

ACADEMIE DE PARIS

Année 2011

MEMOIRE

Pour l'obtention du DES

d'Anesthésie-Réanimation

Coordonnateur : Monsieur le Professeur Didier Journois

Par Marion Augé

Présenté et soutenu le 18 octobre 2011

**EFFET ANESTHESIQUE DE LA DEXMEDETOMIDINE LORS
D'UNE ANESTHESIE GENERALE TOTALE INTRAVEINEUSE EN
« DOUBLE BOUCLE FERMEE » GUIDEE PAR L'INDEX
BISPECTRAL**

**ANESTHESIC EFFECTS OF DEXMEDETOMIDINE DURING TOTAL
INTRAVENOUS ANESTHESIA USING A DUAL CLOSED LOOP GUIDED
BY THE BISPECTRAL INDEX**

Travail effectué sous la direction du Dr. Morgan Le Guen

Relu et Validé par le Pr. Marc Fischler

SOMMAIRE

<u>LISTE DES ABREVIATIONS</u>	p 5
<u>INTRODUCTION</u>	p 6
<u>PATIENTS ET METHODE</u>	p 8
1. Patients	p 8
1.1. Critères d'inclusion	p 8
1.2. Critères de non-inclusion	p 8
1.3. Critères d'exclusion	p 9
2. Méthode	p 9
2.1. Période pré-opératoire	p 9
2.1.1. Visite pré-opératoire	p 9
2.1.2. Médicament et placebo	p 9
2.1.3. Randomisation	p 9
2.2. Période per-opératoire	p 10
2.2.1. Surveillance	p10
2.2.2. Médicament et placebo	p10
2.2.3. Protocole d'anesthésie	p 11
2.2.4. Curarisation	p 12
2.3. Période post-opératoire en SSPI	p 12
2.3.1. Surveillance	p 12
2.3.2. Analgésie	p 13
2.4. Visite post-opératoire	p 13
3. Critères de jugement	p 13
3.1. Critère de jugement principal	p 13
3.2. Critères de jugement secondaires	p 13
4. Méthode statistique	p 14
<u>RESULTATS</u>	p 16

1. Inclusion et analyse des données	p 16
2. Caractéristiques démographiques pré-opératoires	p 17
3. Per-opératoire	p 17
3.1. caractéristiques opératoires	p 17
3.2. Produits d'anesthésie	p 18
3.2.1. Propofol	p 18
3.2.2. Rémifentanyl	p 19
3.3. Index bispectral	p 20
3.4. Effets secondaires hémodynamiques	p 21
4. Post-opératoire	p 22
4.1. Extubation	p 22
4.2. Douleur	p 22
4.3. Sédatation	p 25
4.4. Effets secondaires	p 25
<u>DISCUSSION</u>	p 27
1. Comparabilité des deux groupes	p 27
2. Effet de la dexmédétomidine chez le patient conscient	p 27
3. Effet d'épargne hypnotique de la dexmédétomidine	p 28
4. Absence d'effet sédatif de la dexmédétomidine en post-opératoire	p 31
5. Effet analgésique retard de la dexmédétomidine	p 31
6. Sécurité hémodynamique d'emploi	p 32
7. Frissons post-opératoires	p 34

8. Limite de l'étude	p 35
<u>CONCLUSION</u>	p 36
<u>ANNEXE 1</u>	p 37
<u>ANNEXE 2</u>	p 39
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p 40
<u>RESUME</u>	p 46
<u>SUMMARY</u>	p 47

LISTE DES ABREVIATIONS

ASA : American Society of Anesthesiologist

BIS : index bispectral

EVA : Echelle Visuelle Analogique

hTA : hypoTension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

IV : Intra-Veineux

NVPO : Nausées Vomissements Post-opératoires

PCA : Patient Controlled Analgesia

SSPI : Salle de Surveillance Post Interventionnelle

INTRODUCTION

Les α -2 agonistes adrénergiques ont été évalués en anesthésie du fait de leurs propriétés sympatholytiques, limitant les épisodes de tachycardie réactionnelle, et de leur profil complémentaire analgésique et anesthésique^{1,2}.

Leur action est principalement centrale par inhibition des neurones noradrénergiques du locus coeruleus (action sédatrice) et par inhibition de la libération de la norépinéphrine au niveau des jonctions neuro-effectrices ganglionnaires³⁻⁵. Elle est également périphérique au niveau des organes cibles (vaisseaux sanguins, cœur, rein). A tous les niveaux, l'effet sympatholytique est responsable d'un ralentissement de la fréquence cardiaque, d'une diminution de la tension artérielle, d'une diminution du débit cardiaque, des résistances vasculaires et de la contractilité cardiaque⁶.

Ainsi, en précurseur, l'utilisation de la clonidine en anesthésie s'est développée dans les années 1980⁷. Son action limitant l'élévation du tonus sympathique en cas de stimulation douloureuse permet un effet bénéfique en pré et en post-opératoire avec diminution de la libération des catécholamines endogènes et diminution du travail myocardique en réponse au stress chirurgical⁸⁻¹¹. Une méta-analyse a montré que l'utilisation de la clonidine en pré-opératoire diminuait significativement l'incidence des ischémies myocardiques et de la mortalité cardio-vasculaire¹². L'utilisation de la clonidine a par ailleurs mis en évidence les actions sédatrices, anxiolytiques et analgésiques des agonistes α -2 adrénergiques^{13,14}. Ainsi, la clonidine a été largement utilisée pour ses effets protecteurs cardiaques et d'épargne en agents anesthésiques, en morphinomimétiques, en pré, per et post-opératoire^{15,16}.

Cependant, l'utilisation de la clonidine est apparue limitée par son effet hypotenseur profond et sa demi-vie longue (plus de huit heures) lui concédant une action sédatrice prolongée avec risque de dépression respiratoire en post-opératoire¹⁷.

Comme la clonidine, la dexmédétomidine est α -2 agoniste adrénergique qui présente des effets sympatholytiques avec protection cardiaque en pré et post-opératoire mais aussi des effets sédatifs et analgésiques^{18,19}. Sa demi-vie plus courte que la clonidine (deux heures), sa plus forte sensibilité pour les récepteurs α -2 adrénergiques et son absence d'effet dépressif respiratoire, en font une molécule de choix comme adjuvant aux agents anesthésiques²⁰⁻²².

Son utilisation s'est développée dans le cadre de la sédation en réanimation avec diminution des épisodes de delirium en période d'extubation et diminution des durées d'hospitalisation dans le service de réanimation par rapport aux autres protocoles de sédation²³⁻²⁵.

En anesthésie, la dexmédétomidine a été principalement étudiée pour les gestes de courte durée et la pédiatrie²⁶⁻³².

Des études ont montré que l'adjonction de dexmédétomidine lors de l'induction puis en per-opératoire permettait de diminuer les posologies totales de propofol, d'halogénés et de morphinomimétique nécessaires en per-opératoire³³⁻³⁵. Cependant dans ces études, l'administration d'au moins un des produits d'anesthésie (hypnotiques et/ou morphinomimétiques) était guidée par les modifications de la tension artérielle du patient, qui ne sont pas spécifiquement corrélées à un déficit en hypnose ni en anti nociception du patient, et qui peuvent être liées à l'utilisation d' α -2 agonistes adrénergiques. Il paraissait donc intéressant d'étudier l'effet hypnotique et/ ou morphinomimétique de la dexmédétomidine avec un modèle objectif d'administration des produits d'anesthésie et non directement lié à l'hémodynamique du patient³⁶.

L'index bispectral (BIS) est un moniteur de la profondeur d'anesthésie calculé à partir de l'électroencéphalogramme du patient³⁷. Il donne une estimation du niveau de sédation en per-opératoire^{38, 39}. Il est admis qu'un BIS entre 40 et 60 correspond à une anesthésie « adaptée »⁴⁰.

L'administration automatisée du propofol et du rémifentanil guidée par le BIS, «double boucle fermée», selon un algorithme spécifique développée dans le service d'anesthésie de l'hôpital Foch (Suresnes, France) permet une optimisation interindividuelle de l'anesthésie, avec une proportion du temps d'entretien de l'anesthésie passée en zone « adaptée » supérieure comparée à une gestion manuelle des produits d'anesthésie^{41, 42}. La gestion des médicaments d'anesthésie en per-opératoire (hypnotiques et morphinomimétiques) est guidée uniquement par les variations de BIS du patient, sans intervention humaine.

Ce modèle est donc particulièrement adapté pour l'observation d'un effet d'épargne en agents d'anesthésie lié à l'administration d'un produit puisqu'elle en permet une évaluation objective.

Le but de cette étude était d'évaluer l'effet hypnotique de la dexmédétomidine en per-opératoire dans le cadre d'une anesthésie générale en « boucle » propofol-rémifentanil asservie au BIS. Nous avons également étudié l'effet sur l'administration de morphinomimétiques en per et post-opératoire et la sécurité hémodynamique du produit.

PATIENTS ET METHODE

Cette étude, qui a reçu l'approbation du Comité de Protection des Personnes d'Ile de France VIII (hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt) le 13/01/2009 et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS), est une étude bicentrique, prospective, randomisée, réalisée en double aveugle, comparant l'utilisation de la dexmédétomidine à un placebo dans le cadre d'une anesthésie générale par administration automatisée de propofol-rémifentanyl.

Le numéro NTC de cet essai clinique est le 00921284.

1. Patients

1.1. Critères d'inclusion

En raison des effets hémodynamiques potentiels liés à l'administration des α -2 agonistes adrénergiques et l'absence d'autorisation de mise sur le marché français de la dexmédétomidine au moment de l'étude, seuls les hommes âgés de plus de 18 ans et les femmes ménopausées, de classification ASA 1 ou 2, devant bénéficier d'une anesthésie générale programmée avec intubation oro-trachéale et ventilation contrôlée et ayant donné leur consentement écrit pouvaient être inclus (Annexe 1).

1.2. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion liés au patient étaient : un âge inférieur à 18 ans, une allergie ou une hypersensibilité au latex, au soja, au propofol, aux morphiniques, à un myorelaxant, à un excipient ; des antécédents de troubles neurologiques centraux ou de lésions cérébrales ; un traitement au long cours par psychotropes, morphiniques, ou à visée cardio-vasculaire (β -bloquants, inhibiteurs du système rénine angiotensine 2, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, anti arythmiques...) ; une insuffisance hépatique sévère ; une hypovolémie au moment de l'inclusion et la participation à un autre protocole de recherche clinique.

Les critères de non-inclusion liés à la chirurgie étaient : une intervention potentiellement hémorragique, une intervention de l'extrémité céphalique sans monitoring du BIS possible, une anesthésie loco-régionale pour l'intervention, associée ou non à une anesthésie générale, et une prise en charge ambulatoire compte tenu des délais de surveillance en salle de surveillance post interventionnelle (SSPI) (six heures).

1.3. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de l'étude étaient : l'apparition d'anomalies hémodynamiques (bradycardie, hypotension artérielle) non expliquées par le contexte opératoire et persistantes malgré la thérapeutique administrée ; l'arrêt du système automatisé d'administration de propofol et de rémifentanil par le médecin anesthésiste réanimateur en charge du patient pour une administration manuelle ; le manque de données par la perte de fichiers informatiques. La durée de la recherche correspondait à la période comprise entre la signature du consentement et la visite post-opératoire, le lendemain ou le surlendemain de l'anesthésie.

2. Méthode

2.1. Période pré-opératoire

2.1.1. Visite pré-opératoire

L'information concernant l'étude était donnée au patient dès la consultation d'anesthésie et l'inclusion avait lieu la veille ou le jour même au cours de la visite pré-opératoire. Les patients ne recevaient pas de prémédication anxiolytique. En l'absence de contre-indication, les patients recevaient 1 g de paracétamol per-os une heure avant l'arrivée au bloc opératoire conformément à la pratique des services.

2.1.2. Médicament et placebo

Le médicament (dexmédétomidine) ou le placebo (sérum physiologique) étaient préalablement conditionnés par le laboratoire ORION[®] (Epoo, Finlande) en une présentation commune : ampoules de 2 ml assurant l'aveugle.

2.1.3. Randomisation

Les patients ont été répartis en deux groupes : le groupe DEXMED et le groupe PLACEBO. Une fois le patient inclus, l'attribution du traitement étudié dexmédétomidine ou du placebo était obtenue par une randomisation centralisée et le produit était délivré au moment de l'arrivée au bloc opératoire par la pharmacie.

Ni le médecin anesthésiste-réanimateur investigateur, ni le patient ne connaissaient la molécule administrée. Le coordinateur de l'étude disposait du codage des ampoules permettant de lever l'aveugle en cas d'événement grave ou porteur de risque.

2.2. Période per-opératoire

2.2.1. Surveillance

Le monitoring per-opératoire était standard et consistait en une pression artérielle non invasive prise toutes les cinq minutes, un électrocardiogramme cinq dérivations, une oxymétrie de pouls, un monitoring de la curarisation, une capnographie, une fraction inspirée d'oxygène et d'un moniteur d'index bispectral (BIS) A-2000 Aspect[®]XP ou d'un module GE-Datex[®].

Chaque patient était recouvert d'une couverture chauffante de type BearHugger[®] corps entier, mise en place dès l'entrée en salle d'opération.

2.2.2. Médicament et placebo

Pour les patients du groupe DEXMED, la dexmédétomidine se présentait sous forme d'ampoules de 2 ml à une concentration de 100 µg/ml. Elle était diluée avec 100 ml de chlorure de sodium à 9 ‰ donnant une concentration finale de la solution à 2 µg/ml. Les patients recevaient un bolus initial de dexmédétomidine de 1 µg/kg par voie intra-veineuse (IV) en dix minutes avant l'induction, suivie d'une perfusion continue de dexmédétomidine de 0.5 µg/kg/heure stoppée à la fermeture cutanée. La dose du bolus initial de dexmédétomidine et celle de la perfusion continue ont été choisies d'après les recommandations inscrites sur la notice du produit aux Etats Unis (Precedex[™] (dexmédétomidine) [package insert]. North Chicago, Illinois : Abbott Laboratories).

Pour chaque patient du groupe PLACEBO, le sérum physiologique 9 ‰ se présentait sous forme d'ampoules de 2 ml et était mélangé à 100 ml de sérum physiologique 9 ‰. Chacun recevait les mêmes volumes de bolus et de perfusion continue de chlorure de sodium 9 ‰ aux mêmes temps opératoires pour assurer le double aveugle.

2.2.3. Protocole d'anesthésie

Une fois le bolus de médicament (dexmédétomidine ou placebo) administré sur dix minutes, l'induction d'anesthésie se faisait automatiquement par le biais du système d'administration en « double boucle fermée » développé dans le service d'anesthésie de l'Hôpital Foch (Suresnes, France) ⁴¹⁻⁴³.

Il s'agit d'un système en boucle fermée comprenant un ordinateur, deux seringues électriques de type Asena GH[®] délivrant du propofol ((Diprivan[®] 1 %, laboratoire Dakota Pharma) et du rémifentanil (Ultiva[®], laboratoire Glaxo-Smith-Kline) reliées à l'ordinateur et un capteur de BIS dont la valeur et la variation au cours du temps déterminent, via un logiciel conçu spécifiquement (Infusion Toolbox (ITB)), les cibles de concentration de propofol et de rémifentanil à atteindre rapidement pour retrouver ou rester dans le range de valeurs de BIS consignés (valeurs de BIS entre 40 et 60).

Ce prototype permet notamment l'absence d'intervention humaine dans l'administration des produits d'anesthésie au cours de l'induction mais aussi de l'entretien de l'anesthésie. Pour activer le système, qui inclut les modèles pharmacodynamiques de March pour le propofol et de Minto pour le rémifentanil, il convient de préciser les caractéristiques démographiques suivantes : sexe, âge, taille et poids ainsi que de préciser entre 3 et 5 mg/ml la première cible au site effet (cérébral) de propofol souhaitée ^{44, 45}. Cette cible détermine automatiquement une première cible au site effet de rémifentanil et une fois ces deux cibles atteintes, les incréments et décréments se font en boucle fermée à partir de la valeur de BIS recueillie et réévaluée toutes les cinq secondes.

Ainsi, les cibles de concentrations en propofol et en rémifentanil peuvent varier très fréquemment tout au long de l'intervention. Afin de sécuriser le système d'administration, des limites inférieures et supérieures de concentration de propofol et de rémifentanil sont pré-définies mais peuvent être modifiées par le médecin anesthésiste réanimateur en charge du patient.

Ce modèle est développé dans le service d'anesthésie de l'Hôpital Foch depuis près de dix ans et son utilisation dans les protocoles de recherche cliniques est systématique depuis deux ans ⁴⁶.

Dans le cadre de notre étude, l'induction avait lieu avec pour objectif de BIS entre 40 et 60, de même lors de l'entretien de l'anesthésie. La double boucle d'anesthésie était stoppée au

moment de la fermeture cutanée. Les doses cumulées de propofol et de rémifentanyl administrées étaient rapportées à ce moment.

En cas d'anomalie hémodynamique, un traitement spécifique pouvait être entrepris selon l'avis du médecin anesthésiste-réanimateur : remplissage vasculaire, administration d'éphédrine, d'atropine, de néosynéphrine, de noradrénaline ou d'adrénaline.

Compte tenu de la demi-vie courte du morphinomimétique utilisé en per-opératoire (rémifentanyl), 0,1 mg/kg de morphine étaient administrées en IV trente minutes avant la fin de l'intervention. Aucun autre co-analgésique n'était administré.

La durée de l'anesthésie était définie comme le délai entre la mise en marche de la boucle automatisée d'anesthésie et son arrêt.

2.2.4. Curarisation

Au moment de l'induction, le patient recevait 0.5 mg/kg d'atracium afin de faciliter les conditions d'exposition lors de la laryngoscopie. La poursuite de la curarisation (entretien continu ou bolus itératifs) était laissée à la discrétion de l'investigateur.

La curarisation était systématiquement antagonisée dès la survenue de quatre réponses au train de quatre et l'extubation avait lieu en salle d'intervention hors situation exceptionnelle.

2.3. Période post-opératoire en SSPI

2.3.1. Surveillance

En post-opératoire, les patients étaient transférés pour une durée de six heures en SSPI.

Les patients étaient surveillés de manière habituelle par scope (tension artérielle non invasive, fréquence cardiaque, saturation artérielle en oxygène, fréquence respiratoire) et recevaient une oxygénothérapie nasale si besoin.

Le score de douleur utilisé était l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) comprise entre 0 en l'absence de douleur et 10 pour la plus forte douleur imaginable.

Enfin, toutes les heures à partir de l'entrée en SSPI, le score de sédation de White-Song était calculé (Annexe 2). Il prend en compte, en plus des critères du score d'Aldrete, la présence de nausées ou de vomissement et la douleur post-opératoire ⁴⁷. Pour le score de White-Song, un score supérieur à 10 sur 14 est compatible avec une sortie de SSPI.

2.3.2. Analgésie

En cas de score EVA supérieur à 3 sur 10, un antalgique de palier III était utilisé^{48, 49}. La titration par morphine en IV était débutée aux doses de 3 mg toutes les cinq minutes pour les patients de plus de 60 kg et 2 mg toutes les cinq minutes pour les patients de moins de 60 kg, jusqu'à ce que le score d'EVA soit inférieur ou égal à 3.

Le relais était par la suite pris par morphine orale ou par auto administration de morphine par voie IV (PCA).

Les patients ne recevaient pas de traitement par anti inflammatoires non stéroïdiens, néfopam, tramadol ni kétamine au cours des six heures de surveillance en SSPI

2.4. Visite post-opératoire

La visite post-opératoire avait lieu à J1 ou J2 dans le service de chirurgie par un médecin anesthésiste-réanimateur, à la recherche d'une mémorisation à l'aide d'un questionnaire spécifique.

3. Critères de jugement

3.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la posologie de propofol (mg/kg/h) administrée par le système de boucle automatisée pendant la durée de l'intervention (induction et entretien).

3.2. Critères de jugement secondaires

Les critères secondaires en per-opératoire portaient sur les agents anesthésiques avec plus particulièrement la posologie de propofol pour l'induction, la cibles de propofol au site effet (mg/ml) à l'induction de l'anesthésie, les cibles maximales et cibles minimales (mg/ml) au cours de l'intervention, la posologie totale de rémifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) pendant la durée de l'intervention, pour l'induction et les cibles d'induction, minimales et maximales ($\mu\text{g}/\text{ml}$).

Concernant la profondeur de l'anesthésie, étaient comparés l'évolution du BIS après le bolus de dexmédétomidine ou de placebo, le nombre de patient avec un BIS inférieur à 70 après le bolus (correspondant à la perte de conscience⁵¹), la proportion de temps passée avec un BIS

compris entre 40 et 60 (anesthésie « adaptée »), la proportion de temps passé avec un BIS supérieur à 60 ou inférieur à 40 et le nombre d'épisodes de burst-suppression (activité iso électrique de l'électro encéphalogramme enregistrée par le moniteur de BIS et présenté sous une valeur numérique comprise entre 0 et 100 représentant la proportion de temps passé sur une minute en iso électrique⁵²).

Par ailleurs, l'impact hémodynamique de l'adjonction de dexmédétomidine a été évalué par le nombre d'évènements hémodynamiques ayant nécessité un traitement (bradycardie, hypotension artérielle, tachycardie, hypertension artérielle), le remplissage per-opératoire par cristalloïde et colloïde, les posologies de catécholamines administrées en per-opératoire et les pertes sanguines.

Les critères secondaires en post-opératoire étaient : la consommation de morphine en post-opératoire, le délai entre l'entrée en SSPI et le premier score d'EVA supérieur à 3 nécessitant un traitement par morphine, le délai entre l'entrée en SSPI et le premier score de sédation White-Song supérieur à 10 sur 14 (compatible avec la sortie de SSPI) et les scores d'EVA au repos et à la mobilisation toutes les heures jusqu'à la sixième heure post-opératoire, la survenue de nausées ou de vomissements ayant nécessité un traitement, la survenue de frissons et enfin l'existence d'une mémorisation explicite.

4. Méthode statistique

Lors des études concernant l'anesthésie par boucle automatisée de propofol-rémifentanyl d'une population non sélectionnée d'opérés, la posologie moyenne de propofol pendant la phase d'entretien était de $4,9 \pm 1,7$ µg/kg/h.

Le calcul d'effectif s'est fait dans l'hypothèse que l'administration de dexmédétomidine permettrait une diminution de 30% de la dose de propofol lors de l'entretien d'anesthésie.

Le nombre de patients à inclure était de 30 par groupe en prenant en compte un risque alpha de 0,05 et un risque beta de 0,9. Compte tenu du risque d'exclusion de certains patients, il a été décidé d'inclure 70 patients dans l'étude.

Les données démographiques sont exprimées en moyenne \pm écart type ou % [intervalle de confiance à 95%] du fait d'une répartition normale attendue.

Les données concernant les critères de jugements principaux et secondaires sont exprimées en médiane [interquartile] ou pourcentage [intervalle de confiance] tandis que la comparaison

entre les groupes a utilisé des outils d'analyse non paramétriques appropriés (Test de Mann Whitney ou Wilcoxon).

Enfin, dans les cas des évaluations répétées (score de douleur EVA post-opératoire, score de White and Song en SSPI) la comparaison entre les deux groupes est réalisée par une analyse de type ANOVA.

La comparaison du délai de recours à la morphine en post-opératoire a été réalisée par un test de log-rank et une courbe actuarielle de survie.

Un seuil de significativité $p < 0,05$ a été retenu.

RESULTATS

1. Inclusion et analyse des données

Au total 64 patients ont été inclus dans l'étude. Tous les patients ont reçu le traitement (placebo ou dexmédétomidine) qui leur était alloué. Il a pu être analysé les données de 27 patients dans le groupe DEXMED et 28 dans le groupe PLACEBO (figure 1).

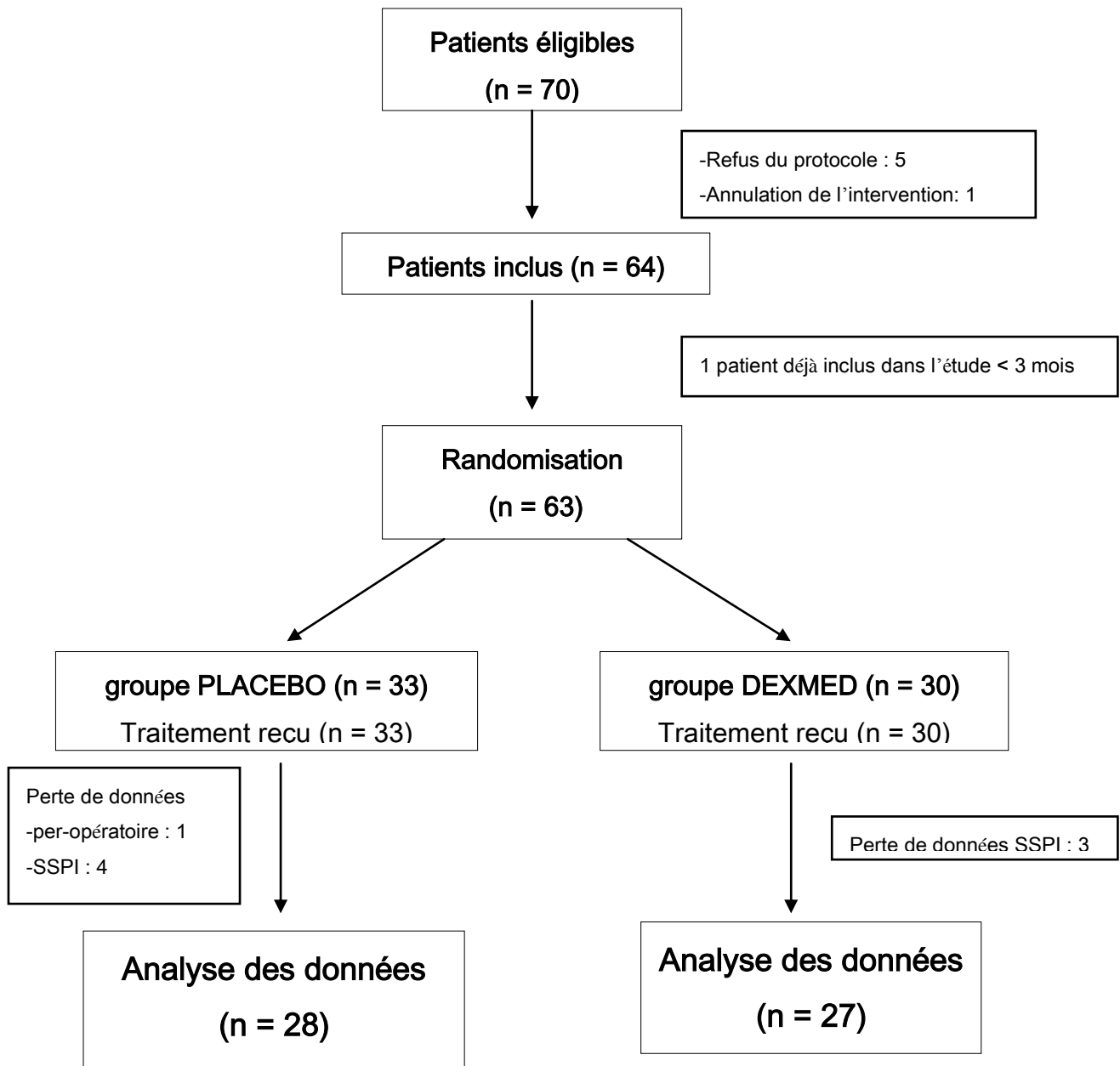


Figure 1 : inclusion et analyse des données de l'étude DEXMED

SSPI : salle de surveillance post interventionnelle

2. Caractéristiques démographiques pré-opératoires

Il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant les caractéristiques démographiques pré-opératoires des patients comme l'indique le tableau 1.

	Groupe PLACEBO (n = 28)	Groupe DEXMED (n = 27)	p
Age (années)	55 ± 13	56 ± 10	0,96
Sexe (homme/femme) [(n (%))]	20 (71 %) / 8 (29 %)	22 (81 %) / 5 (19 %)	0,58
IMC (kg/m²)	25,1 ± 3.9	25,8 ± 4.5	0,40
ASA (1/2) [(n (%))]	22 (78 %) / 6 (22 %)	20 (74 %) / 7 (26 %)	0,98

Tableau 1 : comparaison des caractéristiques démographiques pré opératoires entre les patients du groupe PLACEBO et les patients du groupe DEXMED

IMC : indice de masse corporelle ; ASA : classification American Society of Anesthesiologist

3. Per-opératoire

3.1. caractéristiques opératoires

La répartition des spécialités chirurgicales est décrite dans le tableau 2. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant les pertes sanguines, la transfusion per-opératoire et la durée de l'anesthésie.

Les valeurs de BIS à l'entrée en salle d'opératoire étaient similaires dans les deux groupes (groupe DEXMED 95 [91-97] vs groupe PLACEBO 92 [88-97], $p=0,20$) (tableau 2).

	Groupe PLACEBO (n = 28)	Groupe DEXMED (n = 27)	<i>p</i>
Type de chirurgie [(n (%))]			
- gynécologie	3 (11 %)	5 (19 %)	
- abdominale	8 (27 %)	10 (37 %)	
- urologie	16 (57 %)	12 (44 %)	
- autres	1 (5 %)	0	
BIS à l'entrée en salle d'intervention	92 [88-97]	95 [91-97]	<i>0,20</i>
Pertes sanguines (ml)	200 [100-500]	5 [0-550]	<i>0,13</i>
Transfusion per- opératoire [(n (%))]	0	1 (4 %)	<i>0,92</i>
Durée de l'anesthésie (min)	193 [128-240]	157 [114-229]	<i>0,20</i>

Tableau 2 : comparaison des caractéristiques per-opératoires entre les patients du groupe PLACEBO et les patients du groupe DEXMED

BIS : index bispectral

3.2. Produits d'anesthésie

3.2.1. Propofol

Le groupe de patients recevant la dexmédétomidine en per-opératoire avait une consommation en propofol par la boucle automatisée d'anesthésie significativement inférieure de 20 % par rapport au groupe contrôle (3,6 mg/kg/h [2,9-4,1] vs 4,4 mg/kg/h [3,7-5,3], $p=0,011$). Cette différence était notamment présente au moment de l'induction puisque les doses totales de propofol nécessaires étaient 23 % inférieures dans le groupe DEXMED (1 mg/kg [0,7-1,3] vs 1,3 mg/kg [1-1,74], $p=0,002$) avec par ailleurs la détermination automatique de cibles au site effet (cérébral) de propofol significativement différentes (tableau 3).

	Groupe PLACEBO (n = 28)	Groupe DEXMED (n = 27)	p
Propofol total (mg/kg/h)	4,4 [3,7-5,3]	3,6 [2,9-4,1]	0,01
Propofol à l'induction (mg/kg)	1,3 [1-1,74]	1 [0,7-1,3]	0,002
Cible Propofol à l'induction (mg/ml)	5 [4,2-5]	3,9 [2,9-5]	0,003
Cible minimale en propofol (mg/ml)	1,2 [0,8-1,6]	0,9 [0,5-1,3]	0,03
Cible maximale en propofol (mg/ml)	5 [5-5]	5 [4-5]	0,02

Tableau 3 : comparaison des posologies de propofol per-opératoires entre les patients du groupe PLACEBO et les patients du groupe DEXMED

3.2.2. Rémifentanyl

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les doses de rémifentanyl nécessaires lors de la durée totale de l'anesthésie (groupe DEXMED 9,6 µg/kg/h [5,4-11,4] ; groupe PLACEBO 9 µg/kg/h [3,9-12], $p=0,279$), toutefois les doses nécessaires de rémifentanyl au moment de l'induction étaient significativement inférieures dans le groupe DEXMED (1,2 µg/kg [0,99-1,4] vs 1,6 µg/kg [1,1-2,8], $p=0,02$) (tableau 4).

	Groupe PLACEBO (n = 28)	Groupe DEXMED (n = 27)	p
Rémifentanil total (µg/kg/h)	9 [3,9-12]	9,6 [5,4-11,4]	0,28
Rémifentanil à l'induction (µg/kg)	1,6 [1,1-2,8]	1,2 [0,99-1,4]	0,02
Cible rémifentanil à l'induction (µg/ml)	6,1 [4,1-9,6]	4,9 [4,2-5,8]	0,10
Cible minimale en rémifentanil (µg/ml)	2,4 [2-3]	2 [1,4-2,4]	0,01
Cible maximale en rémifentanil (µg/ml)	11 [6,8-12]	9,5 [6,6-12]	0,22

Tableau 4 : comparaison des posologies de rémifentanil per-opératoires entre les patients du groupe PLACEBO et les patients du groupe DEXMED

3.3. Index bispectral

Il n'y avait pas de différences significatives entre les valeurs de BIS des deux groupes au moment de l'induction, c'est-à-dire après le bolus de dexmédétomidine ou de placebo (groupe DEXMED 81 [73-91] vs groupe PLACEBO 91 [76-97], $p=0,24$). Il y avait pas non plus de différence dans le nombre de patient avec un BIS inférieur à 70 (perte de conscience) après le bolus (groupe PLACEBO : 14 % vs groupe DEXMED 7 %, $p=0,67$).

Le temps passé en anesthésie « adaptée » (BIS entre 40 et 60) était identique dans les deux groupes (groupe DEXMED 82 % et groupe PLACEBO 87 % du temps d'anesthésie, $p=0,15$), de même que le temps passé avec un BIS inférieur à 40 et le nombre d'épisodes de burst-suppression détectés. Enfin, la proportion de temps passé avec une BIS supérieur à 60 était significativement inférieure dans le groupe recevant de la dexmédétomidine (3 % [2-5] vs 6 % [2-10], $p=0,02$) (tableau 5).

	Groupe PLACEBO (n = 28)	Groupe DEXMED (n = 27)	p
BIS à l'entrée en salle d'intervention	92 [88-97]	95 [91-97]	0,20
BOLUS			
BIS après bolus	91 [76-97]	81 [73-91]	0,24
BIS <70 après bolus [(n (%)]	4 (14 %)	2 (7 %)	0,67
ENTRETIEN			
BIS entre 40 et 60 (% de temps)	87 [75-94]	82 [75-89]	0,15
BIS < 40 (% de temps)	9,5 [5,5-15]	13 [5-23]	0,17
BIS > 60 (% de temps)	6 [2-10]	3 [2-5]	0,02
Burst suppression par patient [(n (%)]	3 (11 %)	4 (15 %)	0,97

Tableau 5 : comparaison des BIS entre les patients du groupe PLACEBO et les patients du groupe DEXMED avant, après le bolus et pendant la dose d'entretien

BIS : index bispectral

3.4. Effets secondaires hémodynamiques

Du point de vue hémodynamique, en per-opératoire il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant le nombre d'épisodes de bradycardie, d'hypotension artérielle, de traitement par atropine, par éphédrine et par catécholamine. Il n'y avait pas non plus de différence concernant les doses d'éphédrine administrées et le remplissage vasculaire per-opératoire (tableau 6).

	Groupe PLACEBO (n = 28)	Groupe DEXMED (n = 27)	<i>p</i>
Bradycardies traitées par atropine [(n (%))]	3 (11 %)	1 (4 %)	0,61
hTA traitées par éphédrine [(n (%))]	14 (50 %)	7 (26 %)	0,09
Dose d'éphédrine (mg)	12 ± 7	14 ± 7	0,63
hTA traitées par neosynéphrine [(n (%))]	1 (4 %)	0	1

Tableau 6 : comparaison des effets secondaires hémodynamiques per-opératoires entre les patients du groupe PLACEBO et les patients du groupe DEXMED

hTA : hypotension artérielle

4. Post-opératoire

4.1. Extubation

Dans le groupe DEXMED, deux patients ont été extubés en SSPI pour curarisation non compatible avec une antagonisation en salle d'opération et dans le groupe PLACEBO, un patient a dû être extubé en SSPI pour hypothermie au moment de la sortie du bloc opératoire.

4.2. Douleur

Chaque patient de l'étude a reçu un traitement par morphine 0,1 mg/kg en IV trente minutes avant la fin de l'intervention.

Nous avons observé une tendance vers une augmentation du délai d'apparition d'une douleur dont le score EVA était supérieur à 3 et nécessitant un traitement par morphine dans le groupe ayant reçu de la dexmédétomidine en per-opératoire (H4 [0-8] vs H0 [0-2], $p=0,07$). Ceci est confirmé par la courbe actuarielle de survie qui montre un recours plus tardif à la morphine pour un score EVA supérieur à 3 dans le groupe DEXMED ($p=0,04$) (figure 2).

Enfin, il n'y avait pas de différence de titration par morphine IV dans la période post-opératoire entre les deux groupes ni de différence en posologie de morphine reçu dans la PCA (tableau 7).

	Groupe PLACEBO (n = 28)	Groupe DEXMED (n = 27)	<i>p</i>
Titration morphine en SSPI (mg)	3 [0-12]	5 [0-10]	0,96
Premier EVA > 3 (heures post-opératoires)	0 [0-2]	4 [0-8]	0,07

Tableau 7 : comparaison des douleurs post-opératoires entre les patients du groupe PLACEBO et les patients du groupe DEXMED

SSPI : salle de surveillance post interventionnelle ; EVA : score échelle visuelle analogique

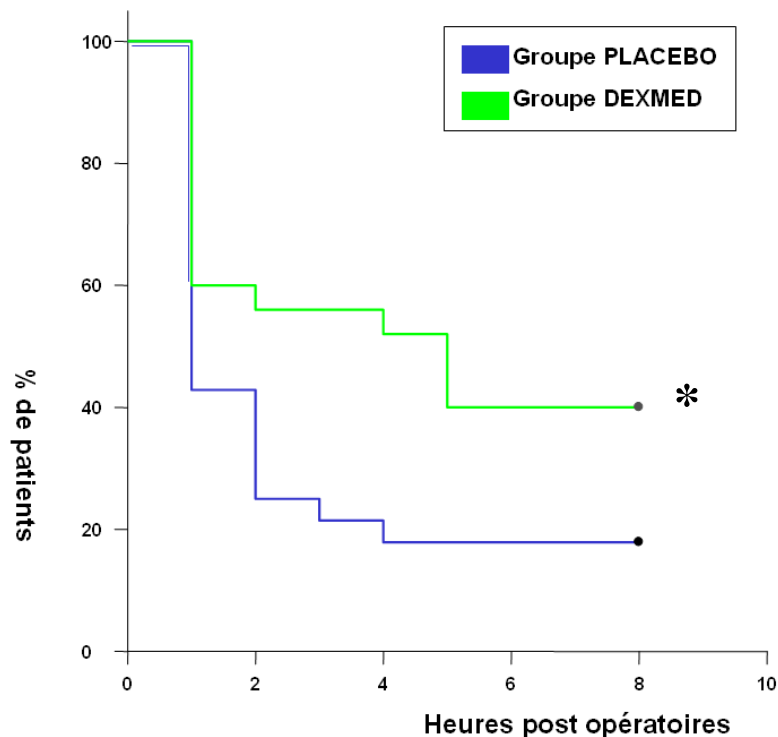


Figure 2 : courbe actuarielle de survie comparant le premier recours à un antalgique de palier III en post-opératoire entre le groupe PLACEBO et le groupe DEXMED

(* : $p=0,04$)

L'analyse de l'évolution des scores d'EVA au cours du séjour en SSPI montre une tendance à un meilleur contrôle de la douleur au repos mais surtout à la mobilisation en cas d'utilisation de dexmédétomidine en per-opératoire et une absence d'effet rebond de la douleur à distance de la sortie de salle d'opération dans le groupe DEXMED (figure 3 et 4).

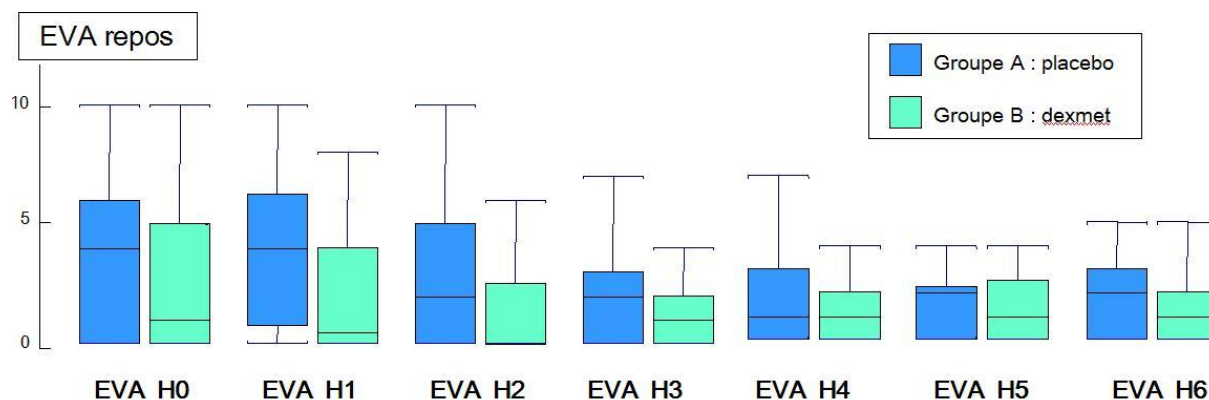


Figure 3 : comparaison des scores EVA au repos entre H0 et H6 post-opératoire entre les patients du groupe PLACEBO et les patients du groupe DEXMED

EVA : score échelle visuelle analogique

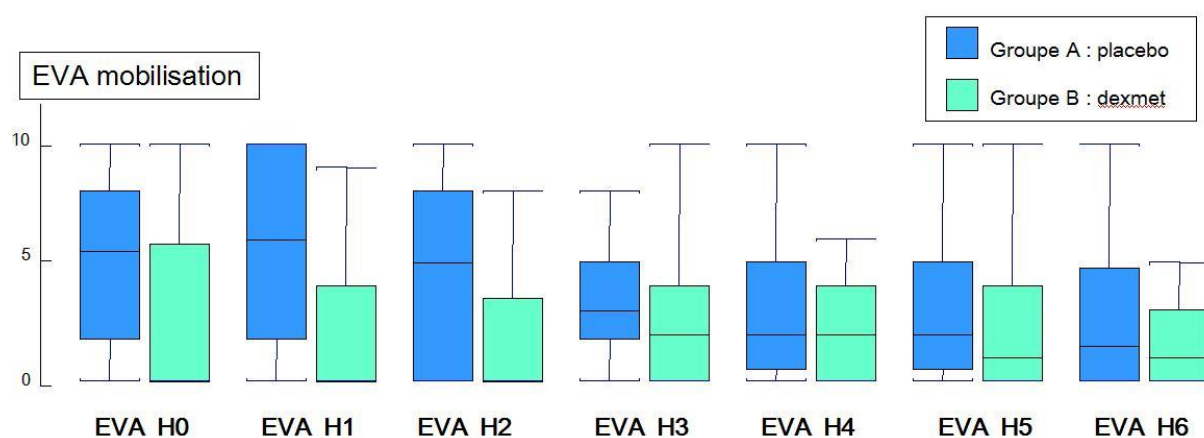


Figure 4 : comparaison des scores EVA à la mobilisation entre H0 et H6 post-opératoire entre les patients du groupe PLACEBO et les patients du groupe DEXMED

EVA : score échelle visuelle analogique

4.3. Sédation

Concernant le score de sédation White-Song en SSPI, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de H0 à H6 post-opératoire. Les délais d'obtention d'un score compatible avec la sortie de SSPI (score White-Song supérieur à 10 sur 14) étaient les mêmes dans les deux groupes (dès H0 [0-1] dans les deux groupes, $p=0,38$) (tableau 8).

	Groupe PLACEBO (n = 28)	Groupe DEXMED (n = 27)	<i>p</i>
Extubation en SSPI [(n (%)]	1 (4 %)	2 (7 %)	0,7
Premier score White-Song > 10 (heures)	0 [0-1]	0 [0-1]	0,38

Tableau 8 : comparaison de la sédation en SSPI entre les patients du groupe PLACEBO et les patients du groupe DEXMED

SSPI : salle de surveillance post interventionnelle

4.4. Effets secondaires

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant les frissons post-opératoires, le prurit et les nausées vomissements post-opératoires (NVPO) en SSPI (tableau 9).

	Groupe PLACEBO (n = 28)	Groupe DEXMED (n = 27)	<i>p</i>
Frissons [(n (%))]	5 (18 %)	2 (7 %)	0,42
Prurit [(n (%))]	1 (4 %)	0	1
NVPO [(n (%))]	5 (18 %)	5 (19 %)	1

Tableau 9 : comparaison des effets secondaires post-opératoires entre les patients du groupe PLACEBO et les patients du groupe DEXMED

NVPO : nausées vomissements post-opératoires

Enfin, aucun épisode de mémorisation n'a été décrit chez les patients de l'étude.

DISCUSSION

L'étude que nous avons menée montre que la co-administration de dexmédétomidine lors d'une anesthésie générale en « double boucle fermée » propofol-rémifentanyl guidée par le BIS a un effet hypnotique caractérisé par une diminution des besoins en propofol de 20 % lors de l'anesthésie. Elle possède également un effet analgésique retardé constaté en SSPI avec augmentation du délai d'apparition d'une douleur nécessitant un traitement par morphinomimétique en post-opératoire.

Par ailleurs, le profil de sécurité du produit est satisfaisant puisqu'aucun événement indésirable n'a été déclaré et que les durées d'obtention de l'aptitude à la sortie de SSPI ne sont pas différentes entre les deux groupes.

1. Comparabilité des deux groupes

L'impact des résultats est d'autant plus grand qu'il n'y a ni différence démographique entre les groupes ni différence dans la réalisation de l'anesthésie ⁵³. En effet, l'analyse des courbes de BIS au cours des interventions pour chaque patient a permis de montrer que les 2 groupes étaient comparables en termes de profondeur d'anesthésie : dans les 2 groupes, la proportion du temps passé à un BIS entre 40 et 60, correspondant à une anesthésie adaptée, était de 80 % environ dans les 2 groupes. Ces résultats sont comparables à ce qui a été décrit précédemment lors de l'utilisation de la boucle d'anesthésie propofol-rémifentanyl asservi au BIS et supérieurs d'après la littérature à la réalisation de ces objectifs en manuel ⁴¹.

De plus il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes concernant le temps passé à un BIS trop bas, inférieur à 40. Enfin, la seule différence significative retrouvée concerne le temps passé avec un BIS supérieur à 60, qui est en défaveur du groupe contrôle ce qui irait dans le sens d'une sédation moins profonde dans le groupe contrôle. Malgré cela, il existe une épargne en propofol en per-opératoire qui n'est pas liée à un défaut de sédation dans le groupe des patients ayant reçu de la dexmédétomidine par rapport au groupe contrôle mais réellement à une action hypnotique de cette molécule.

2. Effet de la dexmédétomidine chez le patient conscient

L'un des intérêts de cette étude est d'approfondir la compréhension des effets sédatifs de la dexmédétomidine.

Nous n'avons pas mis en évidence de diminution significative du BIS des patients après administration du bolus de dexmédétomidine contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature ^{31,54}. De même, nous n'avons pas observé de différence entre les deux groupes concernant la perte de conscience après le bolus.

Cette observation est certainement liée au fait que dans notre étude, l'induction anesthésique avait lieu immédiatement après la fin du bolus initial de dexmédétomidine. Ce délai trop court entre le bolus et l'induction ne permettait pas, pour des raisons pharmacocinétiques, d'atteindre l'équilibre au site effet et de mesurer le BIS au pic d'action de la dexmédétomidine. En effet, dans les études s'intéressant à l'évolution du BIS après administration de dexmédétomidine aux mêmes doses que celles utilisées ici, on observait une diminution du BIS des patients significative apparaissant au minimum 20 minutes après l'injection ⁵⁵.

Cependant, l'absence d'attente d'un effet du bolus de dexmédétomidine au niveau du BIS du patient n'a pas empêché l'existence d'un réel effet hypnotique au moment de l'induction dans recevant de la dexmédétomidine puisque les cibles au site effet ainsi que les doses totales de propofol à l'induction ainsi étaient inférieures de 23 % par rapport au groupe contrôle à ce moment de l'anesthésie.

3. Effet d'épargne hypnotique de la dexmédétomidine

L'action sédatrice de la dexmédétomidine a été décrite lors des anesthésies par agents halogénés avec une diminution de 35 à 50 % des besoins en isoflurane et de 5 à 17 % des besoins en sévoflurane ^{33,56}.

Lors des anesthésies par hypnotique intraveineux, cette diminution est mesurée de l'ordre de 30 % par la co-administration de la dexmédétomidine en per-opératoire ^{6, 29, 34, 57}.

La dexmédétomidine est un agoniste hyper sélectif des récepteurs α -2 adrénergiques² (figure 4).

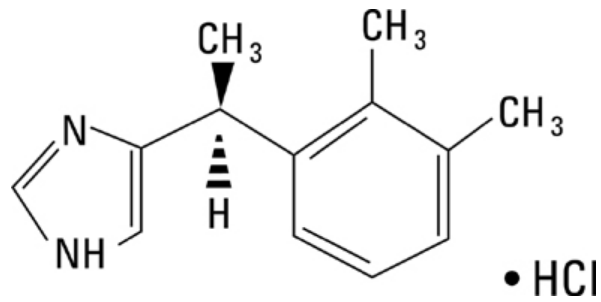


Figure 4 : molécule de dexmédétomidine : énantiomère dextrogyre de médétomidine, famille des imidazolés, agoniste spécifique α -2 adrénergique

(<http://dexmedetomidine.com/>)

Les récepteurs α -2 adrénergiques sont pré-synaptiques au niveau central et sont présents au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques et des neurones noradrénergiques du système nerveux central où ils inhibent la libération de noradrénaline ⁵⁸.

Le locus coeruleus est un noyau neuronal localisé de manière bilatérale dans le tronc cérébral. Il intervient dans la modulation de l'éveil et est probablement le site d'action principal des α -2 agonistes adrénergiques dans leur effet hypnotique ⁵⁹ (figure 4).

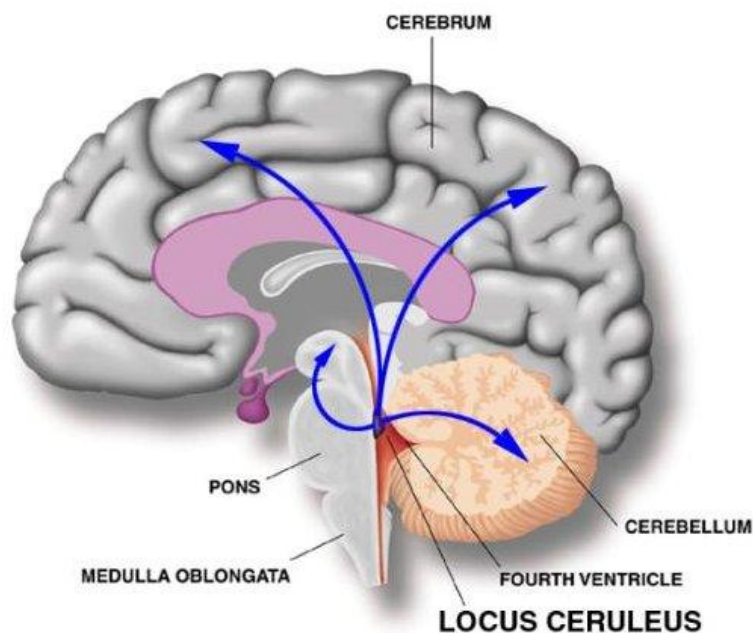


Figure 5 : le locus coeruleus, localisé au niveau du pont du tronc cérébral, interagit avec les autres éléments du tronc cérébral, le cortex cérébral et les amygdales cérébelleuses.

(<http://dexmedetomidine.com/>)

Comme décrit dans la littérature, nous avons observé un effet hypnotique caractérisé par une épargne en propofol au moment de l'induction anesthésique et tout au long de l'intervention lié à l'administration de cette molécule.

Néanmoins, cette épargne de 20 % du propofol est moins importante que celle relevée dans les autres études puisqu'elle était plutôt de 30 % en moyenne.

Pour expliquer la moindre amplitude de l'effet d'épargne hypnotique observé, différents éléments peuvent y concourir.

Premièrement, un effet concentration-dépendant n'est pas à exclure car certaines études montrent un effet hypnotique concentration dépendant de la dexmédétomidine ^{56, 60}. Cependant, à notre connaissance, les études récentes sur la dexmédétomidine en tant qu'agent adjuvant de l'anesthésie générale n'utilisaient pas de posologies supérieures à celle utilisée dans notre étude.

Deuxièmement, la cinétique utilisée, à savoir débiter l'induction anesthésique dès la fin de la perfusion du bolus de dexmédétomidine, a peut être sous estimé l'effet d'épargne hypnotique et en morphinomimétiques lié à l'utilisation de ce produit, notamment en début d'intervention. En effet, la demi-vie de distribution de la dexmédétomidine étant de six minutes environ, l'induction pouvait avoir eu lieu avant ce délai, effaçant toute interaction positive au niveau du BIS à ce stade de l'intervention ⁵⁸.

Une autre explication à cet effet d'épargne hypnotique moindre que celui décrit dans la littérature est qu'il s'agit de la première étude sur l'effet de la dexmédétomidine utilisée au cours d'une anesthésie par double boucle automatisée propofol-rémifentanil asservie au BIS. A notre connaissance, dans les études précédentes, au moins un des produits d'anesthésie (le morphinomimétiques et/ou l'hypnotique) voyait sa posologie adaptée en fonction des variations hémodynamiques du patient, comme l'étude de l'équipe de Gurbert où le morphinomimétique était administré en per-opératoire en cas d'augmentation de plus de 20 % de la tension artérielle ⁶¹. La dexmédétomidine ayant des effets bradycardisants et hypotenseurs, son administration pouvait, à tort, mimer un surdosage en agents morphinomimétiques et/ou hypnotiques. Ainsi l'observation d'une diminution des posologies des morphinomimétiques et des hypnotiques en cas d'utilisation de la dexmédétomidine aurait pu s'expliquer en partie par la gestion manuelle de ces produits, orientée par l'état hémodynamique du patient directement influencé par la molécule testée.

L'utilisation de la double boucle automatisée propofol-rémifentanil asservie au BIS a permis de s'affranchir des variations hémodynamiques liées au traitement par dexmédétomidine et

ainsi les 20% d'épargne en propofol observés correspondent réellement à l'effet hypnotique de la dexmédétomidine et son influence sur l'hémodynamique n'entre pas en compte.

Dans certaines études, les patients recevaient la perfusion continue de dexmédétomidine sans dose de charge préalable. L'équipe de Ngwenyama notamment proposait une administration de 0,5 mg/kg/h de dexmédétomidine en per-opératoire sans bolus de la dexmédétomidine, le propofol per-opératoire était asservi manuellement au BIS du patient ⁶. Comme dans notre étude, ils ont mis en évidence une diminution significative de la consommation de propofol en per-opératoire mais cette dernière n'était pas présente au moment de l'induction. Ainsi, du point de vue pharmacocinétique, l'administration d'une dose de charge de dexmédétomidine juste avant l'induction permet une action rapide de cette molécule.

4. Absence d'effet sédatif de la dexmédétomidine en post-opératoire

Comme décrit dans la littérature, l'effet hypnotique de la dexmédétomidine semble cesser dès l'arrêt de sa perfusion puisque les scores de sédation de White-Song étaient similaires dans les 2 groupes dès la sortie du bloc opératoire ^{62 63}. De même, il n'y a pas eu de retard à l'extubation ni retard à la possibilité de sortir de SSPI associé à l'administration de dexmédétomidine.

Ainsi contrairement à la clonidine, la dexmédétomidine n'a pas d'effets sédatifs prolongés, elle peut donc être utilisée en sécurité dans le cadre de la chirurgie ambulatoire mais aussi chez les patients à risque respiratoires post-opératoire.

5. Effet analgésique retard de la dexmédétomidine

Nous n'avons pas observé d'effet épargne en agent analgésique per-opératoire contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature ^{57 64}.

Cette observation est probablement due à la technique en « double boucle fermée » d'anesthésie utilisée où les cibles au site effet de l'hypnotique et du morphinomimétique varient en fonction des variations du même paramètre : le BIS du patient. L'algorithme utilisé ne sépare pas clairement la part algique de la part déficit d'hypnose dans les variations de BIS ⁴¹. Ainsi le profil de variation de BIS liée la dexmédétomidine favorise dans notre algorithme la diminution de la posologie en propofol.

La dexmédétomidine a une action anesthésique globale, probablement à la fois hypnotique et analgésique, mais notre méthode d'administration n'a permis d'avoir un effet d'épargne uniquement en agent hypnotique.

A l'arrêt des produits d'anesthésie et de la dexmédétomidine, l'effet sédatif disparaît et l'effet analgésique est mis en évidence par une augmentation significative du délai entre l'arrêt des médicaments d'anesthésie et l'apparition d'une douleur nécessitant un traitement par antalgiques de palier III (score d'EVA supérieur à 3 sur 10) dans le groupe des patients ayant reçu de la dexmédétomidine. Ce délai était de 4 heures en moyenne dans le groupe DEXMED contre 1h30 dans le groupe contrôle.

La demi-vie de la dexmédétomidine est de deux heures². Après son élimination au niveau du site effet, nous n'avons pas observé d'effet rebond de la douleur : les scores d'EVA dans les deux groupes deviennent alors superposables. Les épisodes de douleur avec score EVA supérieur à 3 ont rapidement été calmés par un traitement par morphine qui aurait pu être administré en salle de chirurgie.

Cette observation a déjà été faite par certaines équipes et le retard à l'apparition d'une douleur justifiant l'administration d'un antalgique palier III n'augmentait ni les durées de séjours en SSPI, ni les épisodes de douleurs réfractaires à un traitement pouvant être mis en route en salle de chirurgie^{61,63}.

Par ailleurs dans notre étude aucun co-analgésique n'était utilisé en post-opératoire. L'analgésie multi modale a prouvé son efficacité dans la diminution de la consommation morphinique en post-opératoire^{65,66}. Ainsi dans une pratique quotidienne, la dexmédétomidine en per-opératoire associée à une analgésie multimodale pourrait permettre de passer le cap hyper algique du post-opératoire immédiat et ainsi permettre une sortie plus précoce de salle de réveil, puis de l'hôpital en cas de chirurgie ambulatoire.

6. Sécurité hémodynamique d'emploi

En plus de leur localisation cérébrale, les récepteurs α -2 adrénergiques sont également localisés en post synaptique au niveau artériel et veineux et au niveau cardiaque². L'administration d'un α -2 agoniste adrénergique induit une réponse sympatholytique centrale et périphérique : vasoconstriction périphérique et diminution de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque (figure 5).

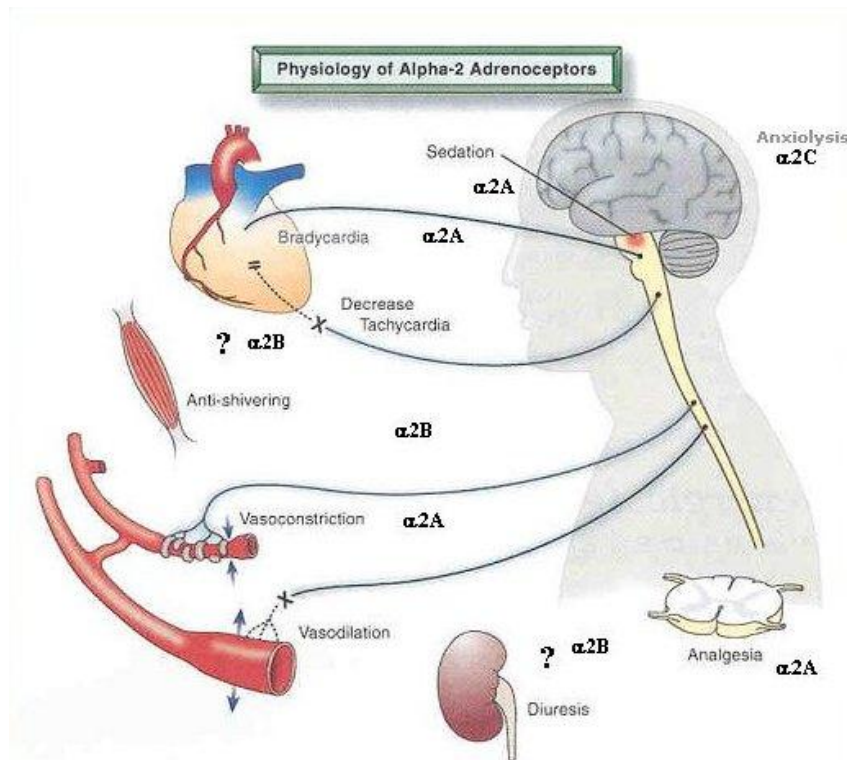


Figure 6 : localisation des récepteurs α -2 adrénergiques et action en cas d'activation : tronc cérébral (sédation), cardiaque (bradycardie), vaisseaux sanguins (vasoconstriction), rénal (réabsorption tubulaire), musculaire (inhibition des frissons) et moelle épinière (analgésie) .

[\(http://dexmedetomidine.com/\)](http://dexmedetomidine.com/)

L'effet bénéfique de cet effet sympatholytique a été démontré dans la méta-analyse de Wijesundera regroupant 31 études dont 11 avec la dexmédétomidine, elle permet une diminution de la mortalité et des ischémies myocardiques au prix de plus d'hypotensions et de bradycardies per-opératoires ¹⁹.

Une méta-analyse concernant son utilisation pour la sédation en réanimation a montré une augmentation des épisodes de bradycardies chez les patients recevant un traitement par dexmédétomidine avec dose d'entretien au-delà de 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ⁶⁷.

Dans notre étude, nous n'avons retrouvé aucune différence entre les deux groupes concernant la survenue d'épisodes hypotensifs, l'administration d'atropine, d'éphédrine, de néosynéphrine, de noradrénaline, d'adrénaline et de remplissage vasculaire.

Cet absence d'effet secondaire hémodynamique de la dexmédétomidine ne s'explique pas par le fait que l'étude ait été réalisée dans une population quasi-saine d'opérés puisque même chez les volontaires sains recevant uniquement la dexmédétomidine, il a été observé une diminution significative de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, proportionnellement à la dose de dexmédétomidine utilisée, l'hémodynamique des patients revenant à la normale environ 20 minutes après l'arrêt de la perfusion de dexmédétomidine ⁶⁸. L'explication réside peut être dans le fait que grâce à la « double boucle fermée » de propofol-rémifentanyl, nous adaptons l'anesthésie aux demandes réelles du patient via l'analyse du BIS avec ainsi une diminution des besoins en propofol en cas d'utilisation de la dexmédétomidine. Ainsi la balance entre l'effet sympatholytique et l'effet épargne en propofol de la dexmédétomidine est nulle au niveau hémodynamique.

Cela pourrait être particulièrement intéressant dans une population de patients à haut risque cardio-vasculaire puisque les effets hypotenseurs de la dexmédétomidine seraient équilibrés par l'épargne en propofol et le patient pourrait bénéficier de l'effet protecteur cardiaque.

7. Frissons post-opératoires

La survenue des frissons en post-opératoire est multifactorielle et l'hypothermie per-opératoire en est le principal facteur de déclenchement ⁶⁹. Ses conséquences sont une augmentation des dépenses en oxygène du patient avec des risques d'hypoxémie, d'hypercapnie et d'acidose lactique. L'utilisation de la dexmédétomidine en per-opératoire a été décrite comme permettant une diminution de l'incidence des frissons en post-opératoire. Dans une population de patientes opérées pour une hystérectomie et ne bénéficiant pas d'un réchauffement externe en per-opératoire, l'incidence des frissons en post-opératoire était de 53% dans le groupe placebo et de 18% dans le groupe de patientes recevant de la dexmédétomidine au cours de l'opération ⁷⁰. L'explication de cet effet serait une diminution du seuil central de thermo régulation par la dexmédétomidine avec diminution du seuil de vasoconstriction périphérique et de déclenchement des frissons ^{70,71}.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de diminution de survenue de frissons en post-opératoire par l'administration de dexmédétomidine, probablement par un manque de puissance puisque dans le groupe placebo, seulement 5 cas de frissons post-opératoires ont été relevés (15 %). Cette faible incidence de frissons post-opératoires est probablement due à la technique de réchauffement externe active per-opératoire utilisée lors de l'étude dès l'arrivée du patient au bloc opératoire. Ainsi nous n'avons pas pu mettre en évidence d'effet bénéfique

de la dexmédétomidine sur les frissons post-opératoires puisque l'incidence de l'hypothermie per-opératoire était très faible chez les patients de l'étude.

8. Limite de l'étude

Une des limites de notre étude concerne la population étudiée puisqu'il s'agit de patients plutôt jeunes (moyenne 55 ans) et sans comorbidité majeure (score ASA 1 ou 2) ne permettant pas de généraliser l'effet d'épargne hypnotique chez les patients plus fragiles et/ou plus âgés⁷².

Le choix de la population de l'étude a été faite ainsi car la dexmédétomidine n'a pas l'autorisation de mise sur le marché en France et il s'agit de la première étude sur la co-administration de la dexmédétomidine avec une anesthésie médiée automatiquement par une « double boucle fermée » d'anesthésie. Ainsi cette étude était également une étude de sécurité.

La littérature montre une augmentation des risques de bradycardie chez le sujet âgé en cas d'administration de dexmédétomidine⁷³. Cela peut s'expliquer par une plus grande susceptibilité cardiaque aux effets des α -2 agonistes adrénergiques apparaissant avec l'âge. De plus, l'élimination de la dexmédétomidine étant à 95 % rénale, une altération de la filtration glomérulaire pourrait induire un surdosage. Les recommandations du laboratoire distribuant la dexmédétomidine conseillent de diminuer de 50 % les doses de bolus et de perfusion continue en cas d'âge supérieur à 65 ans.

Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer la sécurité d'emploi de la dexmédétomidine chez les personnes âgées, sachant qu'en réanimation son utilisation permet une diminution de l'incidence des delirium⁶⁷. Ainsi chez les personnes âgées, la dexmédétomidine en per-opératoire pourrait peut être aussi permettre de diminuer les épisodes d'agitation au réveil chez cette population à risque, événements non recherchés dans cette étude.

Néanmoins, l'étude que nous avons menée montre la sécurité d'emploi de la dexmédétomidine et une étude complémentaire, chez une population plus à risque cardiovasculaire ou plus âgée, mais pouvant ainsi bénéficier de ses effets protecteurs cardiovasculaires, devrait être menée.

CONCLUSION

La dexmédétomidine est un α -2 agoniste adrénergique très spécifique de son récepteur ce qui lui confère à la fois des propriétés sédatives par son action centrale et sympatholytique par son action périphérique. Elle est utilisée de façon croissante en tant qu'agent de sédation en réanimation car non dépresseur respiratoire. D'autres études, notamment en pédiatrie, ont été réalisées lors d'une anesthésie générale et ont montré un effet d'épargne hypnotique significatif et parfois même d'épargne morphinique de cette molécule pour des actes peu invasifs. Enfin, ses propriétés sympatholytiques en font un agent protecteur cardiaque per-opératoire.

Notre étude s'est intéressée à confirmer l'effet hypnotique de la dexmédétomidine lors d'une anesthésie générale intraveineuse laquelle était administrée automatiquement par un logiciel informatique, asservi à l'index bispectral (BIS) des patients. Ainsi notre modèle d'anesthésie permettait de s'affranchir de la subjectivité d'une administration manuelle de ces produits fondée sur la réponse hémodynamique et ainsi de mettre en évidence les effets réels de la dexmédétomidine.

Nous avons mis en évidence un effet d'épargne hypnotique significatif de 20 % en per-opératoire de la dexmédétomidine ainsi qu'un effet analgésique retardé puisqu'elle permettait une augmentation du délai entre la sortie du bloc opératoire et l'apparition d'une douleur nécessitant un traitement par antalgique de palier III.

Aux doses utilisées dans l'étude, les effets sympatholytiques cardio-vasculaires de la dexmédétomidine n'étaient pas responsables de troubles hémodynamiques, lui conférant un profil d'utilisation sans risque majeur et son absence d'effet sédatif résiduel après l'arrêt de la perfusion en font un produit utilisable également lors de la chirurgie ambulatoire et chez les patients à risque respiratoire.

Une étude sur l'utilisation de la dexmédétomidine chez des sujets à risque cardio-vasculaire semble intéressante pour confirmer l'effet protecteur cardiaque précédemment décrit, en l'absence d'effets sympatholytiques néfastes en per-opératoire.

Annexe 1 : consentement de participation à l'étude

CONSENTEMENT A LA RECHERCHE : étude DEXMED

Evaluation de l'effet anesthésique de la dexmédétomidine dans une population d'opérés recevant une anesthésie totale intraveineuse en « boucle » guidée par l'index bispectral (étude monocentrique, prospective, randomisée)

Numéro EudraCT : 2008-007179-26

Promoteur : Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92150 Suresnes (01.46.25.27.43)

Numéro de code du protocole attribué par le promoteur : 2008/41

Investigateur principal et Coordonnateur de l'étude : Professeur Marc Fischler,
Service

d'Anesthésie, Hôpital Foch

Médecins investigateurs : Hôpital Foch : Dr Cornet, Dr Thierry Chazot et Dr Ngai Liu

Médecin investigateur en charge du participant : Docteur

Le Docteur m'a proposé de participer à la recherche biomédicale mentionnée ci-dessus qui est conforme au Code de la Santé Publique (titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales) et qui a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France VIII 13 janvier 2009.

Des informations orales et écrites m'ont été données afin d'éclairer ma décision. J'ai pu poser toutes les questions que je souhaitais et j'ai reçu des réponses adaptées. J'ai bénéficié d'un temps de réflexion suffisant.

J'ai compris que je pouvais refuser de participer à cette recherche sans conséquence pour moi, que je pouvais retirer mon consentement à tout moment sans avoir à me justifier et sans conséquence sur la suite de la prise en charge.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'atteste que je suis affilié à un régime de sécurité sociale ou que je suis bénéficiaire d'un tel régime.

J'ai noté qu'un contrat d'assurance, conformément à l'Article L.209-7 du Code de la Santé Publique a été souscrit auprès de la SHAM, 18 rue Edouard Rochet, 69372 Lyon Cedex 08 (contrat n° 106121). Cette assurance couvre la responsabilité du promoteur et des autres intervenants concernant cette recherche.

J'ai noté que les données recueillies lors de cette recherche demeureront strictement confidentielles et ne pourraient être consultées que par l'investigateur et son équipe médicale, des personnes mandatées par le promoteur et soumises au secret professionnel, et des personnes mandatées par les autorités sanitaires et judiciaires. J'accepte le traitement informatisé des données nominatives qui me concernent en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et des lois subséquentes qui l'ont modifiée. J'ai noté, en particulier, que je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de cette loi en m'adressant auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

J'accepte de façon libre et volontaire de participer à la présente recherche.
Ce document est réalisé en 3 exemplaires originaux, un sera gardé 15 ans par l'investigateur, un autre est remis aux personnes donnant leur consentement et le troisième transmis au promoteur.

A remplir par le patient :

Ecrire : Lu, compris et approuvé

NOM, PRENOM en majuscules

Date de naissance

.....

.....

Date et Signature

A remplir par l'Investigateur :

NOM, PRENOM en majuscules

.....

.....

Date et Signature

N° d'Inclusion

Annexe 2 : Score de sédation en SSPI White-Song

	Score
Niveau de conscience	
Réveillé et orienté	2
Eveillable à la stimulation légère	1
Répond aux stimulations tactiles	0
Motricité	
Peut bouger les extrémités sur commande	2
Faiblesse à la mobilisation des extrémités	1
Mouvement volontaire impossible	0
Stabilité Hémodynamique	
Delta PA <15% de la valeur basale	2
Delta PA de 15 à 30% de la valeur basale	1
Delta PA >30% de la valeur basale	0
Respiration	
SpO2 >90% en air ambiant	2
Apport d'oxygène nasal nécessaire	1
SpO2 <90% en air ambiant	0
Douleur	
Douleur absente ou inconfort modéré	2
Douleur modérée à sévère contrôlée par l'analgésie en IV	1
Douleur sévère persistante	0
NVPO	
Nausées absentes ou modérées, sans vomissement	2
Vomissements transitoires	1
Nausées modérées à sévères persistantes et vomissements	0
SCORE TOTAL	14

BIBLIOGRAPHIE

1. Perioperative sympatholysis. Beneficial effects of the alpha 2-adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia. McSPI--Europe Research Group. *Anesthesiology* 1997;86(2):346-63.
2. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999;54(2):146-65.
3. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med*;363(27):2638-50.
4. Isaac L. Clonidine in the central nervous system: site and mechanism of hypotensive action. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980;2 Suppl 1:S5-19.
5. Lipman JJ, Spencer PS. Further evidence for a central site of action for the antinociceptive effect of clonidine-like drugs. *Neuropharmacology* 1979;18(8-9):731-3.
6. Ngwenyama NE, Anderson J, Hoernschemeyer DG, Tobias JD. Effects of dexmedetomidine on propofol and remifentanyl infusion rates during total intravenous anesthesia for spine surgery in adolescents. *Paediatr Anaesth* 2008;18(12):1190-5.
7. Arndts D. New aspects of the clinical pharmacology of clonidine. *Chest* 1983;83(2 Suppl):397-400.
8. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, et al. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987;67(1):11-9.
9. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients. *Anesth Analg* 1995;80(2):263-8.
10. Schneemilch CE, Bachmann H, Ulrich A, Elwert R, Halloul Z, Hachenberg T. Clonidine decreases stress response in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2006;103(2):297-302, table of contents.
11. Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003;114(9):742-52.
12. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, et al. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology* 2002;96(2):323-9.
13. Mastrianni JA, Abbott FV, Kunos G. Activation of central mu-opioid receptors is involved in clonidine analgesia in rats. *Brain Res* 1989;479(2):283-9.

14. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986;64(1):36-42.
15. Wright PM, Carabine UA, McClune S, Orr DA, Moore J. Preanaesthetic medication with clonidine. *Br J Anaesth* 1990;65(5):628-32.
16. Nishina K, Mikawa K. Clonidine in paediatric anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002;15(3):309-16.
17. Jarvis DA, Duncan SR, Segal IS, Maze M. Ventilatory effects of clonidine alone and in the presence of alfentanil, in human volunteers. *Anesthesiology* 1992;76(6):899-905.
18. But AK, Ozgul U, Erdil F, et al. The effects of pre-operative dexmedetomidine infusion on hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(10):1207-12.
19. Wijesundera DN, Bender JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD004126.
20. Cortinez LI, Hsu YW, Sum-Ping ST, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004;101(5):1077-83.
21. Drummond JC, Dao AV, Roth DM, et al. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology* 2008;108(2):225-32.
22. Gerlach AT, Dasta JF. Dexmedetomidine: an updated review. *Ann Pharmacother* 2007;41(2):245-52.
23. Abdelmalak B, Makary L, Hoban J, Doyle DJ. Dexmedetomidine as sole sedative for awake intubation in management of the critical airway. *J Clin Anesth* 2007;19(5):370-3.
24. Arpino PA, Kalafatas K, Thompson BT. Feasibility of dexmedetomidine in facilitating extubation in the intensive care unit. *J Clin Pharm Ther* 2008;33(1):25-30.
25. Buck ML, Willson DF. Use of dexmedetomidine in the pediatric intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2008;28(1):51-7.
26. Abdalla MI, Al Mansouri F, Bener A. Dexmedetomidine during local anesthesia. *J Anesth* 2006;20(1):54-6.
27. Alhashemi JA. Dexmedetomidine vs midazolam for monitored anaesthesia care during cataract surgery. *Br J Anaesth* 2006;96(6):722-6.
28. Alhashemi JA, Kaki AM. Dexmedetomidine in combination with morphine PCA provides superior analgesia for shockwave lithotripsy. *Can J Anaesth* 2004;51(4):342-7.

29. Ali AR, El Ghoneimy MN. Dexmedetomidine versus fentanyl as adjuvant to propofol: comparative study in children undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. *Eur J Anaesthesiol*;27(12):1058-64.
30. Al-Zaben KR, Qudaisat IY, Al-Ghanem SM, et al. Intraoperative administration of dexmedetomidine reduces the analgesic requirements for children undergoing hypospadias surgery. *Eur J Anaesthesiol*;27(3):247-52.
31. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 2002;95(2):461-6, table of contents.
32. Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15(3):263-6.
33. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. *J Clin Anesth* 1999;11(6):466-70.
34. Bulow NM, Barbosa NV, Rocha JB. Opioid consumption in total intravenous anesthesia is reduced with dexmedetomidine: a comparative study with remifentanyl in gynecologic videolaparoscopic surgery. *J Clin Anesth* 2007;19(4):280-5.
35. Dutta S, Karol MD, Cohen T, Jones RM, Mant T. Effect of dexmedetomidine on propofol requirements in healthy subjects. *J Pharm Sci* 2001;90(2):172-81.
36. Yildiz M, Tavlan A, Tuncer S, Reisli R, Yosunkaya A, Otelcioglu S. Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation : perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements. *Drugs R D* 2006;7(1):43-52.
37. Kent CD, Domino KB. Depth of anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(6):782-7.
38. Cantraine FR, Coussaert EJ. The first object oriented monitor for intravenous anesthesia. *J Clin Monit Comput* 2000;16(1):3-10.
39. Turkmen A, Altan A, Turgut N, Vatansever S, Gokkaya S. The correlation between the Richmond agitation-sedation scale and bispectral index during dexmedetomidine sedation. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23(4):300-4.
40. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20(1):81-99.
41. Liu N, Chazot T, Hamada S, et al. Closed-loop coadministration of propofol and remifentanyl guided by bispectral index: a randomized multicenter study. *Anesth Analg*;112(3):546-57.
42. Liu N, Chazot T, Trillat B, et al. Closed-loop control of consciousness during lung transplantation: an observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22(4):611-5.

43. Liu N, Chazot T, Genty A, et al. Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: closed-loop versus manual control: a prospective, randomized, multicenter study. *Anesthesiology* 2006;104(4):686-95.
44. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991;67(1):41-8.
45. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology* 1997;86(1):24-33.
46. Liu N, Chazot T, Trillat B, et al. Feasibility of closed-loop titration of propofol guided by the Bispectral Index for general anaesthesia induction: a prospective randomized study. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23(6):465-9.
47. White PF, Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth Analg* 1999;88(5):1069-72.
48. Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18(3):159-65.
49. Aubrun F, Valade N, Riou B. [Intravenous morphine titration]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23(10):973-85.
50. Leclerc C, Gerard JL, Bricard H. [Intraoperative memory. A study of its incidence in general anesthesia in 326 patients]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20(7):592-9.
51. Lysakowski C, Elia N, Czarnetzki C, et al. Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *Br J Anaesth* 2009;103(3):387-93.
52. Besch G, Liu N, Samain E, et al. Occurrence of and risk factors for electroencephalogram burst suppression during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth*.
53. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD003843.
54. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002;30(5):1007-14.
55. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000;90(3):699-705.
56. Aantaa R, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997;86(5):1055-60.

57. Durmus M, But AK, Dogan Z, Yucel A, Miman MC, Ersoy MO. Effect of dexmedetomidine on bleeding during tympanoplasty or septorhinoplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24(5):447-53.
58. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004;101(5):1066-76.
59. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;42(1):33-84.
60. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93(2):382-94.
61. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ugun F, Kaya FN, Ozcan B. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth* 2006;53(7):646-52.
62. Ohtani N, Kida K, Shoji K, Yasui Y, Masaki E. Recovery profiles from dexmedetomidine as a general anesthetic adjuvant in patients undergoing lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2008;107(6):1871-4.
63. Olutoye OA, Glover CD, Diefenderfer JW, et al. The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative analgesia and sedation in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesth Analg*;111(2):490-5.
64. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997;86(2):331-45.
65. Kehlet H. Pain relief and clinical outcome: from opioids to balanced analgesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 1996;47(3):111-4.
66. Du Manoir B, Aubrun F, Langlois M, et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 2003;91(6):836-41.
67. Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med*;36(6):926-39.
68. Frolich MA, Arabshahi A, Katholi C, Prasain J, Barnes S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *J Clin Anesth*;23(3):218-23.
69. Lenhardt R, Orhan-Sungur M, Komatsu R, et al. Suppression of shivering during hypothermia using a novel drug combination in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2009;111(1):110-5.
70. Elvan EG, Oc B, Uzun S, Karabulut E, Coskun F, Aypar U. Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25(5):357-64.

71. Myers RD, Beleslin DB, Rezvani AH. Hypothermia: role of alpha 1- and alpha 2-noradrenergic receptors in the hypothalamus of the cat. *Pharmacol Biochem Behav* 1987;26(2):373-9.
72. Tarvainen MP, Georgiadis S, Lipponen JA, et al. Analysis of heart rate variability dynamics during propofol and dexmedetomidine anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*;2010:1634-7.
73. Biccard BM, Goga S, de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia* 2008;63(1):4-14.

RESUME

La dexmédétomidine est un α -2 agoniste adrénergique de demi-vie courte, sans effet déprimeur respiratoire. Utilisée en réanimation pour la sédation, la puissance de son effet hypnotique a été évaluée en per-opératoire lors d'anesthésies générales gérées manuellement. Le but de cette étude était d'évaluer l'épargne hypnotique per-opératoire objective de la dexmédétomidine lors d'une anesthésie générale intraveineuse (IV) asservie à l'index bispectral (BIS).

Il s'agit d'une étude prospective bicentrique, randomisée, en double aveugle. Après accord du CPP, de l'AFSSAPS et consentement écrit, 63 patients ASA I ou II, opérés sous anesthésie générale, ont été randomisés en deux groupes : le groupe DEXMED recevait de la dexmédétomidine (bolus IV de 1 μ g/kg avant l'induction puis 0,5 μ g/kg/h stoppé à la fermeture cutanée) et le groupe PLACEBO recevait un volume équivalent en sérum physiologique. L'anesthésie générale IV (propofol-rémifentanil) était réalisée par une double boucle fermée asservie au BIS (objectif entre 40 et 60).

Les données de 55 patients ont pu être analysées. Les posologies totales de propofol en per-opératoire étaient significativement inférieures dans le groupe DEXMED par rapport au groupe PLACEBO (3,6 mg/kg/h [2,9-4,1] vs 4,4 mg/kg/h [3,7-5,3], $p=0,01$). La courbe actuarielle de survie montre une augmentation significative du délai d'apparition d'une douleur nécessitant un traitement par morphine en post-opératoire dans le groupe DEXMED ($p=0,04$) a également été observée. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant les posologies totales de rémifentanil en per-opératoire, les épisodes hypotensifs per-opératoire, la consommation de morphine en SSPI et le délai d'aptitude à sortir de SSPI.

Ainsi, la dexmédétomidine est un effet d'épargne hypnotique en per-opératoire et analgésique retardé. Par ailleurs, le profil de sécurité hémodynamique et respiratoire du produit est satisfaisant.

Mots clés : dexmédétomidine, double boucle d'anesthésie, épargne hypnotique

SUMMARY

Dexmedetomidine is an α -2 agonist with a very short half-life (two hours) and has no respiratory effect.

This drug is used in critical care units for sedation and the power of its hypnotic effect has been studied during manual target controlled infusions of general anesthesia.

The aim of this study was to evaluate the hypnotic saving effect of dexmedetomidine during a dual-loop administration of propofol and remifentanyl guided by bispectral index (BIS) for general anesthesia.

In a multicenter study, 63 surgical patients ASA I or II were randomly assigned to receive dexmedetomidine (DEXMED group : IV bolus 1 μ g/kg before induction and then 0.5 μ g/kg/h up to the end of the surgical procedure) or saline fluid (PLACEBO group). Total IV anesthesia was achieved by dual closed loop guided by the BIS of the patients (target : between 40 and 60). The data of 55 patients could have been analysed : twenty seven patients received dexmedetomidine and 28 patients received saline fluid.

The propofol requirement was significantly lower in the DEXMED group than in the PLACEBO group (3.6 mg/kg/h [2.9-4.1] vs 4.4 mg/kg/h [3.7-5.3], $p=0.01$). We also showed that the median time to post-operative morphine was longer in the DEXMET group than in the PLACEBO group ($p=0.04$). We did not find any difference concerning remifentanyl doses, hypotension during anesthesia, morphine doses post-operation and median time to leave post-operative room.

We can conclude that during closed dual loop anesthesia, dexmedetomidine has an hypnotic saving effect during general anesthesia and an analgesic saving effect delayed in the post-operative room. Thus, the safety profile is satisfactory.

Key words : dexmedetomidine ; dual closed loop of anesthesia ; hypnotic saving effect