

## La dexmedetomidine : une révolution dans la sédation ?

Marie-Pierre Dilly, Jean Mantz

*Département d'Anesthésie Réanimation Bichat-Beaujon-Louis Mourier, Hôpitaux Universitaires Paris Val de Seine, Université Paris Diderot.*

Correspondance : J Mantz  
e-mail : [jean.mantz@bjn.aphp.fr](mailto:jean.mantz@bjn.aphp.fr)

Déclaration de conflits d'intérêt : J Mantz est membre de l'Advisory Board d'Orionpharma et Baxter. MP Dilly: pas de conflits d'intérêt.

### Points essentiels

- La dexmedetomidine est un agoniste sélectif des récepteurs alpha2-adrenergiques dont la durée d'action est relativement brève. Elle n'a pas d'action sur les récepteurs GABA-A.
- Expérimentalement, c'est un agent neuroprotecteur très puissant qui possède également des effets pré- et post-conditionnants vis-à-vis d'une lésion anoxique/ischémique.
- Les mécanismes par lesquels la dexmedetomidine induit la sédation sont différents de ceux de tous les autres hypnotiques d'action rapide (propofol, étomidate, midazolam, ketamine) et empruntent les voies du sommeil lent. Cet agent préserve la ventilation spontanée et permet un éveil à la demande contrairement à toutes les autres classes pharmacologiques d'hypnotiques.
- Plusieurs différences importantes distinguent la dexmedetomidine de la clonidine : une sélectivité supérieure pour les récepteurs alpha2 adrenergiques, une durée d'action plus brève, et la démonstration de son efficacité en tant qu'agent de sédation en réanimation dans de grands essais randomisés contrôlés internationaux ayant abouti à une Autorisation de Mise sur le Marché européen en octobre 2011 dans cette indication.
- La dexmedetomidine est un sympatholytique puissant et ne doit jamais être administrée en bolus ni en dose de charge. Elle doit être administrée en perfusion continue à une posologie d'attaque de 0,7 µg/kg/min puis ajustée aux scores de l'échelle RASS entre 0,4 et 1,1 µg/kg/h.
- Les indications de la dexmedetomidine comme agent d'anesthésie sont hors AMM.
- Il n'existe pas de données cliniques robustes qui montrent le bénéfice et la sécurité de l'utilisation de la dexmedetomidine chez le patient cérébrolésé aigu.
- La dexmedetomidine peut être utilisée comme agent principal de sédation chez les patients non cérébrolésés en réanimation. Son profil d'action est idéal pour la sédation coopérative.
- Les bénéfices démontrés de la dexmedetomidine sont une diminution de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour en réanimation. Les bénéfices possibles, mais non

- établis, sont une diminution de l'incidence et/ou de la durée du delirium et de la mortalité par rapport à un comparateur en réanimation.
- La dexmedetomidine est contre-indiquée en cas de troubles de conduction sévères et doit être utilisée avec prudence chez les patients dont le tonus sympathique est compromis ou sans réserve.

## 1. Propriétés pharmacologiques de la dexmedetomidine et de la clonidine.

La dexmedetomidine est un agoniste sélectif des récepteurs alpha2-adrénergiques de courte durée d'action. Le principal effecteur cellulaire de la stimulation des récepteurs alpha2 est une activation des protéines Gi couplées négativement à l'adénylate cyclase même si d'autres mécanismes de transduction cellulaire ont été rapportés. Ses principales caractéristiques pharmacocinétiques sont les suivantes : demi-vie de distribution ( $t_{1/2\alpha}$ ) de 6 minutes, demi-vie d'élimination terminale ( $t_{1/2\beta}$ ) entre 1,9h et 2,5 h, un métabolisme hépatique, l'absence d'accumulation pour un traitement allant jusqu'à 14 jours. Plusieurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques la distinguent avantageusement de la clonidine dont la structure chimique est proche (**figure 1**) [1]. La clonidine est un médicament de longue durée d'action, 6 fois moins sélectif des récepteurs alpha2 adrénergiques que la dexmedetomidine et dont l'efficacité en termes de pratiques de sédation en réanimation n'a jamais fait l'objet d'études comparatives. L'arrêt de son administration est fréquemment suivi d'un rebond hypertensif. La dexmedetomidine et la clonidine agissent sur le système nerveux central en inhibant l'activité des neurones noradrénergiques localisés dans le locus ceruleus, provoquant par ce mécanisme la perte de conscience [2]. Ce sont des médicaments sédatifs et analgésiques, qui sont dépourvus d'effets déprimeurs respiratoires cliniquement significatifs. Ils exercent des effets sympatholytiques puissants avec une diminution obligatoire de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque à dose thérapeutique. Ces effets hémodynamiques restent modérés pour des posologies habituelles (0,2-1,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ). Cet agent a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Europe en octobre 2011 pour « la sédation en USI (Unité de Soins Intensifs) chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à 3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS)). »

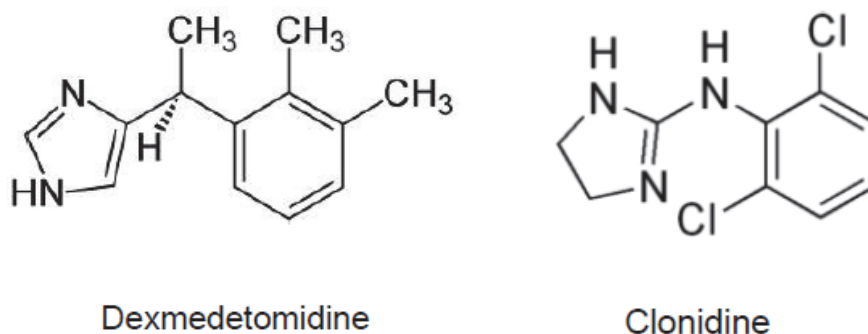


Figure 1. Structures de la dexmedetomidine et de la clonidine.

Les effets des alpha2 agonistes sur le système nerveux central sont uniques et remarquables au sein de tous les agents de sédation. Sur le plan expérimental, la dexmedetomidine est un neuroprotecteur très puissant vis-à-vis de l'agression dans des modèles d'excitotoxicité cérébrale [3,4]. C'est le seul agent anesthésique avec le x2non pour lequel aucune neurotoxicité (apoptose) in vitro n'a été mise en évidence [5]. Un avantage majeur de la dexmedetomidine sur les autres agents de sédation (benzodiazépines et propofol) est la possibilité d'un éveil immédiat à la stimulation verbale, avec communication du patient et même réalisation d'épreuves cognitives sophistiquées. Il existe donc là un avantage majeur potentiel pour cet agent en matière de sédation coopérative, par rapport aux autres agents de sédation pour lesquels l'administration doit impérativement être interrompue pour être certain d'obtenir les conditions d'un test de réveil, alors que ceci est possible à tout instant sous perfusion continue de dexmedetomidine. On voit également les bénéfices possibles de cet agent pour faciliter le sevrage de la ventilation mécanique chez certains patients, mais les études appropriées restent à faire dans ce domaine.

## **2. Modalités d'administration, principales indications validées, avantages et limites.**

La dexmedetomidine est un puissant sympatholytique qui doit être administré exclusivement en perfusion continue et sans dose de charge afin d'éviter des effets hypotenseurs et bradycardisants pouvant aboutir à des situations critiques irréversibles. La dilution recommandée par le laboratoire (4 µg/ml) est compliquée à mettre en pratique, mais c'est celle qui est présente sur la fiche technique du produit. D'autres dilutions plus simples ont été utilisées sans problème (2 ampoules de 200 µg dans 40 ml, soit 10 µg/ml). A cette dilution, pour un homme de 70 kg, une vitesse de la vitesse de perfusion de 7 ml/h indique une posologie de 0.1 µg/kg/h. La posologie d'attaque est de 0.7µg/kg/h et peut être titrée entre 0.2 et 1.4 µg/kg/h en fonction du score RASS. Les contre-indications absolues à l'usage de la dexmedetomidine sont l'insuffisance hépatique sévère, un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé, une hypovolémie non contrôlée. Le produit doit être soigneusement titré chez les sujets âgés, à fonction VG altérée, chez les sujets présentant une dysautonomie, afin d'éviter une hypotension et une bradycardie nécessitant une intervention pharmacologique. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Plusieurs essais prospectifs multicentriques randomisés ont montré que la durée de sédation passée à un niveau cible (score RASS entre -2 et +1) était équivalente avec la dexmedetomidine par rapport à un comparateur (midazolam, lorazépam, propofol) [6-8]. Dans deux de ces essais, un bénéfice en termes de réduction de la durée de ventilation mécanique, des jours de coma et de delirium en objectifs secondaires ont été mis en évidence [6,7]. Dans l'essai européen, le comportement des patients sédatisés par dexmedetomidine a été jugé significativement plus coopératif par les personnels soignants [8]. Certaines données préliminaires suggèrent que la dexmedetomidine améliore la qualité et la quantité de sommeil des patients de réanimation [9,10]. Les effets neuroprotecteurs expérimentaux, anti-inflammatoires, et la relative préservation du sommeil pourraient fournir des éléments d'explication à la réduction de la prévalence du delirium induite par la dexmedetomidine.

Il n'existe pas de données cliniques publiées permettant d'établir la sécurité d'utilisation et encore moins le bénéfice de la dexmedetomidine chez le cérébrolésé aigu, notamment le traumatisé iranien grave avec hypertension intracrânienne.

De très nombreuses séries de taille modeste ou des cas cliniques ont fait état de l'utilisation de la dexmedetomidine en anesthésie, notamment pour la sédation en anesthésie pédiatrique en dehors du bloc opératoire (IRM). Ces indications se situent hors de l'AMM européenne et ne peuvent faire l'objet de recommandations pour la pratique dans cette revue.

### 3. Place de la dexmedetomidine parmi les agents de sédation et d'analgésie.

Les bonnes pratiques de la sédation en réanimation ont considérablement évolué en 10 ans. Il est maintenant unanimement reconnu que le niveau de sédation d'un patient non cérébréolé sous ventilation mécanique doit être modéré à léger en dehors de cas particuliers comme le traumatisme crânien grave ou certains syndromes de détresse respiratoire aiguë sévères. Plus récemment, la participation active du patient à ses soins (« sédation coopérative ») sous forme de physiothérapie ou de modalités favorisant l'éveil a montré son efficacité sur la réduction de la durée de ventilation mécanique et la survenue d'un delirium [11,12]. Les nouvelles recommandations américaines ont même supprimé de leur intitulé le mot « sédation » pour le remplacer par « contrôle de la douleur, de l'agitation et du delirium » [13].

L'altération des fonctions cognitives à distance d'un séjour en réanimation survient aussi bien chez les sujets jeunes qu'âgés, avec une sévérité particulière dans cette dernière sous-population. Il a été montré récemment que le delirium (prédicteur de mortalité à 6 mois chez les patients sous ventilation mécanique) était également un prédicteur de survenue de ces séquelles cognitives [14,15]. La combinaison de ces séquelles physiques et cognitives contribue à l'altération de la qualité de vie après la réanimation. Les agents de sédation ont été longtemps considérés à tort comme neuroprotecteurs, avant tout du fait de leur capacité à diminuer la consommation cérébrale en oxygène. De nombreuses données récentes suggèrent au contraire que certains peuvent être à l'origine de delirium, et donc possiblement de séquelles cognitives à plus long terme. Le traitement pharmacologique du delirium constitué en réanimation n'a pas fait la preuve de son efficacité, au contraire des programmes de réhabilitation [16-18].

Les benzodiazépines sont certainement des molécules dont la place va se réduire dans les années à venir en matière de sédation. Souvent administrés en perfusion continue en routine, ces agents ou leurs métabolites actifs (comme les métabolites alpha-hydroxylés du midazolam) s'accumulent et accroissent la morbidité induite par la prolongation de ventilation mécanique et la durée de séjour. Plusieurs données récentes suggèrent que les benzodiazépines pourraient être, au moins indirectement, à l'origine d'une surmortalité chez les patients de réanimation même lorsque ces agents sont utilisés au cours des 24 premières heures à la phase d'instabilité du patient [19,20]. En outre, les benzodiazépines exposent particulièrement au risque de delirium et au syndrome de stress post-traumatique [21-24]. Il convient de relativiser l'ensemble de ces résultats à la lumière de 3 revues systématiques ou méta-analyses récentes comparant la sédation par benzodiazépines versus d'autres agents et qui montrent une différence en termes de durée de séjour et de ventilation mécanique en faveur du comparateur des benzodiazépines, mais une absence de différence en termes de mortalité. Les résultats en termes d'incidence du delirium sont hétérogènes [25-27]. Les recommandations américaines récentes n'hésitent pas à proposer la dexmedetomidine ou le propofol, et non plus une benzodiazépine, comme agent de première intention quand une sédation est jugée nécessaire.

Cependant, la dexmedetomidine se distingue de tous les autres agents, y compris la clonidine, du fait de données suggérant son impact favorable en termes de devenir du patient et de mortalité, notamment dans le contexte périopératoire [28-30].

Une étude pilote récente montre qu'il est possible d'atteindre un niveau de sédation coopérative (RASS [-2, +1]) en moins de 2h après l'admission d'un patient en réanimation à partir d'une stratégie utilisant la dexmedetomidine, alors que ce n'est pas le cas avec un comparateur (propofol ou benzodiazépines) [31]. Ces données ont été la pierre angulaire de l'essai randomisé multicentrique international SPICE III comparant la sédation dite « early-goal directed » comprenant une stratégie basée sur l'administration de dexmedetomidine par rapport à la sédation dite « standard » (benzodiazépine ou propofol). Cet essai doit inclure 4000 patients de réanimation dans le monde et le critère primaire de jugement est la mortalité à 90 jours.

Deux autres agents se distinguent parmi les agents de sédation et d'analgésie par des propriétés particulièrement favorables pour le patient de réanimation sous ventilation mécanique: le rémifentanil et les anesthésiques volatils halogénés (sévoflurane). Le rémifentanil est un morphinique d'action ultrarapide et fugace, très attractif sur le plan cinétique, mais dont l'efficacité en termes de réduction de durée de ventilation mécanique ou de la prévalence du delirium n'a jamais été démontrée par rapport à un comparateur. Certaines études pilotes ont suggéré son intérêt comme médicament de confort dans la ventilation non invasive [32]. La sédation par les anesthésiques volatils halogénés est prometteuse. Un essai randomisé contrôlé portant sur de faibles effectifs a suggéré la titrabilité, l'efficacité à faible concentration et la bonne tolérance du sévoflurane chez les patients de réanimation [33]. Dans cette étude, les patients sédatisés par sévoflurane avaient un délai de réveil et d'extubation significativement plus court que les comparateurs (propofol et midazolam), une durée de séjour en réanimation diminuée et l'absence de survenue de delirium. L'intérêt de ces agents, au moment où les objectifs de sédation sont revus à la baisse, nécessite néanmoins d'être confirmés. L'utilisation de molécules antalgiques mineures ou d'épargne morphinique (kétamine, néfopam) a été suggérée dans des études pilotes. Ces médicaments sont peu prescrits dans les unités de réanimation françaises [34]. Leur place reste également à définir, notamment dans le processus de sevrage de la sédation et de la ventilation mécanique. Seule la dexmedetomidine a fait l'objet d'études randomisées contrôlées portant sur des effectifs significatifs.

Les neuroleptiques ne sont pas à proprement parler des agents de sédation. Ils ne sont ni analgésiques, ni anxiolytiques, ni amnésiants. Ils sont à réserver au traitement des états d'agitation aiguë dangereux pour les patients ou le personnel.

## Conclusion

La dexmedetomidine représente un changement majeur dans l'arsenal thérapeutique de la sédation en réanimation. Son profil neuropharmacologique et ses propriétés de préservation de la respiration spontanée en font l'agent de choix pour la sédation coopérative de première intention. Les données de l'essai SPICE3 permettront de juger du réel bénéfice majeur ou non de cet agent dans un avenir proche.

## Références

1. Mantz J, Josserand J, Hamada S: Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 3-6.
2. Franks NP: General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 370-86
3. Dahmani S, Rouelle D, Gressens P, Mantz J: Characterization of the postconditioning effect of dexmedetomidine in mouse organotypic hippocampal slice cultures exposed to oxygen and glucose deprivation. *Anesthesiology* 2010; 112:373-83
4. Degos V, Charpentier TL, Chhor V, et al: Neuroprotective Effects of Dexmedetomidine against Glutamate Agonist-induced Neuronal Cell Death Are Related to Increased Astrocyte Brain-derived Neurotrophic Factor Expression. *Anesthesiology* 2013; 118:1123-32
5. Mantz J, Dahmani S: Neuromodulatory and neurotoxic effects of sedative agents. In Sharshar T, Stevens RD, Ely EW eds, *The Brain in Critical Care*, 2013, Cambridge University press, UK
6. Pandharipande P, Bun BT, Herr D et al : Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2644-53.
7. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch P et al: Dexmedetomidine vs midazolam for sedation in critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-99.
8. Jakob S, Rukuonen E, Grounds M et al: Dexmedetomidine versus midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307: 1151-60.
9. Oto J, Yamamoto K, Koike S et al (2012) Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Med* DOI 10.1007/s00134-012-2685-y
10. Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E et al: Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients. A pilot study. *Anesthesiology* 2014, in press.
11. Schweickert WD, Pohlman M, Pohlman AS, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill, patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1874-82.
12. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD et al: Efficacy and safety of paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 126-34.
13. Barr J, Fraser G, Puntillo K et al: Clinical Practice Guidelines for the management of pain, agitation and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care*

- Med 2013; 41: 263-306
14. Ely WE, Shintani A, Truman B, et al: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291: 1753-62
  15. Pandharipande P, Girard TD, Jackson JC, et al: Long term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369: 1306-16
  16. Hughes CG, Pandharipande PP: Review articles: the effect of perioperative and intensive care unit sedation and brain organ dysfunction. *Anesth Analg* 2011; 112:1212-7
  17. Sanders RD, Pandharipande PP, Davidson AJ: Anticipating and managing delirium and cognitive decline in adults. *BMJ* 2011; 343: d4331. doi: 10.1136/bmj.d.433114.
  18. Peitz GJ, Balas MC, Olsen KM et al: Top 10 myths regarding sedation and delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2013; 41: S46-56
  19. Shehabi , Bellomo R, Read MC: Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am Rev Resp Crit Care Med* 2012; 186: 724-31
  20. Shehabi Y, Chan L, Kadian S et al: Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2013; 39: 910-8
  21. Pandharipande PP, ShintaniA, Peterson J et al: Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104: 21-6.
  22. Jones C, Griffiths RD, Humphris G, Skirow PM: Memory, delusions, and the development of acute post-traumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med* 2001; 29: 573-80
  23. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV et al: Post-traumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 421-34
  24. Pisani MA, T.E. Murphy, KL, Araujo et al: Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009; 37: 177-83
  25. Fraser G, Devlin JW, Worby CP: Benzodiazepine versus non-benzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41: S30-8
  26. Adams R, Brown GT, Davidson M et al: Efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam for sedation in adult intensive care patients: a systematic review. *Br J Anaesth* 2013; 111: 703-10.
  27. Xia ZQ, Chen SQ, Yao X et al: Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res* 2013; 185: 833-43.
  28. Ji F, Li Z, Nguyen H, et al: Perioperative dexmedetomidine improves outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2013; 127: 1576-84

29. Devereaux PJ, Sessler D Leslie K et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014; DOI: 10.1056/NEJMoa1401106
30. Mirski MM, Lewin JJ, Ledroux S et al: Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake, and responsive patients: the acute neurological ICU sedation trial ANIST). *Intensive Care Med* 2010; 36: 1505-13
31. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC et al : Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study. *Crit Care Med* 2013; 41: 1983-91
32. Constantin JM, Schneider E, Cayot-Constantin S et al: Remifentanil-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 82-7
33. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S et al: Long term sedation in intensive care unit : a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011; 37: 933-41
34. Payen JF, Genty C, Mimos O et al: Prescribing nonopioids in mechanically ventilated critically ill patients. *J Crit Care.* 2013; doi:pii: S0883-9441(12)00333-4.10.1016/j.jcrc.2012.10.006