

	<i>p ampoule</i>
Isosorbide dinitrate (DCI)	10 mg

Excipients : D-mannitol, acide acétique, glycine, acétate de sodium, eau pour préparations injectables.

Voies d'administration

Voie intraveineuse :

Insuffisance ventriculaire gauche en particulier à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

OEdème aigu du poumon cardiogénique.

Angor instable (angor réfractaire, angor spontané, syndrome de menace).

Voie intracoronaire :

Levée d'un spasme artériel coronaire ou d'une vasoconstriction spontanée ou induite soit par un test pharmacologique soit par une manipulation instrumentale, pratiquée dans un but diagnostique ou thérapeutique.

Recherche d'une vasodilatation coronaire maximale en cours de coronarographie, en préparation notamment à une angioplastie coronaire.

Posologies et mode d'administration

Perfusion IV :

La voie intraveineuse est utilisée lorsqu'un effet rapide et soutenu est souhaité.

Perfusion veineuse continue à débit constant :

La posologie initiale est fonction du principe actif et de l'indication.

La posologie sera ensuite adaptée progressivement par paliers de 1 mg/h, en fonction de l'évolution clinique et hémodynamique (surveillance tensionnelle étroite).

L'utilisation prolongée au-delà de 4 à 5 jours de dérivés nitrés par voie intraveineuse expose à un phénomène d'échappement thérapeutique.

En l'absence d'insuffisance cardiaque (angor instable) :

- posologie initiale : 2 à 4 mg/h ;
- posologie d'entretien : 2 à 5 mg/h.

En cas d'insuffisance cardiaque :

- posologie initiale : 2 à 4 mg/h ;
- posologie d'entretien : 2 à 15 mg/h.

Adaptation posologique : toutes les 45 minutes.

Si la tension artérielle systolique est inférieure à 110 mm Hg ou si le patient est en état de déplétion hydrosodée, commencer de 1 à 3 mg/h.

Injection IV directe lente (2 min) :

Utilisable en urgence (oedème aigu du poumon) ou à la phase initiale d'un traitement, à la dose maximale de 2 mg.

Relais de la voie IV : il peut être assuré par l'administration de dérivés nitrés par voie orale ou de dispositifs transdermiques.

Voie intracoronaire :

La dose est fonction de l'effet recherché, la réponse est dose-dépendante :

- en présence d'un spasme artériel coronaire : une dose de 2 à 3 mg est nécessaire ; une deuxième dose peut être utilisée quelques minutes plus tard ;
- en l'absence de spasme artériel coronaire : des doses plus faibles, de 0,1 à 0,5 mg, sont suffisantes pour obtenir une vasodilatation coronaire maximale sans effet périphérique notable.

Contre indications

Absolues :

- Hypersensibilité connue aux dérivés nitrés ou à un des autres constituants de ce médicament.

Relatives :

- Choc hypovolémique, hypotension artérielle.
- Cardiomyopathie obstructive.
- Infarctus du myocarde de siège inférieur avec extension au ventricule droit, à la phase aiguë.
- Hypertension intracrânienne.
- Allaitement.

Mises en garde et précaution d'emploi

Mises en garde :

Lors de l'administration répétée par voie intracoronaire au cours des actes de cardiologie interventionnelle, une hypotension artérielle et un malaise vagal peuvent survenir et peuvent être traités par un remplissage vasculaire et l'administration d'atropine (0,5 mg à 1 mg) par voie intraveineuse.

Précautions d'emploi :

Il est recommandé de ne pas arrêter brutalement le traitement, en raison du risque de rebond.

Contrôler la pression artérielle systémique, avant et pendant la durée du traitement.

La posologie efficace devra être atteinte progressivement en raison du risque d'hypotension artérielle systémique et de céphalées violentes chez certains sujets.

Les substances vasodilatatrices, anti-hypertensives et les diurétiques peuvent majorer l'hypotension provoquée par les dérivés nitrés, surtout chez les personnes âgées.

Il n'est pas logique d'associer le dinitrate d'isosorbide avec la molsidomine, le nicorandil ou le nitroprussiate de sodium.

Grossesse et allaitement

Grossesse :

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du dinitrate d'isosorbide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, hormis en situation aiguë, l'utilisation du dinitrate d'isosorbide est déconseillée pendant la grossesse.

Allaitement :

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

Effets indésirables

- Céphalées dose-dépendantes, fréquentes en début de traitement et le plus souvent transitoires, ou pouvant nécessiter une diminution de posologie.
- Hypotension artérielle surtout rapportée chez le sujet âgé ou lors d'association à d'autres vasodilatateurs. Ces hypotensions peuvent être associées à une tachycardie réflexe et s'accompagner de sensations vertigineuses, de lipothymies, ou de syncopes exceptionnellement.
- Vasodilatation cutanée avec érythème et bouffées de chaleur.
- Troubles digestifs (nausées et vomissements).

Surdosage

En cas de surdosage massif, les dérivés nitrés peuvent entraîner une méthémoglobinémie, justifiant une prise en charge en milieu spécialisé.

Pharmacodynamie

Vasodilatateur utilisé en cardiologie (C01DA08).

Les dérivés nitrés sont des donneurs de monoxyde d'azote (NO). Le NO, en stimulant la formation de GMP cyclique, conduit à une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.

Les actions principales des dérivés nitrés sont les suivantes :

- une vasodilatation veineuse prédominante et responsable d'une diminution du retour veineux cardiaque, donc de la précharge cardiaque ;
- une vasodilatation coronaire qui, associée à une diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche liée à la diminution du retour veineux, entraîne une redistribution de la perfusion coronaire vers les zones sous-endocardiques, particulièrement vulnérables à l'ischémie ;
- une action antispastique au niveau coronaire ;

- une vasodilatation artériolaire périphérique à forte dose, entraînant une réduction des résistances vasculaires périphériques, donc de la post-charge cardiaque.

Ces effets contribuent au repos et à l'effort, à une diminution des besoins en oxygène du myocarde (diminution de la charge de travail cardiaque liée aux pré- et post-charge) et à une augmentation des apports en oxygène (vasodilatation coronaire et redistribution), qui sont à l'origine des indications des dérivés nitrés dans l'angor.

Par ailleurs la diminution du retour veineux cardiaque, qui s'accompagne d'une diminution des pressions capillaires pulmonaires, associée à la diminution de la post-charge en cas de fortes doses de dérivés nitrés, sont à l'origine des indications de certains dérivés dans l'insuffisance cardiaque gauche ou globale.

Par voie intracoronaire chez l'homme :

- une dose intracoronaire de 0,1 à 0,5 mg de DNIS permet d'obtenir une vasodilatation coronaire sans effet hémodynamique périphérique ;
- les doses supérieures de 1 à 3 mg permettent de lever le spasme artériel coronaire mais peuvent entraîner les effets hémodynamiques périphériques connus des dérivés nitrés ;
- l'effet hémodynamique et coronaire maximal se situe entre la 2^e et la 4^e minute, des doses supplémentaires peuvent être réinjectées après ce délai.

Pharmacocinétique

En perfusion IV à débit constant (2 à 2,5 mg/h), sans dose de charge, les concentrations plasmatiques en DNIS atteignent un pseudo-plateau d'équilibre en 90 à 120 min de perfusion. La baisse de pression artérielle systolique et de travail cardiaque (produit pression systolique - fréquence cardiaque) observée dès la 20^e min de perfusion est maximale au plateau de concentration et se prolonge plus de 2 h après l'arrêt de celle-ci. Le DNIS en perfusion IV se caractérise par des paramètres de distribution élevés : le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est de l'ordre de 4,35 l/kg \pm 1,7 et la clairance systémique de l'ordre de 3,80 l/min \pm 1,48.

La diffusion tissulaire, chez l'animal, est importante et rapide : le cœur, les parois artérielles et veineuses notamment sont durablement imprégnés. Par cette voie, le DNIS est aussi métabolisé par les glutathions transférases hépatiques (dénitration en 2- et 5-mononitrates d'isosorbide).

La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 65 min \pm 30, et s'apparente à celle trouvée après administration par voie perlinguale et orale.

Incompatibilités

Compatibilité avec le matériel de perfusion : des études montrent qu'une partie non négligeable des dérivés nitrés injectables est adsorbée par le plastique du matériel de perfusion en chlorure de polyvinyle.

- Contenant et seringues : le matériel en verre, en polypropylène ou en polyéthylène doit être utilisé préférentiellement.
- Tubulures, prolongateur : l'utilisation de tubulures et de prolongateur en polypropylène, polyéthylène ou en téflon est recommandée.

Prescription/délivrance/prise en charge

LISTE I

Réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la Santé publique.

AMM 555 792.5 (1981 rév 25. 09. 2006).

Collect. AP.

DOBUTAMINE®

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dobutamine *..... 250,00 mg

*sous forme de chlorhydrate de dobutamine

Pour un flacon de 20 ml

Pour les excipients, voir 6.1.

3. **FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution à diluer pour perfusion

4. **DONNÉES CLINIQUES**

4.1 Indications thérapeutiques

4.1.1 Syndromes de bas débit, entre autres d'étiologie suivante

- Bas débit au cours ou après chirurgie cardiaque,
- États de choc d'origine toxi-infectieuse après remplissage vasculaire et après vérification de la fonction myocardique,
- Infarctus du myocarde en état de bas débit immédiatement menaçant,
- Embolies pulmonaires graves,
- Valvulopathies et cardiomyopathies non obstructives en poussée de décompensation,
- Modification de la pré charge associée à de hauts niveaux de PEEP (pression positive téléexpiratoire),

4.1.2 Utilisable en exploration fonctionnelle cardiovasculaire, lorsque l'épreuve d'effort n'est pas réalisable ou est insuffisante.

Sans objet.

4.2 Posologie et mode d'administration

VOIE INTRAVEINEUSE STRICTE

L'administration de la dobutamine doit toujours se faire en perfusion intraveineuse continue à l'aide d'une seringue électrique, pour assurer une administration stable et régulière du médicament.

Avant la perfusion, DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution injectable pour perfusion, doit être dilué dans une solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %, afin d'obtenir un volume final d'au moins 50 ml.

Le rythme de perfusion permettant d'obtenir une augmentation significative du débit cardiaque est de l'ordre de 2,5 à 10 µg par kilogramme de poids corporel et par minute.

Dans le cadre de l'administration hors du cadre hospitalier, les critères d'adaptation de la posologie sont précisés au paragraphe 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi.

Il a été montré qu'une tolérance pouvait se développer lors de perfusions continues de 72 heures ou plus ; en conséquence, des doses plus élevées peuvent être nécessaires pour obtenir les mêmes effets (des doses de 40 µg/kg/mn ont été administrées).

Choix du rythme de perfusion :

Doses µg/kg/mn	Rythme d'administration		
	250 µg/ml* (ml/kg/mn)	500 µg/ml** (ml/kg/mn)	1000 µg/ml*** (ml/kg/mn)
2,5	0,01	0,005	0,0025
5	0,02	0,01	0,005
7,5	0,03	0,015	0,0075
10	0,04	0,02	0,01
12,5	0,05	0,025	0,0125
15	0,06	0,03	0,015

* 250 mg par litre de solvant

** 500 mg par litre ou 250 mg par 500 ml de solvant

*** 1000 mg par litre ou 250 mg par 250 ml de solvant

Chez l'enfant, l'utilisation de la dobutamine doit être étroitement surveillée (cf. 4.4).

En exploration fonctionnelle cardiovasculaire, le test de déclenchement d'ischémie myocardique utilise des doses supra thérapeutiques (atteintes par paliers de 10 µg/kg/mn toutes les 2 minutes et ne pouvant dépasser 40 µg/kg/minutes), avec ou sans atropine, sous surveillance du rythme cardiaque, de la pression artérielle, de l'ECG toutes dérivations et de l'échocardiogramme avec un appareillage adapté.

Il peut aussi être combiné à la tomoscintigraphie myocardique.

Il est pratiqué dans un établissement disposant d'un service de réanimation, et dans une salle disposant d'un matériel de réanimation incluant un défibrillateur.

4.3 Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- Obstacle mécanique au remplissage ou à l'éjection, notamment cardiomyopathie obstructive, valvulopathie aortique,
- Hypersensibilité à la dobutamine,
- Patients avec obstruction dynamique intra ventriculaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Lorsque l'administration est réalisée en milieu hospitalier, surveillance constante des paramètres cardio-vasculaires : fréquence cardiaque, pression artérielle si besoin complétée par l'enregistrement de l'activité électrique cardiaque, par la mesure des dimensions ventriculaires ou de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion ainsi que la diurèse.

Lorsque l'administration est réalisée hors du cadre hospitalier c'est à dire dans l'attente de l'admission à l'hôpital, il est impératif de respecter les mesures suivantes :

le médecin restera à côté du patient pendant l'administration de DOBUTAMINE PANPHARMA,

la posologie sera augmentée par paliers en commençant par 2,5 µg/kg/mn, et en augmentant régulièrement en fonction de l'état clinique du patient :

o la pression artérielle sera surveillée au moins toutes les 15 min,

o la fréquence cardiaque sera également surveillée toutes les 15 min : en cas de tachycardie jugée trop importante, le rythme de perfusion devra être diminué de moitié ou le traitement interrompu momentanément. L'administration sera également arrêtée en cas d'irrégularités du rythme ou de tachycardie soudaine faisant craindre le développement d'une hyper-excitabilité ou d'une tachycardie ventriculaire.

Augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle : la dobutamine peut entraîner une nette augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle, plus particulièrement de la pression systolique.

Durant les études cliniques, environ 10 p. cent des patients ont eu une accélération du rythme cardiaque de l'ordre de 30 pulsations par minute ou plus, et environ 7,5 p. cent ont eu une augmentation de la pression systolique de 50 mm de Hg ou plus. En général, ces effets sont rapidement réversibles en réduisant la posologie.

Les patients atteints d'une hypertension artérielle préexistante semblent plus prédisposés à développer une réponse hypertensive.

Accélération de la conduction auriculo-ventriculaire : celle-ci peut entraîner une élévation de la fréquence ventriculaire chez les patients en fibrillation ou en flutter auriculaires.

Activité ectopique : la dobutamine peut favoriser ou aggraver une activité ventriculaire ectopique, mais elle entraîne rarement une tachycardie ou une fibrillation ventriculaire.

Antécédents de troubles du rythme cardiaque graves : les patients ayant de tels antécédents seront particulièrement surveillés avec un enregistrement continu électrocardiographique.

Précautions d'emploi

Généralités

Avant d'entreprendre un traitement par la dobutamine, il convient de corriger une éventuelle hypovolémie par le remplissage vasculaire, ainsi qu'une éventuelle acidose ou hypoxie, ou les deux ainsi qu'une éventuelle hypokaliémie.

Les troubles du rythme ou de la conduction ne sont pas des contre-indications à la dobutamine, contrairement aux digitaliques.

Chez des patients en fibrillation auriculaire, une imprégnation digitalique est recommandée avant institution du traitement par la dobutamine.

- L'arrêt progressif du traitement est recommandé.
- Dans certaines situations critiques, il peut être recommandé d'associer la dobutamine et une contrepulsion par ballonnet intra-aortique.
- L'utilisation de la dobutamine en exploration fonctionnelle cardiovasculaire, comme toute épreuve de provocation chez le patient coronarien, comporte des risques qui justifient une surveillance étroite.

Cas particuliers

- Insuffisance cardiaque au cours de la phase aiguë d'un infarctus du myocarde

Le traitement de l'insuffisance cardiaque et la réduction du diamètre du coeur diminuent la consommation d'oxygène. Cependant, on ne peut écarter totalement le risque d'augmentation de la consommation d'oxygène et de la taille de l'infarctus par exagération de l'ischémie liée à l'administration d'un agent inotrope.

Toutefois, les résultats cliniques et expérimentaux observés avec la dobutamine après une phase aiguë d'infarctus du myocarde suggèrent que la dobutamine n'a pas d'effet indésirable sur le myocarde lorsqu'elle est utilisée à des doses n'entraînant pas d'augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle. Ainsi, la posologie doit être adaptée de façon à prévenir une accélération du rythme cardiaque et une élévation de la pression artérielle systolique.

- Hypotension

D'une façon générale, lorsque la pression artérielle moyenne est inférieure à 70 mmHg une hypovolémie peut être suspectée et dans ce cas, il faut la corriger par un volume approprié de solutions avant d'administrer la dobutamine.

- Etats de choc d'origine toxi-infectieuse

Si après expansion volémique, l'évaluation de l'état hémodynamique du patient (cathéter de Swan-Ganz, Pression Veineuse Centrale ou Echocardiographie-Doppler) met en évidence une défaillance cardiaque prédominante ($IC < 2,5 \text{ l/min/m}^2$, $PAPO > 14 \text{ mmHg}$, $RVS > 1 \text{ } 100 \text{ dyn. s. cm}^{-5}/\text{m}^2$) ou une défaillance vasculaire prédominante ($IC > 4 \text{ l/min/m}^2$, $12 \text{ mmHg} < PAPO < 14 \text{ mmHg}$, $RVS < 1 \text{ } 100 \text{ dyn. s. cm}^{-5}$), DOBUTAMINE PANPHARMA peut améliorer la pression de la perfusion, le transport d'oxygène et l'oxygénation tissulaire. En cas de défaillance cardiaque prédominante, l'association dopamine + dobutamine peut être recommandée et de même, en cas de défaillance vasculaire prédominante, l'association noradrénaline + dobutamine.

- Pédiatrie

La dobutamine a été administrée à des enfants en état de bas débit résultant d'une insuffisance cardiaque décompensée, d'une chirurgie cardiaque et d'un choc cardiogénique ou septique. Quelques effets hémodynamiques de la dobutamine peuvent être quantitativement ou qualitativement différents chez l'enfant en comparaison avec l'adulte. L'augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle semble être plus fréquente et plus intense chez l'enfant. La pression capillaire pulmonaire peut ne pas être abaissée chez l'enfant, contrairement à l'adulte ; celle-ci peut éventuellement s'élever, en particulier chez l'enfant de moins d'un an.

Ainsi, l'utilisation de la dobutamine chez l'enfant doit être étroitement surveillée en tenant compte de ces caractéristiques pharmacodynamiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Sans objet.

4.6 Grossesse et allaitement

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais un effet foetotoxique. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la dobutamine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

La dobutamine peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle : une élévation de la pression systolique de 10 à 20 mm de Hg et une accélération du rythme cardiaque de 5 à 15 pulsations par minute ont été notées chez de nombreux patients.

Diminution rapide de la pression artérielle : des cas ont été rapportés occasionnellement avec la dobutamine. La réduction de la posologie ou l'arrêt de la perfusion permettent, en général, un retour rapide de la pression sanguine aux valeurs initiales. Cependant, dans de rares cas un traitement symptomatique peut être nécessaire, et la réversibilité n'est pas toujours immédiate.

Activité ventriculaire ectopique : des troubles du rythme ventriculaire (essentiellement extrasystoles) ont été retrouvés chez environ 5 p. cent des patients.

Accélération du rythme ventriculaire : elle a été observée en cas de fibrillation ou de flutter auriculaires.

Réactions au site d'injection : il a été rapporté quelques cas de phlébite. Des réactions inflammatoires locales ont été décrites après extravasation accidentelle.

Effets divers : la survenue peu fréquente (1 à 3 p. cent des patients) des effets indésirables suivants a été signalée : nausées, céphalées, douleur angineuse, douleur thoracique non spécifique, palpitations ou dyspnée.

L'administration de la dobutamine peut entraîner une légère baisse de la kaliémie, voire de rares cas d'hypokaliémie chez les patients à risque, notamment chez les patients soumis à un traitement par diurétiques hypokaliémisants (cf : Précautions d'emploi).

Administration prolongée : des perfusions allant jusqu'à 72 heures n'ont pas révélé de nouveaux effets indésirables.

Hypersensibilité : des réactions suggérant une hypersensibilité liée à l'administration de la dobutamine, de type rash cutané, fièvre, éosinophilie et bronchospasme ont quelquefois été rapportées.

En raison de la présence de métabisulfite de sodium, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes.

4.9 Surdosage

Le surdosage se traduit par :

anorexie,

- nausées,
- vomissements,
- tremblement,
- anxiété,
- palpitations,
- céphalées,
- dyspnée,
- douleurs thoraciques.

Les effets inotrope et chronotrope positifs de la dobutamine peuvent entraîner une hypertension, une tachyarythmie, une fibrillation ventriculaire ou une ischémie myocardique. Une hypotension a été exceptionnellement décrite.

Compte tenu de la courte durée d'action de DOBUTAMINE PANPHARMA, il n'est, en général, pas nécessaire de prendre d'autres mesures que de réduire le rythme d'administration ou de suspendre temporairement le traitement jusqu'à ce que l'état du malade se stabilise. En cas de nécessité, un traitement symptomatique doit être utilisé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

STIMULANT CARDIAQUE ADRÉNERGIQUE ET DOPAMINERGIQUE

(C01CA07 : système cardio-vasculaire)

La dobutamine est un agent inotrope dont l'activité primaire résulte d'une stimulation des récepteurs adrénergiques cardiaques. Les effets sur la fréquence cardiaque, la conduction intra-cardiaque et la pression artérielle sont modérés et inférieurs à ceux observés après une dose équipotente d'isoprénaline. La faible incidence d'élévation de la pression artérielle est liée à la compensation de l'augmentation du débit cardiaque par la baisse concomitante des résistances vasculaires périphériques.

A la différence de celle de la dopamine, l'action de la dobutamine n'est pas liée à la libération endogène de noradrénaline et ne dépend donc pas des réserves cardiaques de ce médiateur.

Chez l'homme, la dobutamine augmente le volume d'éjection et le débit cardiaque tandis qu'il diminue les pressions de remplissage ainsi que les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires. La courbe de la fonction ventriculaire est déviée vers le haut et à gauche, ce qui reflète une augmentation de la contractilité myocardique.

Chez l'animal, la dobutamine diminue la vasoconstriction hypoxique pulmonaire, entraînant une perfusion accrue dans les zones faiblement ventilées.

La dobutamine n'agit pas sur les récepteurs dopaminergiques. De ce fait, elle ne dilate pas sélectivement les vaisseaux rénaux ou splanchniques.

La dobutamine peut cependant améliorer le débit sanguin rénal, le taux de filtration glomérulaire, le débit urinaire et l'excrétion sodique, en augmentant le débit cardiaque et en provoquant une vasodilatation non sélective.

Une facilitation de la conduction auriculo-ventriculaire a été observée pendant l'administration de la dobutamine lors d'études électro-physiologiques chez l'homme et lors de fibrillation ou de flutter auriculaires chez des malades.

Au cours des études expérimentales et cliniques, l'administration de la dobutamine n'a pas ou peu augmenté la consommation d'oxygène par le myocarde sauf dans les cas où la fréquence cardiaque, ou la pression artérielle, ou les deux à la fois, avaient augmenté.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Bien que le délai d'action de la dobutamine soit de 1 à 2 minutes, un délai de 10 minutes peut être nécessaire pour atteindre des concentrations plasmatiques en état d'équilibre et le plein effet de la dose quelle que soit la vitesse de perfusion.

Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont liées à la vitesse de perfusion de façon linéaire.

A une vitesse de perfusion de 5 µg/kg/mn, la concentration plasmatique moyenne est de 100 ng/ml environ chez les patients en insuffisance cardiaque congestive. La clairance plasmatique de la dobutamine chez l'homme est de 2,4 l/mn/m², le volume de distribution est approximativement de 20 p. cent du poids corporel, et la demi-vie d'élimination plasmatique est inférieure à 3 minutes.

Les principales voies métaboliques sont une méthylation suivie d'une conjugaison. Les métabolites sont éliminés par voies urinaire et biliaire. Les principaux produits d'élimination urinaire chez l'homme sont les conjugués de la dobutamine et le 3-O-méthyl dobutamine. Le dérivé 3-O-méthyl est inactif.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études effectuées chez la rate et la lapine jusqu'à respectivement 5 et 2 fois la Dose Thérapeutique Humaine ne mettent pas en évidence d'effet tératogène ; à la plus forte dose, il est observé un retard d'ossification chez le rat. L'administration périnatale (50 mg/kg/j) à des rats produit une diminution de taille transitoire des petits.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Métabisulfite de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion est inactivé par les solutions alcalines : ne pas mélanger avec du bicarbonate de sodium à 5 pour cent ou avec d'autres solutions alcalines. DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant à la fois du bisulfite de sodium et de l'éthanol.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Après dilution, la solution est à utiliser immédiatement.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ml en flacon (verre incolore, type II) muni d'un bouchon élastomère.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Avant administration, DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion doit être dilué dans du sérum glucosé à 5 pour cent ou du chlorure de sodium à 0,9 pour cent ou de lactate de sodium à 1,85 % afin d'obtenir un volume final d'au moins 50 ml. Les solutions contenant DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion peuvent virer au rose, d'autant plus avec le temps. Ce changement de couleur est dû à une légère oxydation du médicament mais n'implique aucune diminution significative d'activité.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LABORATOIRES PANPHARMA

Z.I. DU CLAIRAY LUITRE 35133 FOUGERES

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE □ 563 347-7 : 20 ml en flacon (verre), boîte de 10

PERFANE®

PERFANE 100 mg/20 ml sol inj IV et p perf IV

FORME

solution injectable

COMPOSITION

	par amp
énoximone	100 mg

Excipients : sodium hydroxyde, éthanol à 95 %, propylèneglycol, eau ppi.

INDICATIONS

Traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque aiguë congestive.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE :

- Traitement initial :

Le traitement peut être mis en route à la dose de 0,5 à 1,0 mg/kg administrée à une vitesse n'excédant pas 12,5 mg/min ; des doses répétées de 0,5 mg/kg peuvent être administrées toutes les 30 minutes jusqu'à ce qu'une réponse hémodynamique satisfaisante soit obtenue ou jusqu'à ce qu'une dose cumulative totale de 3,0 mg/kg soit atteinte.

Le traitement peut également être mis en route à l'aide d'une perfusion à la vitesse de 90 µg/kg/min administrée sur 10 à 30 minutes et cela jusqu'à ce que la réponse hémodynamique recherchée soit obtenue.

- Traitement d'entretien :

Le maintien de la réponse hémodynamique peut être obtenu par une injection répétée de solution diluée de Perfane (4 à 8 fois par 24 heures) à une dose pouvant atteindre la dose initiale efficace (maximum 3 mg/kg).

Le traitement peut également être maintenu à l'aide d'une perfusion continue ou intermittente, à la dose de 5 à 20 µg/kg/min sur une durée pouvant aller jusqu'à 48 heures.

- Utilisation chez l'enfant :

La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant.

MODE D'ADMINISTRATION :

Le pH de la solution étant approximativement de 12 :

- cette solution doit être diluée avant injection,
- son usage est strictement intraveineux.

La spécialité doit être diluée dans une solution à 0,9 % de chlorure de sodium ou dans de l'eau pour préparation injectable. Ne pas utiliser d'autres solutions et notamment ne pas utiliser de solution de glucose du fait d'un risque de cristallisation.

Si la dilution n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée à température ambiante pendant 24 heures au maximum.

Seuls les flacons en plastique devront être utilisés pour préparer les dilutions, afin d'éviter le risque de cristallisation qui se produit dans l'heure qui suit si la dilution est laissée dans des flacons ou seringues de verre. Ne pas réfrigérer les dilutions du fait d'un risque de cristallisation.

Aucun autre produit ou liquide ne doit être mélangé dans le même flacon ou dans la même seringue que la solution, ou même administré en même temps dans la même ligne de perfusion.

La procédure suivante est recommandée :

diluer le produit volume à volume soit avec une solution à 0,9 % de chlorure de sodium, soit avec de l'eau pour préparation injectable.

CONTRE-INDICATIONS

Absolue(s) :

- Cardiomyopathie obstructive sévère
- Valvulopathie obstructive sévère
- Hypovolémie sévère
- Anévrisme ventriculaire
- Fibrillation auriculaire
- Hypersensibilité à l'un des composants

MISES EN GARDE et PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Respecter l'indication officielle
Les conditions d'emploi de l'énoximone n'ayant pas encore été déterminées dans l'infarctus du

myocarde en phase aiguë et chez l'enfant, l'énoximone n'est par conséquent pas recommandé dans ces cas.

- **Enfant de moins de 15 ans**
Les conditions d'emploi de l'énoximone n'ayant pas encore été déterminées chez l'enfant, l'énoximone n'est par conséquent pas recommandé dans ce cas.
- **Tenir compte de la teneur en alcool**
Ce médicament contient 84,2 mg d'alcool par ml. Il est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans.
- **Ne pas absorber d'alcool pendant le traitement**
Ce médicament contient 84,2 mg d'alcool par ml. Il est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans.
- **Surveillance de la pression artérielle pendant le traitement**
La pression artérielle et l'électrocardiogramme devront être suivis de façon étroite pendant l'injection intraveineuse.
- **Surveillance de l'électrocardiogramme pendant le traitement**
La pression artérielle et l'électrocardiogramme devront être suivis de façon étroite pendant l'injection intraveineuse.
- **Hypotension artérielle**
La pression artérielle et l'électrocardiogramme devront être suivis de façon étroite pendant l'injection intraveineuse. Chez les patients présentant une hypotension symptomatique, l'énoximone sera administré à vitesse réduite ou, si nécessaire, le traitement sera stoppé.
- **Tachycardie ventriculaire**
En cas de rythme ventriculaire rapide, d'extrasystoles ventriculaires nombreuses ou prématurées ou multifocales, on recommandera une surveillance particulière (posologie réduite et contrôle continu électrocardiographique).
- **Extrasystoles ventriculaires**
En cas de rythme ventriculaire rapide, d'extrasystoles ventriculaires nombreuses ou prématurées ou multifocales, on recommandera une surveillance particulière (posologie réduite et contrôle continu électrocardiographique).
- **Surveillance de l'ionogramme plasmatique pendant le traitement**
La volémie, le bilan hydro-électrolytique et la fonction rénale seront suivis lors du traitement par l'énnoximone. L'amélioration du débit cardiaque peut nécessiter une réduction de la posologie des diurétiques.
- **Surveillance de la fonction rénale pendant le traitement**
La volémie, le bilan hydro-électrolytique et la fonction rénale seront suivis lors du traitement par l'énnoximone. L'amélioration du débit cardiaque peut nécessiter une réduction de la posologie des diurétiques.
- **Surveillance des plaquettes pendant le traitement**
Une numération des plaquettes est recommandée (cf Effets secondaires).

- Surveillance de la fonction hépatique pendant le traitement
Il est recommandé de suivre les patients afin de détecter les modifications éventuelles des enzymes hépatiques. Si des augmentations des enzymes hépatiques surviennent et si elles ont une traduction clinique, le traitement doit être interrompu.
- Respecter les conditions d'utilisation du médicament
Des précautions devront être prises pour éviter toute diffusion extraveineuse lors de l'administration du produit.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :

Bien que les données obtenues après administration orale n'aient pas révélé d'effets tératogènes ou embryotoxiques chez l'animal, l'énoximone sous forme injectable ne sera utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel encouru.

Allaitement :

Bien que les données obtenues après administration orale n'aient pas révélé d'effets tératogènes ou embryotoxiques chez l'animal, l'énoximone sous forme injectable ne sera utilisé en période d'allaitement que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel encouru.

EFFETS INDESIRABLES

- Extrasystole
- Arythmie supraventriculaire
- Arythmie ventriculaire
- Hypotension artérielle
- Céphalée
- Insomnie
- Nausée
- Vomissement
- Diarrhée
- Frisson (Cas isolés)
- Fièvre (Cas isolés)

- Oligurie (Cas isolés)
- Rétention urinaire (Cas isolés)
- Douleur des extrémités (Cas isolés)
- Thrombopénie
- Enzymes hépatiques (augmentation)

PHARMACODYNAMIE

- **Classement ATC :**
C01CE03 / ENOXIMONE
- **Classement Vidal :**
Inhibiteur des phosphodiésterases \ Insuffisance cardiaque aiguë (Énoximone)

PRESENTATIONS

Liste I

- **CIP : 5560264** (PERFANE 100 mg/20 ml sol inj IV et p perf IV : 10Amp/20ml).
Disponibilité : hôpitaux

LASILIX®

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FUROSEMIDE RENAUDIN 250 mg/25 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Furosémide..... 250 mg

Pour 1 ampoule

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Insuffisance rénale aiguë oligo-anurique.
- Poussée d'insuffisance rénale aiguë sur une insuffisance rénale chronique connue (traumatisme, intervention chirurgicale, etc.).
- Urgences cardiologiques : oedème aigu du poumon, asystolie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie intraveineuse.

1 g à 1,5 g par 24 heures à dose progressivement croissante :

- en injection intraveineuse lente (4 à 6 minutes par ampoule de 250 mg) discontinuée dans la tubulure d'une perfusion, toutes les 6 heures ou toutes les 4 heures, en commençant par une dose de 80 mg et en augmentant si nécessaire jusqu'à une dose maximale de 250 mg par injection,
- en perfusion continue, au moyen d'une pompe à débit constant de 4 mg/min (sans dépasser 1 à 1,5 g/24 h, cf. 4.8. Effets indésirables). La posologie sera adaptée en fonction de la diurèse obtenue.

En cas d'échec, arrêt du traitement au bout de 48 heures.

La reprise de la diurèse peut ne pas dispenser d'épuration extra-rénale dont les indications seront portées sur le niveau de l'urée, de la créatinine et des troubles ioniques et acido-basiques.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants:

- insuffisance rénale aiguë fonctionnelle,
- encéphalopathie hépatique,
- allergie aux sulfamides,
- obstacle sur les voies urinaires en cas d'oligurie,
- hypovolémie ou déshydratation,
- allaitement.
- Chez l'hémodialysé et l'insuffisant rénal sévère, on éliminera une hépatite en évolution et une insuffisance hépatocellulaire sévère, car du fait de l'insuffisance rénale associée, l'élimination se fait par voie biliaire et il y a donc un risque d'accumulation.

Ce médicament est généralement déconseillé pendant la grossesse ainsi qu'en association avec le lithium ou le sultopride (cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

La prise accidentelle de furosémide peut entraîner une hypovolémie avec déshydratation (cf. 4.9. Surdosage).

Chez l'insuffisant hépatocellulaire, le traitement sera conduit avec prudence sous surveillance hydroélectrolytique stricte compte tenu d'un risque d'encéphalopathie hépatique (cf. Précautions particulières d'emploi). L'interruption du traitement devra alors être immédiate.

La quantité de furosémide présente dans cette spécialité est plus importante que dans les autres présentations habituellement utilisées.

Précautions particulières d'emploi

Une surveillance régulière sera effectuée par :

- contrôle de la pression artérielle,
- contrôle du volume de la diurèse horaire,
- contrôle sanguin de la créatinine.

Equilibre hydroélectrolytique

Natrémie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves.

La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risques représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (cf. 4.8. Effets Indésirables et 4.9. Surdosage).

Kaliémie

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques de l'anse. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risques représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec oedèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques.

L'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Chez les patients présentant un espace QT long à l'ECG, d'origine congénitale ou médicamenteuse, l'hypokaliémie favorise la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales, surtout en présence d'une bradycardie.

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

Glycémie

L'effet hyperglycémiant est modeste. Néanmoins, chez le diabétique, le contrôle de la glycémie doit être systématique.

Uricémie

La déplétion hydrosodée induite par le furosémide réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée. Il conviendra d'être prudent chez le goutteux.

Mise en solution

Les solutions de furosémide ont un pH de 9 mais aucun pouvoir tampon. Il existe un risque de précipitation si le furosémide est introduit dans une solution de pH inférieur à 7.

Sportifs

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

+ Lithium : Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.

+ Sultopride : Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant).

Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ A.I.N.S. (voie générale), y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2, acide acétylsalicylique...) : Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS).

Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Autres hypokaliémisants : amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants

Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).

Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapie digitalique. Utiliser des laxatifs non stimulants.

+ Digitaliques : Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Surveillance de la kaliémie et éventuellement, électrocardiogramme.

+ Diurétiques hyperkaliémiants (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène) : L'association rationnelle, utile pour certains patients n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'une hyperkaliémie.

Surveillance de la kaliémie, éventuellement de l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+ Aminosides (voie parentérale) : Augmentation des risques néphrotoxique et ototoxiques des aminosides (insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation entraînée par le diurétique).

Association possible sous surveillance de l'état d'hydratation et des fonctions rénales et cochléo-vestibulaires et éventuellement des concentrations plasmatiques de l'aminoside.

+ Phénytoïne : Diminution de l'effet diurétique pouvant atteindre 50%.

Utiliser éventuellement des doses plus élevées de diurétique.

+ Carbamazépine : Risque d'hyponatrémie symptomatique.

Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II : Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration d'un traitement par un I.E.C. ou un inhibiteur de l'angiotensine II, en cas de déplétion hydrosodée préexistante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut :

soit arrêter le diurétique durant 3 jours avant le début du traitement par l'IEC ou l'inhibiteur de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire.

soit administrer des doses initiales réduites d'IEC ou de l'inhibiteur de l'angiotensine II et suivre une progression lente.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive, commencer par une dose très faible d'IEC ou d'inhibiteur de l'angiotensine II, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (dosage de créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'IEC ou par inhibiteur de l'angiotensine II.

+ Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride): antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), et de classe III (amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide), certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, halofantrine, sparfloxacine, pentamidine, vincamine IV, moxifloxacine...

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant).

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, biologique (électrolytique) et électrocardiographique.

+ Metformine : Acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse.

Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 µmoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 µmoles/litre) chez la femme.

+ Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés

Réhydratation avant administration du produit iodé.

+ Baclofène : Majoration de l'effet antihypertenseur.

Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Associations à prendre en compte

+ Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison) : Réduction de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques (tricycliques) : Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

+ Amifostine : Majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Calcium (sels de) : Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

+ Ciclosporine : Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations plasmatiques de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du furosémide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En règle générale, l'administration du furosémide doit être évitée chez la femme enceinte et ne jamais être prescrit au cours des oedèmes physiologiques (et ne nécessitant donc pas de traitement) de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie foetoplacentaire, avec un risque d'hypotrophie foétale.

Les diurétiques (sous forme orale) restent néanmoins un élément essentiel du traitement des oedèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

Dans le cadre des indications thérapeutiques de FUROSEMIDE RENAUDIN, l'administration chez la femme enceinte pendant une courte durée sera appréciée au cas par cas, en tenant compte du rapport bénéfice/risque.

Allaitement

Le furosémide est excrété dans le lait maternel. Les diurétiques de l'anse diminuent la sécrétion lactée et la lactation est inhibée à partir d'une dose unique de 40 mg. En conséquence, l'allaitement est une contre-indication à l'utilisation de ce médicament.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- Parfois une augmentation discrète de l'uricémie (de l'ordre de 10 à 30 mg/l) peut apparaître au cours du traitement et exceptionnellement favoriser un accès de goutte.
- Une élévation de la glycémie est parfois observée, le plus souvent lors d'une administration intense et courte notamment par voie intraveineuse. Seuls quelques cas exceptionnels de diminution de la tolérance glucidique ont été rapportés.
- Des perturbations hydroélectrolytiques peuvent être observées en relation avec l'activité du produit : déshydratation, hyperazotémie, hyponatrémie, hypovolémie accompagnée d'hypotension orthostatique justifiant l'arrêt du médicament ou la réduction de la posologie. Elles sont favorisées par l'association à un régime désodé trop strict.
- Quelques hypokaliémies associées ou non à une alcalose métabolique peuvent être observées. Elles surviennent plus volontiers lors de l'utilisation de doses élevées ou chez les cirrhotiques, les dénutris et les insuffisants cardiaques (cf. Précautions particulières d'emploi). Ces hypokaliémies peuvent être particulièrement graves chez les insuffisants cardiaques et peuvent, d'autre part, entraîner des troubles du rythme sévères en particulier des torsades de pointes (pouvant être mortelles) surtout lorsqu'il y a association avec des antiarythmiques du groupe de la quinidine.
- Quelques rares cas de calcifications rénales associées à une hypercalciurie ont été observés chez de très grands prématurés traités par de fortes doses de furosémide injectable pour une cardiopathie congénitale avec insuffisance cardiaque.
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (cf. 4.3. Contre-indications et 4.4. Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).
- Quelques rares cas de réactions cutanées parfois bulleuses, de douleurs lombaires, de leucopénies et thrombopénies ont été signalés.
- Possibilité de troubles digestifs.
- L'administration de doses très élevées de furosémide injectable – notamment lorsque la vitesse d'injection recommandée (4 à 6 minutes pour l'injection IV directe ou 4 mg par minute pour la perfusion) n'a pas été respectée – peut entraîner des baisses transitoires de l'acuité auditive et, lors de l'association avec un antibiotique du groupe des aminosides, ototoxique, quelques rares cas d'atteintes définitives ont été exceptionnellement observés.

4.9. Surdosage

Une hypovolémie par déshydratation avec troubles électrolytiques peut être observée en cas de surdosage. Le traitement consiste en une compensation des pertes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique: DIURETIQUE DE L'ANSE, Code ATC : C03CA01.

Action salidiurétique

Aux doses thérapeutiques habituelles, le furosémide agit principalement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé où il inhibe la réabsorption du chlore et, par suite, du sodium. Il possède une action accessoire au niveau du tube proximal et du segment de dilution.

Il augmente le flux sanguin rénal au profit de la zone corticale. Cette propriété présente un intérêt particulier en cas d'association avec les bêtabloquants qui peuvent avoir l'effet inverse.

Il n'altère pas la filtration glomérulaire (une augmentation de cette dernière a pu être mise en évidence dans certaines circonstances). L'action salidiurétique croît proportionnellement aux doses administrées et persiste en cas d'insuffisance rénale.

Action antihypertensive et autres actions

Il possède une action hémodynamique se caractérisant par la diminution de la pression capillaire pulmonaire avant même l'apparition de toute diurèse, et par l'augmentation de la capacité de stockage du lit vasculaire veineux mise en évidence par pléthysmographie (ces propriétés ont été plus particulièrement étudiées par voie IV).

Le furosémide traite toutes les formes de rétention hydrosodée avec une réponse proportionnelle à la dose. Le furosémide exerce une action antihypertensive qui résulte à la fois de la déplétion sodée et de l'action hémodynamique.

Elle est effective également lorsque la filtration glomérulaire est très abaissée (clairance à la créatinine inférieure à 20 ml/min.).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration parentérale, l'élimination est essentiellement urinaire. L'effet salidiurétique est observé dès les 5 premières minutes qui suivent l'administration intraveineuse.

La demi-vie moyenne d'élimination est d'environ une heure. Cette demi-vie est accrue chez le prématuré.

L'élimination digestive (biliaire) est accrue en cas d'insuffisance rénale. Il n'y a pas, de ce fait, d'accumulation du produit.

Le furosémide passe dans le lait maternel.

5.3. Données de sécurité précliniques : Sans objet.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation : 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation : Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur : 25 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 1, 5, 10, 20 ou 50.

6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Les solutions de LASILIX RENAUDIN ont un pH de 9 mais aucun pouvoir tampon. Il existe un risque de précipitation si le furosémide est introduit dans une solution de pH inférieur à 7.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoires renaudin

Zone Artisanale ERROBI

64250 ITXASSOU

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- 564 008-1: 25 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 1.
- 564 009-8: 25 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 5.
- 564 010-6: 25 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 10.
- 564 011-2: 25 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 20.
- 564 012-9: 25 ml en ampoule (verre brun). Boîte de 50.

Annexe 3: fiche d'information destinée aux patients



Madame, Monsieur,

L'objectif de ce document est de vous fournir toutes les informations qui vous permettront de comprendre le but de cette étude, ainsi que ses contraintes et l'intérêt qu'elle peut présenter pour vous. N'hésitez pas à demander à votre médecin l'explication des mots ou expressions que vous ne comprendriez pas.

Madame, Monsieur,

Vous êtes porteur (euse) d'une insuffisance cardiaque sévère pour laquelle une transplantation cardiaque est envisagée.

Le cathétérisme droit. Nous devons réaliser un cathétérisme droit, pour mesurer les pressions pulmonaires en introduisant une sonde dans une veine profonde, sous anesthésie locale, au travers de la peau. Cet examen doit être systématiquement réalisé afin de juger s'il n'existe pas de contre-indication à la greffe et surtout permettre de vous préparer au mieux à la transplantation, et organiser au mieux l'anesthésie au moment de la greffe, l'opération chirurgicale et votre réveil. Lors du cathétérisme, en cas de pressions élevées dans les vaisseaux pulmonaires, il vous sera administré par perfusion ou inhalation des médicaments vasodilatateurs et de nouvelles mesures seront réalisées, afin de juger si l'hypertension pulmonaire peut être abaissée.

Objectif de cette étude : Il existe plusieurs types de traitements utilisés pour tenter de faire baisser les chiffres de pressions pulmonaires. Ces médicaments sont déjà utilisés de manière courante dans les centres hospitaliers prenant en charge les insuffisances cardiaques sévères, y compris au CHU de Nantes.

Néanmoins, la chronologie d'administration de ces différents traitements au cours du cathétérisme cardiaque peut varier d'un centre à un autre, en particulier en ce qui concerne le monoxyde d'azote. Il s'agit d'un gaz reconnu comme baissant sélectivement les pressions pulmonaires et que l'on fait inhaler avec de l'oxygène et que nous utilisons depuis de nombreuses années.

L'objectif principal de l'étude, dont le CHU de Nantes est promoteur, est de montrer qu'une hypertension pulmonaire peut être abaissée de manière plus importante par les traitements en association (perfusions et inhalation) que par le monoxyde d'azote seul. Une baisse de 25% des résistances artérielles pulmonaires (mesurées pendant le cathétérisme cardiaque) est le seuil retenu pour parler de baisse significative des pressions pulmonaires.

Votre implication dans ce projet. Nous vous proposons donc, afin de tester cette hypothèse, de réaliser lors du cathétérisme droit un test par inhalation de monoxyde d'azote seul puis, après une période d'environ 15 minutes (qui est largement supérieur au temps nécessaire à l'organisme pour éliminer le monoxyde d'azote) un deuxième test avec les autres traitements (le monoxyde d'azote pourra être ré utilisé en fin de test). Ces tests ne seront effectués que si des pressions artérielles pulmonaires élevées sont mises en évidence au début du cathétérisme cardiaque.

Ce test sera conduit par une équipe médicale rompue à cette technique depuis de nombreuses années et sous surveillance rapprochée de la pression dans les oreillettes afin de dépister la survenue d'une éventuelle complication, comme la survenue d'un œdème pulmonaire.

Les bénéfices et les risques de la participation à cette étude : Il s'agit d'un projet de recherche clinique dont les résultats pourront servir, à terme, à alléger les tests de réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire et à uniformiser les pratiques entre les différents centres. Les risques encourus sont principalement en rapport avec le geste même du cathétérisme cardiaque, qui reste un examen systématique chez tous les patients en cours de bilan pré greffe. Le pneumothorax (perforation de la plèvre par l'aiguille de ponction), l'hématome au point de ponction et la ponction artérielle sont les principaux risques liés à cet examen ; mais le geste est réalisé par une équipe très entraînée et ces événements sont, dans notre expérience, rares.

La participation à cette étude devrait allonger la durée de l'examen d'environ une demi heure, et vous inhalerez du monoxyde d'azote en association à de l'oxygène environ 15 minutes supplémentaires par rapport à la procédure habituelle en place au CHU de Nantes. Le monoxyde d'azote est éliminé très rapidement de l'organisme et les doses utilisées sont largement en dessous du seuil de toxicité de ce gaz.

Durée de participation = maximum 36 heures.

Cette enquête n'a pas d'influence sur la prescription médicale et la prise en charge de votre maladie au cours de votre hospitalisation ni dans le suivi à plus long terme. Votre médecin est libre de modifier ou non les traitements que vous recevez. Aucune visite particulière n'est exigée à la suite de cette enquête.

Dans le cadre de la réalisation d'une étude concernant les tests de réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les candidats à la transplantation cardiaque, et conformément à la Loi de Bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004, nous vous informons que les données personnelles recueillies lors du cathétérisme cardiaque droit pourront servir la recherche scientifique de l'Institut du Thorax du CHU de Nantes.

Pour cela, le CHU de Nantes, par l'intermédiaire du Docteur _____ vous demande de lui indiquer si vous consentez à cette utilisation, ou non. **Vous êtes libre de refuser ou accepter** l'utilisation scientifique envisagée et votre **décision pourra être modifiée à tout moment**, enfin **votre décision n'aura aucun effet sur votre prise en charge médicale** notamment les conditions dans lesquelles vous sont et vous serez apportés les soins.

Ce formulaire, ainsi que toutes les informations personnelles vous concernant resteront strictement confidentielles, sont et resteront couvertes par le secret professionnel et médical, ainsi que par le respect dû à votre vie privée dans les conditions prévues par les lois et règlements français comprises notamment dans le Code de la Santé Publique, le Code civil et la loi dite « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. En vertu de celle-ci, le traitement de vos données personnelles informatisées a été autorisé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition, et de rectification des données enregistrées sur informatique à tout moment, par l'intermédiaire de mon médecin.

Le CHU de Nantes, promoteur de l'étude a souscrit une assurance auprès de la société SHAM (contrat n°127609).

Le protocole a reçu l'avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes Ouest VI le 05/01/2009.

Le protocole a été autorisé par l'AFSSAPS le 19/01/2009.

Annexe 4: formulaire de consentement destiné aux patients

 <p>CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES</p>	Formulaire de Consentement	 <p>l'institut du thorax</p>
--	-----------------------------------	---

Madame, Monsieur,

Je, soussigné(e) (*vos nom et prénom*) _____,

né(e) le (*date de naissance*) __/__/____ ,

(*Accepte ou refuse*) _____ de participer à l'étude «Comparaison du test au monoxyde d'azote aux épreuves pharmacologiques vasodilatatrices et inotropes dans l'évaluation de la réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire post-capillaire chez les patients candidats à la transplantation cardiaque.» dont le CHU de Nantes est promoteur.

En outre, (*Accepte ou refuse*) _____ que les données personnelles recueillies lors du cathétérisme cardiaque droit puissent servir la recherche scientifique de l'Institut du Thorax du CHU de Nantes.

Ce formulaire, ainsi que toutes les informations personnelles me concernant resteront strictement confidentielles, sont et resteront couvertes par le secret professionnel et médical, ainsi que par le respect dû à ma vie privée dans les conditions prévues par les lois et règlements français comprises notamment dans le Code de la Santé Publique, le Code civil et la loi dite « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée (notamment par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la bioéthique). En vertu de celle-ci, le traitement informatisé de mes données personnelles a été autorisé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et je dispose à cet égard d'un droit d'accès, d'opposition, et de rectification des données enregistrées sur informatique à tout moment, par l'intermédiaire de mon médecin.

En donnant mon consentement à l'utilisation des données de cet essai réalisé au CHU de Nantes, je déclare avoir reçu l'information nécessaire et savoir que je peux toujours contacter le service de cardiologie 2^{ème} étage aile EST au n° de téléphone 02/40/16/50/18/ afin d'obtenir les renseignements que je juge nécessaires, dans la limite fixée par les lois et règlements français.

Je déclare également savoir que ma décision pourra être modifiée à tout moment, et que cela **n'aura aucun effet sur ma prise en charge médicale** notamment les conditions dans lesquelles me sont et me seront apportés les soins.

Date __ / __ / ____

Signature du Patient _____ Signature du médecin _____

Annexe 5: liste des investigateurs

Investigateur principal

Pr. Jean-Noel Trochu

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

No ADELI: 441054806

Tel 33 2 40 16 52 74

Fax 02 40 16 50 24

Mail: jeannoel.trochu@chu-nantes.fr

Investigateurs associés :

Dr Jean-Pierre Gueffet

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

No ADELI: 441071396

Tel 0240165018

Version 5 du 16/01/2009

Fax 02 40 16 50 24

Mail: jeanpierre.queffet@chu-nantes.fr

Dr François Floch

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

N° ADELI 44 10 8705 3

Tel : 0240165018

Fax : 0240165024

Mail: françois.floch@chu-nantes.fr

Dr Nicolas Piriou

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

N° ADELI

Tel : 0240165018

Fax : 0240165024

Mail: nicolas.piriou@chu-nantes.fr

Pr Vincent Probst

Version 5 du 16/01/2009

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

No ADELI: 44/7090

Tel 06 15 40 84 13

Fax 02 40 16 50 24

Mail: vincent.probst@chu-nantes.fr

Dr Philippe Jaafar

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

No ADELI: 441082583

Tel 0240165056

Fax 02 40 16 50 24

Mail: philippe.jaafar@chu-nantes.fr

Dr Vincent Letocard

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

No ADELI: 441084878

Tel 0240165026

Fax 02 40 16 50 24

Version 5 du 16/01/2009

Mail: vincent.letocard@chu-nantes.fr

ANNEXE 6: CAHIER D'OBSERVATION

**Place du test au monoxyde d'azote
dans les épreuves de réversibilité**

PRENOM (DEUX PREMIERES LETTRES) BRD/08/9-N _ | _ |

de l'hypertension artérielle pulmonaire

BRD/08/9-N

CAHIER D'OBSERVATION

NOM (trois premières lettres)

_ | _ | _ | _ |

N° IDENTIFIANT DU PATIENT

_ | _ |

N° de patient

Investigateur coordonnateur :

Pr Jean Noel Trochu

Institut du Thorax, Clinique cardiologique et des maladies cardiovasculaires

Hôpital G et R Laennec

44093 Nantes cedex 01

No ADELI: 441054806

Tel 33 2 40 16 52 74

Fax 02 40 16 50 24

Mail: jeannoel.trochu@chu-nantes.fr

INSTRUCTIONS POUR REMPLIR LES CAHIERS D'OBSERVATION

1. Remplissez les feuilles en utilisant **un stylo bille noir** pour une bonne lisibilité.
2. N'inscrivez qu'un caractère par case.
3. Lorsque le résultat doit être reporté dans des cases ouvertes, remplir les cases à partir de la droite.

Ex : 30 I O I 3 I O I

4. Lorsque le résultat doit être reporté dans des cases fermées, cochez la case appropriée.

Ex : 1 Masculin 2 Féminin

5. **Chaque erreur doit être barrée d'un trait** de manière à la laisser visible, **corrigée, paraphée et datée**. N'utilisez pas de correcteur.

6. Quand une donnée est manquante, mettez :

soit NF pour un examen / bilan non fait

soit NA quand ce n'est pas applicable

soit DM pour une donnée non disponible

7. En cas d'arrêt prématuré, remplir **la feuille « Bilan de fin d'étude et/ou arrêt prématuré » en fin de cahier**.

ATTRIBUTION DU NUMERO IDENTIFIANT DU PATIENT

N° IDENTIFIANT DU PATIENT: I | |

Ce numéro comporte 2 chiffres attribués par ordre d'inclusion des patients dans l'étude

BRD 08/9-N	N° Identifiant du patient :	Identité du patient		INCLUSION
	_ _ _ N° patient	_ _ _ _ _	_ _ _	

- <u>Inhalation du mélange vasodilatateur NO-O₂ pendant 15mn</u>		X			
- <u>Recueil des paramètres hémodynamiques</u> en phase de vasodilatation : pressions pulmonaires, débit cardiaque, pression artérielle systémique		X			
- Après sevrage en NO et attente d'un délai de 15 minutes, épreuves pharmacologiques de réversibilité : oxygénothérapie, <u>traitements diurétiques, vasodilatateurs et inotropes</u>		X			
- Recueil des paramètres hémodynamiques jusqu'à obtention d'une baisse d'au moins 25 % des RAP ou jusqu'à la valeur estimée la plus basse possible.		X	X	X	X
<u>Recueil des données relatives au cathétérisme cardiaque :</u> - durée des épreuves de réversibilité - doses et nombre de traitements inotropes et vasodilatateurs utilisés		X	X	X	X
<u>Recueil des événements indésirables cliniques et biologiques</u>	X	X	X	X	X

BRD 08/9-N	N° Identifiant du patient : _ _ N° patient	Identité du patient _ _ _ _ _ _ _ _ Nom Prénom	INCLUSION
-------------------	---	--	------------------

<u>Sortie d'étude</u>					X
-----------------------	--	--	--	--	---

BRD 08/9-N	N° Identifiant du patient : _ _ _ N° patient	Identité du patient _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ Nom Prénom	INCLUSION
-------------------	---	---	------------------

TRAITEMENT ACTUEL

	Oui	Non	DCI	Dose / jour
IEC	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>		
AT1 bloqueur	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>		
Bêta-bloquant	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>		
Spironolactone	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>		
Eplérénone	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>		
Diurétique anse	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>		
Diurétique thiazidique	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>		
Digitalique	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>		
Amiodarone	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>		
Inhibiteur calcique	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>		
Autre				

BRD 08/9-N	N° Identifiant du patient :	Identité du patient	INCLUSION
	_ _	_ _ _ _ _ _ _	
	N° patient	Nom Prénom	

DC										
IC										
RAP										
RVS										
GTP										

EVENEMENTS INDESIRABLES

Des feuilles de déclaration vierge de SAE sont placées dans le classeur investigateur. Une fois complétées et transmises au promoteur ces feuilles devront être à nouveau classer dans le dossier investigateur à l'endroit prévu à cet effet.

EVENEMENTS INDESIRABLES

1	Nature de l'événement	Date de début <i>(jjmmaa)</i>	Intensité 1=légère 2=modérée 3=sévère	Fréquence 1=isolé 2=intermittent 3=permanent	Imputabilité à l'étude 1 = aucun 2 = douteux 3 = plausible 4 = possible 5 = certain	Date de fin Durée si < 24h	Traitement(s) correcteur(s) 0=aucun 1=médicament* 2=autre 3=médec.+autre*	Evolution	
								Date de fin du suivi d'EI	Evolution
1		__/__/__	_	_	_	__/__/__ _ _ _	_	__/__/__	_
2		__/__/__	_	_	_	__/__/__ _ _ _	_	__/__/__	_
3		__/__/__	_	_	_	__/__/__ _ _ _	_	__/__/__	_
4		__/__/__	_	_	_	__/__/__ _ _ _	_	__/__/__	_
5		__/__/__	_	_	_	__/__/__ _ _ _	_	__/__/__	_

Résumé

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est un facteur prédictif indépendant de mortalité post-greffe cardiaque. Sa sévérité et sa réversibilité sont évaluées lors d'un cathétérisme cardiaque droit couplé à des tests pharmacologiques utilisant des traitements diurétiques, inotropes et vasodilatateurs. La place du monoxyde d'azote inhalé (NOi), vasodilatateur pulmonaire sélectif, n'est pas clairement définie au cours de ces tests chez les patients insuffisants cardiaques.

Dans cette étude, nous avons évalué le nombre de patients dont les résistances pulmonaires (RAP) diminuaient d'au moins 25% après 15 minutes de NOi (120 ppm) puis après administration de traitements diurétiques, vasodilatateurs et inotropes.

Vingt et un patients ont été inclus entre octobre 2008 et juillet 2009. Les pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPs) à l'état basal étaient de $53,7 \pm 14,2$ mm Hg, les résistances artérielles pulmonaires (RAP) de $4,4 \pm 2,4$ UW et le gradient transpulmonaire (GTP) de $14,5 \pm 6,2$ mm Hg.

Après NOi, les PAPs étaient de $53,9 \pm 9,2$ mm Hg ($p=ns$), les RAP de $3,4 \pm 1,7$ UW ($p=0,01$), et le GTP de $12,4 \pm 4,6$ mm Hg ($p=0,002$). Après tests pharmacologiques, les PAPs étaient de $39,1 \pm 11,4$ mm Hg ($p<0,0001$), les RAP de $2,4 \pm 1,6$ UW ($p<0,0001$) et le GTP de $9,5 \pm 5,9$ mm Hg ($p=0,0002$). Une diminution de 25% des RAP a été atteinte chez 9 patients après NOi et pour 17 patients après les épreuves pharmacologiques, soit 38% supplémentaires par rapport au NOi.

Le caractère irréversible de l'HTAP lors du bilan pré-greffe cardiaque ne peut pas être affirmé après un test au NOi seul mais requiert une évaluation combinant diurétiques, inotropes, vasodilatateurs systémiques et vasodilatateurs pulmonaires.

Mots clés

Hypertension artérielle pulmonaire

Réversibilité

Monoxyde d'azote

Transplantation cardiaque

