

2 juin 2022

**Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS (pour la Belgique) et du
Ministère de la Santé – Direction de la Santé (pour le Grand-Duché de
Luxembourg)**

Communication directe aux professionnels de la santé

**Dexmédétomidine : risque augmenté de mortalité chez les patients de
65 ans et moins en Unité de Soins Intensifs (USI).**

Cher Professionnel de la Santé,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA), l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et la Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments du Grand-Duché de Luxembourg, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la dexmédétomidine souhaitent vous informer des éléments suivants :

Résumé

- **L'étude SPICE III était un essai clinique randomisé comparant l'effet de la sédation par la dexmédétomidine sur la mortalité toutes causes confondues à l'effet des soins standards chez 3 904 patients adultes en état critique et nécessitant une ventilation mécanique en unité de soins intensifs (USI).**
- **La dexmédétomidine a été associée à un risque accru de mortalité chez les patients de 65 ans et moins par rapport aux autres sédatifs (odds ratio 1,26 ; intervalle de confiance à 95 % de 1,02 à 1,56).**
- **Cette hétérogénéité de l'effet de l'âge sur la mortalité était plus flagrante chez les patients admis pour des raisons autres que les soins postopératoires, et augmentait avec l'augmentation des scores APACHE II et avec la diminution de l'âge. Le mécanisme n'est pas connu.**
- **Ces observations doivent être mises en balance avec le bénéfice clinique attendu de la dexmédétomidine par rapport aux sédatifs alternatifs chez les patients plus jeunes.**
- **Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) ainsi que les notices pour les patients des médicaments contenant de la dexmédétomidine font actuellement l'objet d'une mise à jour pour inclure une mise en garde décrivant les éléments de preuve et les facteurs de risque étayant une augmentation du risque de mortalité chez les patients de 65 ans et moins en USI.**

Informations générales sur la problématique de sécurité

Les médicaments contenant de la dexmédétomidine sont indiqués pour la :

- Sédation en USI (Unité de Soins Intensifs) chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à -3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS)).
- Sédation de patients adultes non intubés avant et/ou pendant les actes à visée diagnostique ou chirurgicale nécessitant une sédation, telle qu'une sédation

procédurale/vigile.

L'essai SPICE III, parrainé par le milieu académique, portait sur 4 000 patients en unité de soins intensifs nécessitant une ventilation mécanique, qui avaient été répartis de manière aléatoire pour recevoir une sédation soit avec de la dexmédétomidine comme sédatif principal soit avec un traitement standard (propofol, midazolam). Bien que la fourchette de sédation visée était la sédation légère (RASS -2 à +1), des niveaux de sédation plus profonds (RASS -4 et -5) étaient également permis. L'administration de dexmédétomidine avait été poursuivie selon les besoins cliniques jusqu'à 28 jours après la randomisation.¹

Au total, 3 904 patients ont été inclus dans une analyse en intention de traiter. Les résultats sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. L'étude n'a montré aucune différence dans la mortalité globale à 90 jours entre le groupe recevant de la dexmédétomidine et le groupe recevant un traitement standard (propofol, midazolam). L'âge médian des patients inclus dans l'analyse était de 63,7 ans.¹

Dans les analyses ultérieures, une hétérogénéité de l'effet du traitement par la dexmédétomidine a été identifiée.² Un risque accru de mortalité à 90 jours (odds ratio 1,26 [intervalle de confiance à 95% de 1,02-1,56]) a été observé chez les patients de 65 ans et moins. Bien que le mécanisme ne soit pas encore clair, l'hétérogénéité de l'effet de l'âge sur la mortalité était plus flagrante chez les patients admis pour des raisons autres que des soins postopératoires, et augmentait avec l'augmentation des scores APACHE II et avec la diminution de l'âge.

Tableau 1 : Mortalité à 90 jours

	Dexmédétomidine n/total (%)	Traitement standard n/total (%)
Total	566/1 948 (29,1)	569/1 956 (29,1)
Sous-groupe par âge		
≤ âge médian 63,7 ans	219/976 (22,4)	176/975 (18,1)
> âge médian 63,7 ans	347/972 (35,7)	393/981 (40,1)

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et notices des médicaments contenant de la dexmédétomidine font actuellement l'objet d'une mise à jour pour inclure une mise en garde décrivant un risque accru de mortalité chez les patients de 65 ans et moins en USI.

Notification des effets indésirables

La notification des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue de la balance bénéfique/risque du médicament.

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de dexmédétomidine à la division Vigilance de l'AFMPS et à la Direction de la Santé luxembourgeoise.

Pour la Belgique

La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche de notification en version papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, www.afmps.be. La « fiche de notification en version papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adr@afmps.be

Pour le Grand-Duché de Luxembourg

Au Centre Régional de la Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et

de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511
VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. E-mail : crpv@chru-nancy.fr Tél : (+33) 3.83.65.60.85
/ 87

ou

à la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de
Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, par téléphone au numéro (+352) 2478 5592.

Email : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien vers le formulaire de notification :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Pour la Belgique et le Grand-Duché de Luxembourg

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de dexmédétomidine peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance des titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés (voir 'Demande d'informations complémentaires' ci-dessous).

Demande d'informations complémentaires

Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS (pour la Belgique) et du Ministère de la Santé – Direction de la Santé (pour le Grand-Duché de Luxembourg) en collaboration avec les titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Si vous avez des questions ou si vous souhaitez recevoir des informations complémentaires, vous pouvez contacter le service de Pharmacovigilance des titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés :

Belgique

Nom du produit	Entreprise	Point de contact de l'entreprise
Dexdor 100 µg/ml	Orion Corporation	per.benelux@pharmalex.com +32 (0)15 28 74 18
Dexmedetomidine Accord 100 µg/ml	Accord Healthcare S.L.U SL	belgium@accord-healthcare.com +32 (0)51/79 40 12
Dexmedetomidine B. Braun 100 µg/ml	B. Braun Melsungen AG	quality-assurance.bnl@bbraun.com
Dexmedetomidine Ever Pharma 100 µg/ml	Ever Valinject GmbH	drugsafety@everpharma.com +43 7665 20555
Dexmedetomidine Kabi 100 microgrammes/ml	Fresenius Kabi sa	Bene.vig@fresenius-kabi.com +32 (0)3 880 50 28
Dexmedetomidine Kalceks 100 µg/ml	Kalceks JSC	Mira Soucek msoucek@productlife-group.com +420 22 491 0000

Grand-Duché de Luxembourg

Nom du produit	Entreprise	Point de contact de l'entreprise
Dexdor 100 µg/ml	Orion Corporation	per.benelux@pharmalex.com +32 (0)15 28 74 18
Dexmedetomidine Accord 100 µg/ml	Accord Healthcare S.L.U SL	belgium@accord-healthcare.com

		+32 (0)51/79 40 12
--	--	--------------------

Au nom des titulaires d'autorisations de mise sur le marché concernés,



Ludwig Everaert
Personne de contact locale pour la pharmacovigilance pour Orion Corporation

Références

1. SHEHABI, Yahya, et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 2019, 380.26 : 2506-2517.
2. SHEHABI, Yahya, et al. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial. *Intensive care medicine*, 2021, 47.4 : 455-466.