

Outils d'analgésie en réanimation : nouveautés en analgésie médicamenteuse : la dexmédétomidine

Jean-François PAYEN^{1,*}, Nicolas BRUDER², Jean-Michel CONSTANTIN³, Bernard de JONGHE⁴, Pierre LAVAGNE¹, Jean MANTZ⁵

¹*Pôle d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Michallon, 38043 GRENOBLE*

²*Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Timone Adultes, 13385 MARSEILLE*

³*Réanimation Adultes et USC, Hôpital Estaing, 63000 CLERMONT-FERRAND*

⁴*Réanimation Médico-Chirurgicale, Centre Hospitalier de Poissy, 78300 POISSY*

⁵*Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Beaujon, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 92110 CLICHY*

*Auteur correspondant : jfpayen@ujf-grenoble.fr

POINTS ESSENTIELS

- La dexmédétomidine (Dex) est un agoniste alpha2-agoniste plus puissant que la clonidine.
- La demi-vie d'élimination de la Dex est rapide (2 h), après un métabolisme hépatique.
- La Dex n'entraîne pas de dépression respiratoire.
- La Dex a des propriétés analgésiques, sédatives et anxiolytiques.
- La Dex préserve le sommeil physiologique et provoque moins de confusion mentale.
- La Dex accélère le sevrage ventilatoire.
- L'emploi de la Dex en réanimation se fait par voie intraveineuse continue, à la posologie habituelle de 0,7 mg/kg/h, sans bolus initial.
- Les principales indications de la Dex sont le sevrage de la sédation associé au sevrage ventilatoire, et une alternative au midazolam pour des patients en sédation légère.
- Les effets indésirables de la Dex sont liés à ses propriétés sympathicolytiques : bradycardie et hypotension artérielle.
- La Dex ne doit pas être utilisée chez les patients en instabilité hémodynamique ou avec une insuffisance cardiaque sévère.
-

INTRODUCTION

La sédation-analgésie est une composante clé de la réanimation. Les concepts qui lui servaient d'assise ont été largement revus comme en témoignent les récentes recommandations nord-américaines [1]. L'évaluation des effets des hypnotiques sur le niveau de vigilance (sédation) et des analgésiques sur le niveau de douleur est devenue essentielle pour adapter les posologies de ces médicaments. Prescrits chez plus de 80% des patients en ventilation mécanique, les effets des hypnotiques et analgésiques ont été évalués chez 40% des patients [2]. L'absence d'évaluation régulière du niveau de vigilance et de douleur est à l'origine de prescriptions excessives de sédatifs et de morphiniques, voire de curares, avec un retentissement direct sur l'allongement de la durée de ventilation [3]. A l'heure actuelle, aucun hypnotique ou morphinique n'a montré un avantage déterminant en sédation-analgésie [4, 5]. Il faut plutôt privilégier des stratégies thérapeutiques pour restreindre au maximum l'emploi des hypnotiques, en particulier des benzodiazépines : évaluation régulière du niveau de sédation et d'analgésie au repos et au cours de stimulus douloureux et titration de l'analgésie au moment des soins douloureux. L'emploi d'algorithmes par les soignants doit permettre d'adapter en permanence les posologies aux besoins des patients.

L'enjeu de la sédation-analgésie en 2013 est de réussir à contrôler l'inconfort du patient sans pour autant altérer sévèrement sa conscience. Les méthodes de titration de la sédation ou l'interruption quotidienne des hypnotiques administrés par voie intraveineuse continue peuvent atteindre cet objectif. Dans ce contexte, l'emploi de la dexmédétomidine (Dex) qui permet de tester l'éveil et l'état neurologique du patient à tout moment représente une autre approche particulièrement pertinente pour le clinicien.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DE LA DEXMÉDÉTOMIDINE

Plusieurs revues ont fait le point sur les propriétés pharmacologiques de la Dex [6, 7]. Quelques points sont à souligner :

- la Dex a une affinité pour les récepteurs alpha-2 adrénergiques environ 8 fois plus élevée que la clonidine (Catapressan®). Son mode d'action passe par l'inhibition de la libération de noradrénaline au niveau du locus coeruleus. Ses effets sont à la fois sédatifs, anxiolytiques et analgésiques, indépendants du récepteur GABA.
- La demi-vie de distribution de la Dex est de 6-8 minutes, et après une perfusion continue, sa demi-vie d'élimination est de 2 heures (versus 24 heures avec la clonidine). Son volume de distribution est de 1,3 l/kg avec une liaison protéique de 94%. L'âge et le sexe n'ont pas d'influence sur la pharmacologie de la Dex.
- La Dex a un métabolisme hépatique essentiellement (cytochrome P450), puis est éliminée sous forme de métabolites inactifs par voie urinaire. L'insuffisance rénale sévère n'aura donc pas d'effet sur l'élimination de la Dex.
- Les effets cliniques de la Dex sont dose-dépendants, observés au bout de 45-60 minutes après le début de la perfusion. Le patient est facile à réveiller, peu ou pas désorienté, calme et coopérant.

- La Dex permet de réduire de 50% les besoins en hypnotiques (midazolam, propofol) et en morphiniques [8].
- La Dex préserve le sommeil physiologique
- La Dex ne provoque pas (ou peu) de dépression respiratoire jusqu'à une concentration sanguine de 8 ng/ml. De plus fortes doses peuvent entraîner une diminution du tonus des muscles des voies aériennes supérieures chez les patients non intubés.
- Les effets cardiovasculaires de la Dex sont liés à son inhibition sympathique, et sont dose-dépendants : baisse de la pression artérielle systolique et du débit cardiaque, bradycardie. Afin d'éviter tout retentissement hémodynamique majeur, le bolus de Dex n'est pas indiqué. Il n'y a pas d'effet rebond à l'arrêt de la perfusion de Dex.
- Les autres effets de la Dex sont des nausées, une sécheresse buccale et une vasoconstriction des artérioles périphériques, qui contre-indique ce produit chez les patients ayant une chirurgie de reconstruction par lambeau musculo-cutané.

ÉTUDES CLINIQUES

Parmi les nombreuses études cliniques effectuées avec la Dex, il faut souligner 3 essais randomisés multicentriques, en double aveugle:

- L'étude MENDS a comparé la Dex avec une benzodiazépine de longue durée d'action, le lorazépam [9]. Les produits ont été administrés pendant 5 jours maximum chez 106 patients ventilés en réanimation. Les patients du groupe Dex ont une durée de coma et de confusion mentale réduite (-30%), et un maintien plus élevé du niveau de sédation requis par rapport au groupe Lorazépam.
- L'étude SEDCOM a comparé la Dex avec le midazolam chez 375 patients de réanimation [10]. Les 2 produits ont été administrés pendant 5 jours maximum, selon une posologie permettant de maintenir un niveau de sédation léger (RASS entre -2 et +1). La Dex a diminué l'incidence de la confusion mentale et a réduit le délai d'extubation d'environ 2 jours par rapport au midazolam. Les auteurs ont noté une fréquence plus élevée de bradycardie dans le groupe Dex.
- Les études PRODEX et MIDEX ont comparé la sédation par propofol (PRODEX) ou midazolam (MIDEX) chez 500 patients dans chaque étude [11]. Elles ont montré une qualité de sédation comparable de la Dex par rapport à ces deux agents hypnotiques, pour une durée d'utilisation allant jusqu'à 14 jours. Dans l'étude MIDEX, le délai d'extubation a été plus court de 46 heures par rapport au midazolam et plus court de 24 heures par rapport au propofol dans l'étude PRODEX.

DEXMÉDÉTOMIDINE EN PRATIQUE CLINIQUE

En réanimation, la posologie de la Dex est comprise entre 0,2 et 1,4 mg/kg/h, avec une posologie de « départ » habituellement de 0,7 mg/kg/h par voie intraveineuse continue. Les ampoules commercialisées en France (Dexdor®, 2 ml) sont de 100 mg/ml. La concentration est habituellement de 10 mg/ml dans la seringue de perfusion.

On peut proposer quelques types d'indication pour l'utilisation de la Dex en réanimation :

- la sédation de courte durée comme alternative au propofol. Dans cette indication, la Dex a l'avantage d'un sevrage plus rapide de la ventilation artificielle et d'éviter le « propofol-related infusion syndrome » (PRIS), peu fréquent, mais associé à une mortalité élevée. L'utilisation de la Dex a été rapportée dans plusieurs études en postopératoire de chirurgie cardiaque. La Dex a permis un délai d'extubation plus court et réduit de moitié l'incidence des syndromes confusionnels par rapport à la morphine [12].
- la phase de sevrage du respirateur et l'extubation trachéale après une sédation de longue durée. Dans cette indication, la Dex permet d'éviter la poursuite de la sédation lorsque l'arrêt des hypnotiques est mal toléré. Elle évite aussi l'utilisation des benzodiazépines pour traiter l'anxiété. Le remplacement d'une sédation par midazolam par la Dex, à distance de la phase aiguë, permet d'accélérer le sevrage ventilatoire et de faciliter l'évaluation neurologique. La Dex est également efficace pour traiter les syndromes de sevrage aux morphiniques ou aux benzodiazépines après une sédation/analgésie prolongée.
- Une alternative au midazolam pour une sédation légère, mais prolongée. La Dex permet de limiter l'incidence des syndromes confusionnels et d'accélérer le sevrage de la ventilation artificielle. Dans ce cas, le coût médicamenteux journalier plus élevé d'une sédation par la Dex est à mettre en balance avec une diminution de la durée de séjour en réanimation, notamment lorsque le taux d'occupation du service de réanimation est élevé, et que la disponibilité des lits est le frein principal à l'admission de nouveaux patients. Une réduction des coûts directs et indirects a été ainsi mise en évidence en comparant la Dex avec le midazolam [13].
- Une meilleure tolérance de la ventilation non invasive lors de l'admission en réanimation [14]. D'une manière plus générale, les propriétés analgésiques de la Dex permettent d'envisager d'utiliser ce produit en complément d'un morphinique afin d'en réduire la posologie.

Les principales contre-indications et de non-indications de la Dex en réanimation sont :

- les indications de sédation profonde (hypertension intracrânienne, syndrome de détresse respiratoire aiguë) ;
- une défaillance cardiaque non contrôlée, une hypovolémie sévère, une instabilité hémodynamique ;
- des troubles sévères de conduction (BAV II ou III), une bradycardie avant traitement ;
- une insuffisance hépatique sévère ;
- la chirurgie de reconstruction par lambeau musculocutané ;
- en l'absence de données bien établies, l'emploi de la Dex chez les patients cérébrólésés doit être prudent.

RÉFÉRENCES

1. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, 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.
2. Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, et al. Current Practices in Sedation and Analgesia for Mechanically Ventilated Critically Ill Patients: A Prospective Multicenter Patient-based Study. *Anesthesiology* 2007; 106: 687-95.
3. Payen JF, Bosson JL, Chanques G, Mantz J, Labarere J. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology* 2009; 111: 1308-16.
4. Walder B, Elia N, Henzi I, Romand JR, Tramer MR. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2001; 92: 975-83.
5. Spies C, Macguill M, Heymann A, Ganea C, Krahne D, Assman A, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2011; 37: 469-76.
6. Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs* 2011; 71: 1481-501.
7. Mantz J, Jossierand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 3-6.
8. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001; 87: 684-90.
9. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, 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.
10. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-99.
11. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307: 1151-60.
12. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology* 2009; 111: 1075-84.
13. Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, Shehabi Y, Bokesch PM, Wisemandle W, et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38: 497-503.
14. Huang Z, Chen YS, Yang ZL, Liu JY. Dexmedetomidine versus midazolam for the sedation of patients with non-invasive ventilation failure. *Intern Med* 2012; 51: 2299-305.