

LA DEXMÉDÉTOMIDINE EN RÉANIMATION

Catherine Ract

Département d'anesthésie réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre. E-mail : catherine.ract@bct.aphp.fr

INTRODUCTION

La dexmédétomidine est un alpha-2 agoniste très sélectif avec un rapport de sélectivité alpha-2/alpha-1 sept fois plus élevé que celui de la clonidine. Ses principaux effets sont un effet sédatif sans effet dépresseur respiratoire, ainsi qu'un effet antalgique [1]. Son utilisation clinique a été autorisée depuis 1999 aux États-Unis et elle devrait être disponible très prochainement en France. Ses propriétés en font une molécule particulièrement attractive dans de nombreux domaines d'anesthésie et de réanimation. Nous traiterons ici plus particulièrement des données disponibles en réanimation adulte.

1. DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES

Après injection intraveineuse, la dexmédétomidine a un délai d'action d'une quinzaine de minutes, le pic plasmatique étant atteint en 1 h en perfusion continue. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$) est d'environ 2,5 h. La fixation aux protéines plasmatiques est très élevée, avec une fraction libre de 6 %. La dexmédétomidine est métabolisée par le foie par le biais du cytochrome P450 et glycuconjugué. Il n'existe pas de métabolites actifs ou toxiques connus [1].

La pharmacocinétique et les effets hémodynamiques sont peu modifiés chez des volontaires insuffisants rénaux, avec une durée de l'effet sédatif de durée légèrement augmentée [2].

2. PRINCIPAUX EFFETS – ETUDES SUR VOLONTAIRES SAINS

La dexmédétomidine a donc pour principaux effets une action sédatif et analgésique sans effet dépresseur respiratoire.

Les études sur volontaires sains ont été réalisées à des concentrations plasmatiques de 0,7 à 1,2 ng.ml⁻¹ [3], correspondant aux dosages recommandés en pratique, et jusqu'à 4 [4, 5] voire 8 ng.ml⁻¹ [6].

Ces études montrent un effet sédatif dose dépendant. Jusqu'à 1,2 ng.ml⁻¹ les patients sont de plus en plus profondément sédatisés (avec diminution du BIS à 40-50) mais facilement réveillables (avec retour immédiat du BIS à la normale)

et capables de comprendre et d'effectuer des commandes. Dès le palier de 1,9 ng.ml⁻¹ les patients sont progressivement non réveillables.

L'effet sédatif de la dexmédétomidine est parfois apparenté au sommeil physiologique. Certaines études électro-encéphalographiques ont retrouvé des tracés similaires à ceux observés au cours du stade 2 du « non rapid eye movement » (NREM) sleep [7]. De plus l'action centrale de la dexmédétomidine emprunterait des voies physiologiques du NREM sleep au niveau du locus ceruleus et du noyau ventro-latéral préoptique hypothalamique [8].

Quatre heures après la fin de la perfusion, la vigilance est normale chez tous les volontaires. Les tests de mémoire effectués le lendemain de la perfusion montrent que la mémoire retro et antérograde est préservée jusqu'à 1,2 ng.ml⁻¹ mais complètement abolie à partir de 1,9 ng.ml⁻¹ [6].

Les tests respiratoires montrent que la ventilation est préservée même aux plus hautes doses testées (i.e. chez des patients non réveillables). Il est observé une augmentation modérée de la capnie (environ 45 mmHg) dès le palier de 1,2 ng.ml⁻¹, mais sans augmentation supplémentaire aux dosages les plus hauts. La réponse ventilatoire à l'hypercapnie est préservée.

Les effets antalgiques sont significatifs, bien que modestes comparés au remifentanyl, avec une diminution de la douleur induite par le chaud ou le froid, ainsi qu'une diminution de la décharge noradrénergique induite par la douleur [5, 6].

Aux doses les plus faibles il a aussi été observé que le couplage cérébral entre débit sanguin et consommation est préservé [3].

Les effets hémodynamiques sont d'abord induits par la sympatholyse résultante de l'effet alpha-2 agoniste central. Quelle que soit la dose utilisée, les concentrations de noradrénaline et d'adrénaline plasmatiques sont significativement diminuées. A faibles doses les effets hémodynamiques sont une diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Mais à fortes concentrations (supra-thérapeutiques) sont observées une hypertension artérielle ainsi qu'une augmentation des résistances veineuses périphériques et une diminution du débit cardiaque probablement par effet alpha-2 périphérique [6].

L'utilisation de doses supra-thérapeutiques chez les volontaires sains suggère une faible dangerosité de la dexmédétomidine en cas de surdosage en l'absence de pathologie cardiaque. Il a été rapporté 3 cas de surdosages accidentels en péri-opératoire sans incidence hémodynamique et avec un réveil normal dans l'heure suivant la fin de la perfusion [9].

3. LA DEXMÉDÉTOMIDINE EN RÉANIMATION

Plusieurs études randomisées d'effectif important ont été publiées sur l'utilisation de la dexmédétomidine en réanimation pour la sédation légère à modérée des patients ventilés. Ces études concernaient soit des patients en postopératoire de chirurgies majeures (ventilation nécessaire en postopératoire immédiat, mais de durée relativement courte) [10-13], soit des patients médicaux et/ou chirurgicaux, ventilés depuis moins de 96 heures et dont la ventilation prévisible était de plus de 24 heures [14-16]. L'objectif principal de ces études (et donc l'effectif calculé) était soit la qualité de la sédation, soit l'effet sur le delirium.

Les critères d'exclusion comprenaient quasiment systématiquement les femmes enceintes ou allaitantes, un diabète incontrôlé, les patients obèses, la

dépendance à l'alcool ou à des drogues, et les pathologies cérébrales rendant difficile l'évaluation de la sédation. Le plus souvent ont aussi été exclus les patients présentant une instabilité hémodynamique ou un bloc auriculo-ventriculaire, occasionnellement les patients présentant une défaillance cardiaque ou hépatique sévère, ou une insuffisance rénale.

La dexmédétomidine a été comparée au propofol et/ou au midazolam, au lorazepam, mais aussi à un placebo [11] et à la morphine [12].

La dexmédétomidine était administrée sans ou avec une dose de charge de 0,4 à 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ administrée en 10 à 20 minutes, puis en perfusion continue avec des doses maximales de 0,7 à 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Quand rapportée, la dose moyenne effectivement reçue était de l'ordre de 0,5 à 0,8 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. La durée maximum de traitement autorisée était très variable, de 24 heures à 30 jours. Cette variabilité s'explique par les recommandations initiales de la FDA, qui, en 1999, limitait la posologie à 0,7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ et la durée d'utilisation à 24 heures. Progressivement, au vu de la tolérance, les dosages et durées maxima d'utilisation ont été augmentés. Parallèlement, l'utilisation d'une dose de charge a été progressivement diminuée, voire abandonnée au vu des effets hémodynamiques (cf. supra).

Dans la plupart des études la perfusion de dexmédétomidine pouvait être poursuivie après l'extubation en fonction des scores de sédation et sur l'avis médical. La perfusion de dexmédétomidine devait parfois être stoppée au moment de l'extubation en raison de l'aveugle par certaines équipes ne souhaitant pas extuber des patients sous perfusion de propofol ou de benzodiazépines.

Il est à noter que dans la plupart des études les patients du bras dexmédétomidine pouvaient donc être sédatisés par benzodiazépines avant l'inclusion et/ou après la durée maximale de perfusion prévue par le protocole, avec donc plutôt un risque de diminution des différences entre groupes.

Le principal résultat est que la dexmédétomidine a des effets sédatifs équivalents au propofol et au midazolam ou lorazepam, (i.e. temps comparable avec un score de sédation observé identique à l'objectif prescrit). Certains observent une sédation plus maniable et un contact amélioré avec les patients en utilisant des scores d'évaluation de la qualité de la sédation mesurés par les infirmières [11, 15].

Les effets analgésiques de la dexmédétomidine sont confirmés dans plusieurs études par une diminution significative des besoins en morphine sous dexmédétomidine [10, 11]. De plus dans l'étude de Shehabi et al. comparant la dexmédétomidine à la morphine, l'effet antalgique était équivalent dans les 2 groupes [12].

Si certaines études retrouvent une diminution significative de la durée de ventilation mécanique [14, 15] aucune n'observe de diminution de la durée de séjour en réanimation. Cependant, aucune de ces études n'était calibrée pour évaluer un impact sur le pronostic des patients.

La dexmédétomidine pourrait de plus avoir une action bénéfique sur le delirium pour plusieurs raisons dont on peut citer : épargne en benzodiazépines et leurs effets délétères sur la mémoire et le sommeil, meilleure adaptation des traitements antalgiques grâce à une communication préservée avec les patients, voire effets bénéfiques propres à cette molécule. Certaines études ont retrouvé une diminution importante de la fréquence du delirium (de 75 à 54 % pour Riker et al. [14], de 50 à 3 % pour Maldonado et al. [13]). Shehabi et al. [12] observent une diminution significative de la durée du delirium (de 5 à 2 jours).

Enfin Pandharipande et al. observent une diminution significative des jours sans coma mais pas des jours sans delirium [16]. Il faut aussi citer certaines études de plus petits effectifs sur ce sujet. Reade et al. ont observé que l'utilisation de dexmédétomidine permettait d'extuber les patients agités plus fréquemment et précocement que sous haloperidol [17]. D'autres ont montré que des patients agités et présentant une défaillance respiratoire nécessitant une ventilation non-invasive, pouvaient bénéficier d'une sédation par dexmédétomidine sans altération supplémentaire de leur fonction respiratoire [18].

Les effets secondaires principaux sont hémodynamiques. Sous dexmédétomidine la pression artérielle est significativement plus basse comparée au midazolam ou au propofol. A noter que sont souvent observés plus d'épisodes d'hypotension, mais aussi moins d'épisodes d'hypertension [10, 11, 15]. Quasiement toutes les études retrouvent une fréquence cardiaque significativement diminuée sous dexmédétomidine comparée aux autres traitements, essentiellement par augmentation des épisodes de bradycardie, mais là encore aussi par une diminution des épisodes de tachycardie. Ces effets hémodynamiques surviennent plus fréquemment lors de la dose de charge, expliquant son abandon progressif. Le profil classiquement décrit lors de la dose de charge étant un épisode hypertensif suivi d'une hypotension artérielle. Cependant, malgré l'abandon de la dose de charge dans les études les plus récentes [14-16], il est toujours observé une fréquence cardiaque et une pression artérielle significativement plus basses sous dexmédétomidine. Une bradycardie nécessitant un traitement spécifique a été observée chez jusqu'à 5 % des patients sous dexmédétomidine [14].

La dose de charge ne sera pas recommandée par l'AMM française. Si l'absence de dose de charge est probablement bénéfique sur la fréquence des effets indésirables, il n'est pas impossible que l'effet sédatif soit alors plus difficile à atteindre. On peut par exemple noter que dans l'étude de Jacobs et al. [15] dans laquelle la dose de charge n'était pas utilisée, le traitement par dexmédétomidine a dû être arrêté dans plus de 10 % des cas pour inefficacité.

CONCLUSION

La dexmédétomidine a donc des propriétés thérapeutiques particulièrement intéressantes pour la sédation légère à modérée en réanimation. L'induction d'une sédation facilement réversible permettant une communication préservée avec le patient ainsi qu'un effet antalgique réel va tout à fait dans le sens des recommandations actuelles sur la sédation en réanimation [19] : sédation la plus légère possible, éviter l'utilisation des benzodiazépines, traitement adapté de la douleur et bien sûr extubation dès que possible. Ce profil pourrait donc en faire un traitement de première intention. Mais les conséquences hémodynamiques ne sont pas négligeables et limiteront peut-être notablement son utilisation en pratique courante.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmédétomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* 2009;25:451-69
- [2] De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmédétomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg* 2001;93:1205-9

- [3] Drummond JC, Dao AV, Roth DM, Cheng CR, Atwater BI, Minokadeh A, Pasco LC, Patel PM. Effect of dexmédétomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology* 2008;108:225-32
- [4] Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, Young CC, Wright DR, Macleod DB, Somma J. Dexmédétomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmédétomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004;101:1066-76
- [5] Cortinez LI, Hsu YW, Sum-Ping ST, Young C, Keifer JC, Macleod D, Robertson KM, Wright DR, Moretti EW, Somma J. Dexmédétomidine pharmacodynamics: Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmédétomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004;101:1077-83
- [6] Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinto MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmédétomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-94
- [7] Huupponen E, Maksimov A, Lapinlampi P, Sarkela M, Saastamoinen A, Snäpir A, Scheinin H, Scheinin M, Meriläinen P, Himanen SL, Jaaskelainen S. Electroencephalogram spindle activity during dexmédétomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:289-94
- [8] Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmédétomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98:428-36
- [9] Jordan VS, Pousman RM, Sanford MM, Thorborg PA, Hutchens MP. Dexmédétomidine overdose in the perioperative setting. *Ann Pharmacother* 2004;38:803-7
- [10] Herr DL, Sum-Ping ST, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmédétomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:576-84
- [11] Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmédétomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003;18:29-41
- [12] Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, Chen J. Prevalence of delirium with dexmédétomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (Dexmédétomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009;111:1075-84
- [13] Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmédétomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009;50:206-17
- [14] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG. Dexmédétomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99
- [15] Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J. Dexmédétomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151-60
- [16] Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, Shintani AK, Thompson JL, Jackson JC, Deppen SA, Stiles RA, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Effect of sedation with dexmédétomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53
- [17] Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmédétomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009;13:R75
- [18] Akada S, Takeda S, Yoshida Y, Nakazato K, Mori M, Hongo T, Tanaka K, Sakamoto A. The efficacy of dexmédétomidine in patients with noninvasive ventilation: a preliminary study. *Anesth Analg* 2008;107:167-70
- [19] Riker RR, Fraser GL. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. *Crit Care Clin* 2009;25:527-38