

DEXMEDETOMIDINE

J. Mantz, Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale et INSERM U 408
Hôpital Bichat, Paris.

INTRODUCTION

La dexmédétomidine est un agoniste très sélectif (1 300 fois plus que la clonidine) des récepteurs α_2 -adrénergiques qui possède des propriétés hypnotiques et analgésiques [1]. Sur le plan pharmacocinétique, sa distribution est rapide ($t_L/2\alpha = 6$ minutes), sa clairance est de $39 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, sa demi-vie d'élimination de 2 heures, son volume de distribution de 118 L. C'est un composé fortement lié aux protéines plasmatiques qui est métabolisé par le foie en un composé inactif.

Sur le plan pharmacodynamique, cet agent ne possède d'affinité forte pour aucun autre type de récepteur. Il exerce des effets variés sur de nombreux organes cibles : ses principales actions sur le système nerveux central sont une hypnose et une analgésie. Sur le plan cardiovasculaire, son action est biphasique et prédictible de ses propriétés pharmacologiques : une élévation initiale transitoire de la pression artérielle peut être observée. Elle est due à la stimulation de récepteurs α_2 musculaires. L'effet majeur est néanmoins une baisse modérée de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque qui sont la conséquence directe de ses propriétés sympatholytiques.

Ses effets rénaux comprennent une stimulation de la diurèse et de la natriurèse. Par ailleurs, la dexmédétomidine induit une diminution de la salivation.

L'agent de sédation idéal en réanimation devrait prodiguer une sédation, une anxiolyse et une analgésie adéquates, ne pas induire de dépression respiratoire ni d'instabilité hémodynamique. Il devrait être facilement et rapidement titrable en fonction de l'effet désiré et ne pas s'accumuler avec la prolongation de la perfusion. Aucun agent de sédation ne remplit à lui seul ces critères à l'heure actuelle. La dexmédétomidine a été développée jusqu'à la phase III comme un agent de sédation en réanimation. Les résultats des principales études cliniques sur volontaires et chez des patients de réanimation chirurgicale nécessitant une ventilation mécanique de moins de 24 heures peuvent être résumés de la façon suivante.

1. SÉDATION ET ANALGESIE

Dans l'étude multicentrique de phase III randomisée contre placebo [2], la dexmédétomidine possède des propriétés sédatives et analgésiques. Administrée à raison d'une

dose de charge de $6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ pendant 10 minutes puis en perfusion continue à raison de 0,1 à $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ elle réduit de façon significative les besoins en hypnotiques (midazolam et propofol) et en morphine pendant les 24 premières heures postopératoire [2]. Le type de sédation obtenu est très particulier : les patients sont dans un état calme, mais parfaitement réveillables, coopératifs et capables d'exprimer leurs besoins, notamment en analgésiques. Cette propriété est difficile à démontrer en réanimation, mais elle est bien documentée chez les volontaires sains par la réalisation du Critical Flicker Fusion test. Dans ce test, les sujets sont capables d'effectuer une tâche discriminative sophistiquée aussi bien que les sujets contrôles, alors qu'ils sont sous perfusion du produit avec des taux plasmatiques comparables à ceux retrouvés chez les patients de Phase III. Ce profil très particulier de sédation est différent de celui de tous les autres agents de sédation disponibles à l'heure actuelle.

2 . EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Les principales actions perceptibles en clinique sont une baisse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Ces effets restent modérés en amplitude, et ils sont dans l'immense majorité des cas faciles à corriger avec un simple remplissage et/ou des agents vasoactifs. Cependant, les études de Phase III indiquent que des précautions d'emploi doivent être observées : la dexmédétomidine ne doit pas être utilisée en cas d'hypovolémie, de troubles conductifs et d'insuffisance cardiaque sévère.

3 . EFFETS RESPIRATOIRES

Le dexmédétomidine ne possède pas d'effets déprimeur respiratoire significatif. La fréquence respiratoire, la SaO_2 et les gaz du sang des patients de Phase III sous dexmédétomidine étaient non différents de ceux des patients contrôles au moment de l'épreuve de mise en ventilation spontanée précédant l'extubation, alors que la perfusion continue de dexmédétomidine était poursuivie. Cette propriété très intéressante est unique car les agents de sédation habituellement utilisés en réanimation sont de puissants déprimeurs respiratoires.

CONCLUSION

La dexmédétomidine apparaît comme un agent potentiellement intéressant pour la sédation des patients de réanimation chirurgicale subissant une ventilation mécanique de moins de 24 h.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Antaa R et al. *Drugs of the Future* 1993;18:49-56
- [2] Mantz J et al. Dexmedetomidine efficacy and safety for postoperative ICU sedation. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, Dallas, TX, October 1999.