Février 2022

Dexmédétomidine (Dexdor®): preuves d'une hausse du risque de mortalité chez les patients en soins intensifs ≤65 ans en cas d'utilisation de la dexmédétomidine pour une sédation profonde

Orion tient à vous informer de ce qui suit en coordination avec Swissmedic:

Récapitulatif

- L'étude SPICE III était une étude clinique randomisée intégrant 3904 patients adultes en état critique hospitalisés en soins intensifs chez lesquels l'effet de la sédation par la dexmédétomidine a été comparé à celui du «traitement standard ordinaire» sur la mortalité toutes causes. En termes de mortalité totale à 90 jours, l'étude n'a permis d'observer aucune différence entre le groupe de la dexmédétomidine et le groupe du traitement standard (mortalité de 29,1% dans les deux groupes).
- L'étude a démontré un effet de l'âge sur le risque de mortalité. La dexmédétomidine a été associée au sein du groupe d'âge ≤65 ans à un risque de mortalité supérieur à celui d'autres sédatifs (odds ratio 1,26; intervalle de confiance à 95% 1,02 à 1,56). Le mécanisme fondamental est inconnu.
- Cette hétérogénéité de l'effet sur la mortalité en fonction de l'âge était la plus marquée dans les cas où la dexmédétomidine avait été administrée précocement à haute dose afin d'obtenir la sédation profonde de patients hospitalisés pour d'autres raisons que pour une prise en charge post-opératoire. Cette hétérogénéité a augmenté simultanément à la hausse du score APACHE II.
- L'effet sur la mortalité n'était pas décelable en cas d'administration de la dexmédétomidine en vue d'une sédation légère.
- Chez les patients plus jeunes, ces résultats doivent être mis en balance avec le bénéfice clinique attendu de la dexmédétomidine par rapport aux autres sédatifs.
- Chez les patients en soins intensifs, la dexmédétomidine n'est autorisée que pour obtenir un niveau de sédation pas supérieur à –3 sur l'échelle RASS.

Informations de base sur les préoccupations relatives à l'innocuité

La dexmédétomidine (Dexdor®) est utilisée pour:

– la sédation en unité de soins intensifs chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à –3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond [RASS]);
– la sédation de patients adultes non intubés avant et/ou pendant les actes à visée diagnostique ou chirurgicale nécessitant une sédation, soit sédation procédurale/sédation vigile.

L'étude SPICE III commanditée par un promoteur universitaire a réuni 4000 patients en soins intensifs nécessitant une ventilation mécanique qui ont reçu de manière aléatoire une sédation par la dexmédétomidine à titre de sédatif primaire ou ont subi le traitement standard (propofol, midazolam). La profondeur voulue de la sédation ne se limitait pas au champ d'application autorisé de Dexdor® pour la sédation en soins intensifs (RASS 0 à –3) et des sédations plus profondes (RASS –4 à –5) ont aussi été permises. L'administration de Dexdor® a été poursuivie jusqu'à 28 jours suite à la randomisation en fonction des besoins cliniques.

Au total, 3904 patients ont été intégrés à une analyse en intention de traiter. En termes de mortalité totale à 90 jours, l'étude n'a permis d'observer aucune différence entre le groupe de la dexmédétomidine et le groupe du traitement standard (mortalité de 29,1% dans les deux groupes). L'âge médian des patients intégrés à l'analyse était de 63,7 ans. 976 des patients dont l'âge n'atteignait pas l'âge médian ont reçu de la dexmédétomidine à titre de sédatif primaire. 219 patients sont décédés en l'espace de 90 jours suite à la randomisation (22,4%). 975 des patients dont l'âge n'atteignait pas l'âge médian ont reçu une sédation conforme au traitement standard (propofol, midazolam). 176 patients sont décédés en l'espace de 90 jours suite à la randomisation (18,1%).

Les analyses consécutives ont permis de constater une hétérogénéité de l'effet thérapeutique de Dexdor®. Une hausse du risque de mortalité à 90 jours a été observée chez les patients ≤65 ans (odds ratio 1,26 [intervalle de confiance à 95% 1,02–1,56]). Le mécanisme fondamental reste certes encore incertain, mais cette hétérogénéité de l'effet sur la mortalité en fonction de l'âge était néanmoins la plus marquée dans les cas où la dexmédétomidine avait été administrée précocement à haute dose afin d'obtenir la sédation profonde de patients hospitalisés pour d'autres raisons que pour une prise en charge post-opératoire. Cette hétérogénéité a augmenté simultanément à la hausse du score APACHE II.

Chez les patients âgés de 65 ans et moins, ces résultats doivent être mis en balance avec le

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

bénéfice clinique attendu de Dexdor® par rapport aux autres sédatifs en cas d'administration conforme aux recommandations figurant dans l'information produit.
L'effet sur la mortalité n'était pas décelable en cas d'administration de la dexmédétomidine en vue d'une sédation légère ou chez les patients >65 ans.
Le mécanisme par le biais duquel la dexmédétomidine est susceptible d'entraîner une hausse du risque de décès de patients traités en soins intensifs ≤65 ans n'est pas connu.
Chez les patients en soins intensifs, la dexmédétomidine n'est autorisée que pour obtenir un niveau de sédation pas supérieur à –3 sur l'échelle RASS.
Une mise en garde a été ajoutée à l'information produit et décrit les preuves et les facteurs de risque induisant une hausse du risque de mortalité auprès des patients en soins intensifs ≤65 ans. L'information professionnelle mise à jour est publiée sur www.swissmedicinfo.ch.

Invitation au signalement d'effets médicamenteux indésirables
Swissmedic recommande d'utiliser le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System) spécifiquement développé pour le signalement d'effets médicamenteux indésirables (EMI). Toutes les informations requises à ce sujet figurent sur www.swissmedic.ch.

Coordonnées de l'entreprise
Orion Pharma AG
Baarerstrasse 75, 6300 Zug, Suisse
info.switzerland@orionpharma.ch
Tél. +41 41 767 40 90
www.orionpharma.ch

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html