

Les rubriques portant sur la recherche de littérature, l'analyse ainsi que les recommandations concernant l'utilisation de la dexmédétomidine sont présentées séparément selon les utilisations très distinctes que les cliniciens pourraient faire de ce médicament.

Le lecteur est invité à consulter la section générale qui traite des propriétés pharmacologiques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la dexmédétomidine puis de se référer à la section correspondante pour prendre connaissance des données probantes et de la recommandation PGTM propre à chaque indication.

### Table des matières

#### GÉNÉRALITÉS

Section 1. CONTEXTE.....	3
Section 2. Statut du médicament.....	3
Section 3. Pharmacologie.....	3
Section 4. Effets indésirables / Contre-indications / mises en garde / précautions.....	4

#### PÉDIATRIE

Section 5. Utilisation de la dexmédétomidine lors d'examens (IRM) en pédiatrie.....	6
Section 6. Utilisation de la dexmédétomidine lors de craniotomie avec cartographie cérébrale en pédiatrie.....	11
Section 7. Utilisation de la dexmédétomidine lors de la fusion spinale postérieure (correction de scoliose).....	13
Section 8. Utilisation de la dexmédétomidine chez l'enfant en période postopératoire de chirurgie cardiaque.....	21
Section 9. Utilisation de la dexmédétomidine comme sédatif et analgésique adjuvant chez l'enfant sévèrement brûlé..	34
section 10 Utilisation de la dexmédétomidine pour la sédation de la population pédiatrique des soins intensifs.....	38

#### ADULTE

Section 11. Utilisation de la dexmédétomidine lors de la sédation de la population adulte des soins intensifs.....	43
--	----

ANNEXE – Échelles de classification Sédation/Analgésie.....	57
RÉFÉRENCES.....	65

#### AVIS

**Ce document émet des recommandations au regard d'un médicament donné conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.**

**Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au 6 mai 2010. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, suite à la publication de nouvelles données.**

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

### RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS

#### PÉDIATRIE

##### Section 5 POUR L'ENFANT LORS D'EXAMEN IRM - Recommandation :

En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

Le PGTM ne recommande pas l'utilisation de routine de la dexmédétomidine lors de la sédation de patients pédiatriques pendant un examen d'imagerie par résonance magnétique. **L'utilisation de la dexmédétomidine pourrait cependant être prise en considération (agent de deuxième intention) pour des patients connus pour être réfractaires aux agents couramment utilisés ou ayant expérimenté des effets indésirables à ces agents.**

##### Section 6 POUR L'ENFANT LORS DE CRANIOTOMIE – CARTOGRAPHIE CÉRÉBRALE - Recommandation :

En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

Le PGTM n'a pas assez d'information pour recommander l'utilisation de la dexmédétomidine pour la population pédiatrique lors de craniotomie pour cartographie cérébrale.

##### Section 7 POUR L'ENFANT LORS DE LA FUSION SPINALE POSTÉRIEURE - Recommandation :

En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

Le PGTM ne recommande pas la dexmédétomidine comme agent de première ligne lors d'une correction de scoliose. Des données supplémentaires et des protocoles de recherche de qualité supérieure sont nécessaires pour pouvoir préciser la place de la dexmédétomidine dans la prise en charge de ces patients.

##### Section 8 POUR L'ENFANT LORS DE LA PÉRIODE POSTOPÉRATOIRE DE CHIRURGIE CARDIAQUE -

**Recommandation :** En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

La qualité des données ne permet pas d'accorder une place de premier choix à la dexmédétomidine à l'étape postopératoire des chirurgies cardiaques. De plus, le risque de créer une instabilité hémodynamique chez des patients à risque demeure une inquiétude importante mentionnée dans la littérature médicale. L'utilisation de la dexmédétomidine pour un enfant pendant la période postopératoire de chirurgie cardiaque devrait constituer une exception et être réservée aux cas hémodynamiquement stables et réfractaires à un régime sédatif et analgésique adapté.

##### Section 9 POUR L'ENFANT SÉVÈREMENT BRÛLÉ - Recommandation :

En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

Le PGTM considère que les données probantes sont insuffisantes pour faire de la dexmédétomidine un médicament de premier choix pour la sédation et l'analgésie chez les enfants grièvement brûlés, en phase aiguë et admis aux soins intensifs. Elle peut toutefois être considérée comme un adjuvant pour les patients réfractaires qui ne sont pas adéquatement soulagés avec les sédatifs et analgésiques usuels à des doses optimales.

##### Section 10 POUR L'ENFANT TRAITÉ AUX SOINS INTENSIFS, LORS DE LA SÉDATION/L'ANALGÉSIE -

**Recommandation :** En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

Le PGTM ne dispose pas de données probantes suffisantes pour pouvoir recommander l'utilisation de la dexmédétomidine comme agent unique ou comme adjuvant lors de la sédation d'un enfant admis aux soins intensifs.

De même, en raison de la nature des données probantes disponibles (qualité et quantité), le PGTM ne peut statuer sur l'utilisation de la dexmédétomidine pour faciliter l'extubation, pour sevrer ou diminuer les besoins en opiacés des patients pédiatriques admis aux soins intensifs.

#### ADULTE

##### Section 11 LORS DE LA SÉDATION/ANALGÉSIE AUX SOINS INTENSIFS - Recommandation :

En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

La dexmédétomidine pourrait être utilisée pour les patients admis aux soins intensifs, intubés et placés sous ventilation mécanique, pour lesquels l'extubation est problématique en raison de la présence de delirium, et ce, malgré l'utilisation des agents sédatifs habituels à dose optimale, ou pour les patients présentant tous les critères permettant l'extubation, mais qui reçoivent des doses de sédatifs compromettant leur autonomie respiratoire (dans le but d'accélérer la diminution de ces autres sédatifs).

La dexmédétomidine pourrait également être utilisée pour la sédation des patients intubés et placés sous ventilation mécanique, agités ou nécessitant des doses élevées de narcotiques compromettant l'extubation. Le comité scientifique du PGTM rappelle que, selon la monographie du produit, la durée de la perfusion de la dexmédétomidine ne peut dépasser 24 heures.

### SECTION 1. CONTEXTE

La sédation est souvent utilisée lors de procédures invasives ou non, d'examen demandant une certaine immobilité et lors de chirurgies<sup>[1]</sup>.

La nécessité d'associer un agent analgésique lors de la sédation dépendra de l'intervention ou de la procédure réalisée et orientera le choix de l'agent ou des agents<sup>[2]</sup>. Un agent sédatif idéal pour l'enfant comme pour l'adulte devrait être sécuritaire et efficace, avoir un début d'action rapide, une absence d'effets indésirables sur le système cardiorespiratoire, une dissipation rapide de son effet lors de l'interruption de l'administration, un index thérapeutique large et ne pas produire de métabolites actifs.

Idéalement, il ne devrait pas causer d'interactions médicamenteuses ou être potentiellement affecté par celles-ci. Comme les agents présentement utilisés pour la sédation possèdent un haut potentiel d'effets indésirables (dépression respiratoire, dépendance aux opiacés ou aux benzodiazépines, « *propofol infusion syndrome* », hypotension), les cliniciens demeurent à la recherche d'options efficaces et sécuritaires pour améliorer la sédation et l'analgésie de leurs patients, et ce, dans diverses situations cliniques.

### SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

#### 2.1 Indications - agences réglementaires

**Santé Canada** : La dexmédétomidine est indiquée et acceptée pour utilisation dans la population adulte au Canada pour<sup>[3]</sup> :

**Sédation aux soins intensifs** : la sédation postopératoire de patients initialement intubés et sous ventilation mécanique pendant un traitement qui leur est administré à l'unité des soins intensifs. (La perfusion ne doit pas être poursuivie pendant plus de 24 heures.)

**Sédation consciente** : pour la sédation de patients non intubés, avant et/ou pendant une intervention chirurgicale ou d'autres types d'interventions, dans le cadre des deux situations suivantes :

- Anesthésie locale avec sédation (MAC) avec blocage nerveux et/ou infiltration locale adéquats;
- Intubation fibroscopique à l'état de veille avec traitement topique approprié des voies respiratoires supérieures à l'aide d'une préparation de lidocaïne à administrer localement.

**FDA** (États-Unis) : Approuvée en 1999 (Precedex<sup>®</sup>) pour la sédation de patients adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique et en 2008 pour la sédation de patients non intubés avant et pendant une chirurgie ou une procédure<sup>[4]</sup>.

L'utilisation chez les enfants n'est pas encore incluse dans la monographie et se fait dans le cadre de recherches (*Off label, investigationnal*)<sup>[5]</sup>. Plusieurs études pédiatriques concernant la dexmédétomidine dans différentes indications sont en cours ou débiteront bientôt (<http://clinicaltrials.gov/>)

**EMA** (Agence européenne) : La dexmédétomidine n'est pas commercialisée en Europe pour usage humain.

#### 2.2 Formulaires provinciaux et autres organismes

**Liste de médicaments Québec (RAMQ)** : non évalué  
**Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)** : non évaluée par l'ACMTS.  
**NICE** (NHS) : non évaluée par NICE.

### SECTION 3. PHARMACOLOGIE

**Mécanisme d'action** : la dexmédétomidine est un agoniste relativement sélectif des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques ayant des propriétés sédatives<sup>[6]</sup>. La dexmédétomidine, comme la clonidine, a des propriétés sédatives, anxiolytiques et analgésiques, ces effets seraient tous dose-dépendants<sup>[7]</sup>. La dexmédétomidine serait huit fois plus sélective pour le récepteur  $\alpha_2$ -adrénergique (ratio  $\alpha_1$  :  $\alpha_2$  évalué à 1 : 1620) que la clonidine (ratio  $\alpha_1$  :  $\alpha_2$  évalué à 1 : 220), ce qui lui confère un pouvoir sédatif supérieur. La sélectivité pour les récepteurs  $\alpha_2$  est obtenue lors de perfusion lente à modérée<sup>[4]</sup>. Une activité sur les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  est observée (chez les animaux) lors de l'administration de hautes doses (> 1 000 mcg/kg) ou lors de perfusion rapide<sup>[4]</sup>. L'action sur les récepteurs  $\alpha_1$  serait notamment responsable de l'hypertension transitoire quelques fois observée<sup>[1]</sup>. Son action n'est pas médiée par le système GABA mimétique et elle peut également être utilisée contre les frissons<sup>[7]</sup>. L'administration de dexmédétomidine intranasale en phase préopératoire a été liée à une diminution de la stimulation sympathique périopératoire et à une diminution de la douleur en situation postopératoire comparativement à l'usage du midazolam<sup>[8]</sup>.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

### Pharmacocinétique :

#### Principaux paramètres pharmacocinétiques<sup>[4]</sup>

Paramètres cinétiques*	Bolus administré en 10 min, perfusion de 12 h, dose de 0,17 mcg/kg/h	Bolus administré en 35 min, perfusion de 24 h, dose de 0,7 mcg/kg/h
C <sub>mo</sub> Volume distribution	0,27 ng/ml 88,7 l	1,37 ng/ml 99,6 l
T <sub>1/2</sub>	1,78 h	2,5 h
Liaison aux protéines	94 %	94 %
Métabolisme hépatique	Glucoronidation et cytochrome P450 (2A6)	
Élimination	Presque totalement transformé en métabolite inactif et éliminé par les reins	

#### Il faut noter que les informations concernant les paramètres pharmacocinétiques de la dexmédétomidine proviennent principalement de populations adultes

\* utilisation intraveineuse

Quelques publications portant sur la pharmacocinétique de la dexmédétomidine chez les enfants ont été retracées: on a observé une demi-vie d'élimination terminale ( $t_{1/2\beta}$ ) semblable à l'adulte, tous groupes d'âge confondus<sup>[9-11]</sup>. Toutefois, comme pour d'autres classes médicamenteuses, certains paramètres pharmacocinétiques pouvant influencer la dose requise diffèrent chez l'enfant en fonction de l'âge. En effet, une étude pharmacocinétique<sup>[11]</sup> mentionne un Vd plus élevé (3,8 L/kg chez les sujets âgés de 28 jours à 23 mois et 2,2 L/kg chez les enfants âgés de 2 à 11 ans). Dans cette étude, la clairance plasmatique ne différait pas entre les deux groupes d'âge (17,4 et 17,3 mL/kg/min respectivement). La vitesse d'élimination terminale différait entre les deux groupes (en moyenne 96 minutes pour les enfants âgés de 28 jours à 23 mois et 139 minutes pour ceux de 2 à 11 ans). À la lumière de ces données, il est possible de supposer que les enfants, particulièrement la population de moins de deux ans, pourraient avoir besoin de doses plus élevées de dexmédétomidine. D'autres études cliniques sont nécessaires pour vérifier les effets de ces différences pharmacocinétiques par rapport à l'adulte.

**Insuffisance hépatique:** La clairance de la dexmédétomidine est diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (clairance moyenne à 74 %, 64 % et 53 % de la normale pour les classes *Child-Pugh* A, B et C, respectivement). Le clinicien devrait envisager une diminution de la dose pour ces patients.

**Insuffisance rénale:** les paramètres pharmacocinétiques de la dexmédétomidine (C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, ASC,

t<sub>1/2</sub>) ne sont pas significativement modifiés en présence d'insuffisance rénale grave (Cl<sub>cr</sub> < 30 mL/min). Il pourrait y avoir par contre accumulation de métabolites lors de perfusion prolongée, des doses plus faibles pourraient alors être nécessaires.

**Personnes âgées de > 65 ans :** la cinétique de la dexmédétomidine ne semble pas affectée par l'âge<sup>[4]</sup>. Des doses plus faibles sont recommandées pour cette population au regard du constat d'une incidence plus élevée de bradycardie et d'hypotension. Il est recommandé dans la monographie de surveiller la fonction rénale de cette population pendant la perfusion du médicament.

**Grossesse :** Catégorie C : les effets de la dexmédétomidine n'ont pas été bien étudiés dans cette population. La dexmédétomidine ne devrait être utilisée durant la grossesse que si les avantages éventuels justifient les risques potentiels pour le fœtus.

L'utilisation de la dexmédétomidine pendant l'accouchement (et l'accouchement par césarienne) n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée<sup>[4]</sup>.

**Allaitement :** pas de données chez l'humain, la monographie recommande la prudence.

#### **Interactions médicamenteuses<sup>[5]</sup> :**

La dexmédétomidine est un substrat du CYP2A6 (majeur) et un inhibiteur du CYP1A2 (faible), du 2C9 (faible), du 2D6 (fort) et du 3A4 (faible).

**Antidépresseurs (alpha2 antagoniste):** pourrait diminuer l'effet de la dexmédétomidine.

**β-bloqueurs :** hypertension rebond pourrait être accrue lorsque l'administration de dexmédétomidine est interrompue abruptement.

**Digoxine :** un rapport de cas de bradycardie chez un enfant ayant reçu en concomitance la digoxine et la dexmédétomidine a été rapporté<sup>[12]</sup>.

**Anesthésique/sédatif/hypnotique/opiacés :** effet additif, l'utilisation concomitante de dexmédétomidine peut signifier une diminution de la dose de ces agents.

## SECTION 4. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRE-INDICATIONS / MISES EN GARDE / PRÉCAUTIONS

### Il faut noter que la majorité des informations concernant les effets indésirables de la dexmédétomidine proviennent principalement de populations adultes.

#### Effets indésirables<sup>[5,6,13,14]</sup>

#### **Effets cardiovasculaires et hémodynamique**

hypotension (24 % à 54 %), bradycardie (5 % à 14 %), fibrillation auriculaire (4 % à 5 %).

**Hypotension, bradycardie et arrêt sinusal :** ces effets ont surtout été observés lors de l'administration rapide de la dexmédétomidine (c.à.d. administration du bolus). Une diminution de la vitesse d'administration ou l'arrêt de

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

la perfusion pourrait être nécessaire ainsi que d'autres mesures. La titration avec un intervalle d'au moins 30 minutes peut réduire le risque d'hypotension<sup>[7]</sup>.

Un effet chronotrope négatif est plus susceptible de se produire lors de son administration concomitante avec le propofol, la succinylcholine, la digoxine et la pyridostigmine ou lors d'une laryngoscopie.

De l'hypertension et de la fibrillation auriculaire ont aussi été notées. Une hypertension transitoire a été observée pendant l'administration du bolus. Le patient ne nécessite habituellement pas de traitement, mais une diminution de la vitesse d'administration pourrait être envisagée.

#### **Effets sur le système respiratoire**

Dépression respiratoire (37 %; placebo 32 %)

La dexmédétomidine ne semble pas affecter la PaO<sub>2</sub>, la PaCO<sub>2</sub> ou le pH. Il est toutefois recommandé de surveiller la fonction pulmonaire en raison de la coadministration d'autres agents et selon l'état du patient<sup>[13]</sup>.

#### **Système nerveux central**

Pression intracrânienne : La dexmédétomidine ne semble pas avoir d'effet sur la pression intracrânienne.

Seuil de convulsion : des rapports divergents font état de propriété anticonvulsivante ou « pro » convulsivante lors de l'administration de la dexmédétomidine.

**Système gastro-intestinal** : Nausée (3 % - 9 %)

#### **Paramètres à surveiller :**

Degré de sédation, rythme cardiaque, respiration, pression artérielle, intensité de la douleur.

#### **Contre-indications<sup>[4]</sup>**

Sensibilité connue à la dexmédétomidine.

#### **Mise en garde et précautions**

Bloc cardiaque avancé / bradycardie / dysfonction ventriculaire grave / hypovolémie / hypertension chronique : en diminuant l'activité du système nerveux sympathique, on pourrait observer une hypotension, une bradycardie plus prononcée chez les patients hypovolémiques, diabétiques, souffrant d'hypertension chronique et chez les patients âgés. Aux patients recevant des vasodilatateurs ou des agents chronotropes négatifs, l'administration de dexmédétomidine devrait se faire avec précaution de même qu'aux patients présentant un bloc cardiaque avancé ou une dysfonction ventriculaire grave.

Une bradycardie et un arrêt sinusal se sont produits lors d'administration intraveineuse rapide ou lors de l'administration du bolus de dexmédétomidine. Certains auteurs ont recommandé que les patients âgés de moins de 40 ans reçoivent un anticholinergique (l'atropine par exemple) avant la dexmédétomidine<sup>[14]</sup>.

Syndrome de retrait : Si la dexmédétomidine est administrée pendant plus de 24 heures, des symptômes de retrait similaires à ceux observés avec la clonidine pourraient apparaître (nervosité, agitation, maux de tête accompagnés ou suivis d'une augmentation de la pression artérielle et d'une concentration élevée de catécholamines plasmatiques).

#### **Rédaction de la section**

Céline Dupont, pharmacienne CUSM

**Révision expert de la section** : Dr Teresa Valois, anesthésiste, Hôpital de Montréal pour enfants CUSM

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le** : 11 février 2010

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.**

**Disponible sur le site web du PGTM :**

[www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)

### PÉDIATRIE

#### SECTION 5. UTILISATION DE LA DEXMÉDÉTOMIDINE LORS D'EXAMENS (IRM) EN PÉDIATRIE

Le but de la sédation lors d'IRM en pédiatrie consiste à calmer le patient de manière à qu'il reste immobile pour l'obtention d'une image précise. Une revue prospective de 922 patients ayant nécessité une sédation pour un examen IRM ou une tomodensitométrie a rapporté un taux d'échec de l'examen dans 7 % des cas lors de l'utilisation d'hydrate de chloral, d'une benzodiazépine, d'une combinaison d'anxiolytique ou d'un analgésique et d'un anxiolytique et une difficulté à mener à bien l'examen de 13 % des patients<sup>[15]</sup>.

L'agent utilisé doit donc être efficace, agir rapidement, causer peu d'effets indésirables sur le rythme respiratoire (RR), la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle moyenne (PAM) et doit permettre au patient de récupérer rapidement après l'examen (court séjour en salle de réveil).

##### SECTION 5.1 DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

La littérature médicale rapporte que l'utilisation pour les enfants de barbituriques, d'opiacés, de benzodiazépine, d'hypnotiques, de la kétamine, de l'étomidate et du propofol comme sédatifs lors d'examens divers s'accompagne de certains effets indésirables (hypotension, hypoxémie, bradycardie, etc.)<sup>[1, 2]</sup>. Certains centres au Québec utilisent le sevoflurane et le propofol ou le pentobarbital, certains ont recours (mais rarement) à l'hydrate de chloral, le pentobarbital est quelquefois utilisé. Le propofol est incompatible avec plusieurs médicaments, et on rapporte des bradycardies, des complications cardiaques, de l'hypotension ainsi que de l'hyperlipidémie<sup>[16]</sup>.

En raison de ses propriétés et de son mécanisme d'action, la dexmédétomidine a attiré l'attention des cliniciens quant à sa possible utilisation pour la population pédiatrique<sup>[13]</sup>. Les cliniciens des CHU se sont notamment questionnés sur les données probantes scientifiques qui soutiennent son utilisation lors d'examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM).

##### Posologie

Dexmédétomidine – sédation lors d'examens (IRM) : Régime le plus souvent utilisé dans les études pédiatriques pour la sédation lors d'un IRM : bolus 1 mcg/kg, puis perfusion 0,5 mcg/kg/h. Selon la monographie américaine, la durée de la perfusion de la dexmédétomidine ne doit pas dépasser 24 heures. La

dexmédétomidine doit être administrée à l'aide d'une pompe.

##### SECTION 5.2 ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

La recherche de littérature médicale à ce sujet a permis de retenir quatre études comparatives à répartition aléatoire (cf. tableaux en annexe).

##### Études cliniques (annexe)

**Koroglu 2005<sup>[17]</sup>** : Cette étude prospective à répartition aléatoire compare la dexmédétomidine au midazolam pour la sédation lors d'examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez 80 enfants. Les auteurs décrivent une meilleure qualité d'imagerie avec l'usage de dexmédétomidine comparativement au midazolam (mais on note un plus grand nombre d'enfants en « détresse » dans le groupe midazolam, ce qui pourrait être considéré comme un biais en faveur de la dexmédétomidine). Dans le groupe dexmédétomidine, on a noté un début de sédation plus rapide, une durée de sédation plus courte mais une durée de récupération semblable au groupe midazolam. Les auteurs n'ont pas noté de différence quant à la fréquence cardiaque ou à la pression artérielle moyenne entre les deux groupes. Quant aux patients, ils ont expérimenté des diminutions significatives de la FC et de la PAM mais pas de bradycardie ou d'hypotension.

**Koroglu 2006<sup>[18]</sup>** : Cette étude prospective à répartition aléatoire compare l'administration de dexmédétomidine au propofol pour la sédation lors d'examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez 60 enfants. Une sédation adéquate a été obtenue chez la majorité des patients des deux groupes (25/30 pour le groupe dexmédétomidine et 27/30 pour le groupe propofol). Les auteurs décrivent une qualité d'imagerie équivalente pour les deux agents. Le début de la sédation, la récupération et le séjour en salle de réveil ont été significativement plus courts dans le groupe propofol. La FC et la PAM ont diminué dans les deux groupes pendant la sédation, mais de façon plus rapide et plus accentuée dans le groupe propofol (résultat cliniquement non significatif par contre). Une désaturation a été observée chez quatre patients du groupe propofol, aucune bradycardie n'a été notée.

**Heard 2008<sup>[19]</sup>** : Cette étude prospective à répartition aléatoire compare l'administration de la combinaison dexmédétomidine-midazolam au propofol pour la sédation lors d'examens d'imagerie par résonance

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

magnétique (IRM) après une induction à l'aide de sevoflurane auprès de 40 enfants. L'issue primaire était l'intervalle de temps entre l'arrêt de la perfusion et la récupération complète du patient. La récupération des patients du groupe dexmédétomidine-midazolam a été significativement plus longue que celle du groupe propofol. Tous les patients ont subi leur examen IRM avec succès. Les variations de la FC et de la pression systolique ont été transitoires et n'ont pas nécessité d'intervention.

**Isik 2006**<sup>[20]</sup> : Une étude a évalué le degré d'agitation de patients subissant un examen IRM. Après une induction au sevoflurane, une dose de 1 mcg/kg de dexmédétomidine ou d'un placebo a été administrée à 42 patients. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes quant à la FC, à la PAM, à la SpO<sub>2</sub>, au temps passé à la salle de réveil ou au temps écoulé jusqu'au congé du centre hospitalier. Les patients du groupe dexmédétomidine étaient moins agités, mais le temps nécessaire pour obtenir une réponse à un stimulus verbal et le temps écoulé jusqu'au retrait du masque laryngé (LMA, *laryngeal mask airway*) étaient plus long dans ce groupe.

#### Rapport de cas – Série de cas

Des chercheurs ont rapporté leur expérience lors de l'administration de dexmédétomidine dans le cadre d'examen IRM pratiqués sur des patients pédiatriques<sup>[22-27]</sup>. Comme dans les études comparatives, les auteurs ont remarqué des diminutions de la FC et de la PAM qui n'ont pas nécessité d'intervention médicale ou pharmacologique. Une dose plus élevée de dexmédétomidine (2 mcg/kg) semble avoir causé des arythmies sinusales. Des cliniciens ont administré la dexmédétomidine lors d'examen IRM à cinq patients pour qui un autre agent n'avait pas été efficace (réfractaire à l'hydrate de chloral et/ou au midazolam)<sup>[21]</sup>. L'examen a pu être mené à bien chez tous les patients sans problèmes cardiorespiratoires significatifs.

Une série de cas comptant 747 patients (2005-2007) a été publiée en 2008 : les auteurs ont utilisé la dexmédétomidine comme seul agent sédatif lors d'examen IRM. Les auteurs mentionnent que, pour obtenir une sédation appropriée, ils ont augmenté en cours d'étude la dose du bolus de 2 à 3 mcg/kg et la vitesse de perfusion de 1 à 1,5-2 mcg/kg/h. Le protocole a permis d'augmenter le taux de sédation adéquate de 91,8 % à 97,6 %, diminuant ainsi la nécessité de coadministrer du pentobarbital et diminuant également le temps de récupération moyen de 10 minutes. Une bradycardie a été notée dans 16 % des cas<sup>[22]</sup>.

La dexmédétomidine a été utilisée pour soigner des enfants autistes ou manifestant des problèmes de comportement lors d'examen IRM<sup>[23]</sup> de même que pour effectuer des études sur le sommeil avec IRM<sup>[24]</sup>.

#### Revue systématique

Aucune revue systématique n'a été trouvée.

#### Résumé d'études (Abstract) / Étude clinique – résultats non publiés

Aucune publication n'a été trouvée.

#### SECTION 5.3 PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

Aucune publication n'a été trouvée.

#### SECTION 5.4 DONNÉES ÉCONOMIQUES

##### Coûts d'utilisation

Médicaments	Coût (\$)¹
Dexmédétomidine chlorhydrate inj. 100 mcg/ml (2 ml) PRECEDEX <sup>®</sup> (Hospira)	64,10 \$/fiolle <sup>2,3</sup>
Propofol 10 mg/ml (20 ml)	1,75 \$/fiolle <sup>2</sup>
Midazolam 5 mg/ml (2 ml)	3,16 \$/fiolle <sup>2</sup>

1 : le prix des médicaments peut varier d'un centre à l'autre

2 : 1 fiolle/examen

3 : Pour un patient de 30 kg, bolus de 1 mcg/kg + perfusion 0,5 mcg/kg/h

#### SECTION 5.5 ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Des chercheurs ont administré de la dexmédétomidine à des enfants qui ne pouvaient utiliser l'hydrate de chloral, pour qui une sédation avec un autre agent avait échoué ou qui avaient des problèmes neurologiques<sup>[25]</sup>. Certains auteurs ont avancé l'hypothèse que la dexmédétomidine serait une option intéressante pour des patients connus pour être réfractaires à la sédation avec les agents habituellement recommandés<sup>[21]</sup>.

#### **Faits à considérer :**

- ◆ La dexmédétomidine est indiquée et acceptée pour utilisation dans la population adulte au Canada.
- ◆ L'utilisation pédiatrique n'est pas incluse dans la monographie du produit.
- ◆ Étaient disponibles pour évaluation : quatre petites études avec comparateurs différents et issues primaires différentes. La qualité de la méthodologie de ces publications laisse croire que certains biais étaient

## ÉVALUATION SOMMAIRE Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

possiblement présents sur le plan de la répartition aléatoire, de l'insu des évaluateurs ou de la validation des échelles de mesure.

◆ L'hypotension et la bradycardie observées sous l'effet de la dexmédétomidine semblent liées à la dose et se contrôlent par la diminution de la vitesse de perfusion (habituellement sans intervention pharmacologique).

◆ La dexmédétomidine ne semble pas causer plus d'effets indésirables que les agents habituellement utilisés lors de sédation pour un examen IRM et aurait les caractéristiques suivantes : demi-vie courte, récupération rapide et peu ou pas d'effet sur le rythme respiratoire.

### Recommandation :

En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

Le PGTM ne recommande pas l'utilisation de routine de la dexmédétomidine lors de la sédation de patients pédiatriques pendant un examen d'imagerie par résonance magnétique. L'utilisation de la dexmédétomidine pourrait cependant être prise en considération (agent de deuxième intention) pour des patients connus pour être réfractaires aux agents couramment utilisés ou ayant expérimenté des effets indésirables à ces agents.

### SECTION 5.6 RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE

◆ Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante pour cette section :

Mots clés :

*dexmedetomidine hydrochloride, hydrochloride, dexmedetomidine; CAS 113775-47-6*

*Child; Child, preschool; pediatrics*

*\*Adrenergic alpha-Agonists / pd [Pharmacology]*

*\*Anesthesiology / mt [Methods]*

*\*Critical Care*

*\*Conscious Sedation*

*\*Dexmedetomidine / ad [Administration & Dosage]*

*Dexmedetomidine / ae [Adverse Effects]*

*\*Hypnotics and Sedatives / ad [Administration & Dosage]*

*Hypnotics and Sedatives / ae [Adverse Effects]*

*Infant*

*\*Tomography, X-Ray Computed*

*Human*

*\*interventional magnetic resonance imaging*

*Englis or french*

Les bases de données suivantes ont été consultées à l'aide d'OVID :

Medline

Embase

Cochrane database of systematic review

### Rédaction de la section

Céline Dupont, pharmacienne, CUSM

**Révision expert de la section** Dr Teresa Valois, anesthésiste, Hôpital de Montréal pour enfants CUSM

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le :** 11 février 2010

Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.

Disponible sur le site web du PGTM :

[www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)



# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

### ANNEXE : 1

#### Sommaire des études cliniques - IRM

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Koroglu 2005 <sup>[17]</sup>	80	Prospective, Répartition aléatoire, Comparative, À l'insu ?	1-7 ans, Sédation pour IRM, ASA 1-2*.	Dexm : Bolus 1 mcg/kg, puis perfusion 0,5 mcg/kg/h; Midaz : Bolus 0,2 mg/kg, puis perfusion 6 mcg/kg/min.	Atteinte du niveau 6 sur l'échelle Ramsay* pour examen; Qualité de l'examen IRM meilleure avec dexm; Dexm moins de doses supplémentaires, plus de patients avec sédation adéquate, début de sédation + rapide; Durée de la sédation : Dexm: 45 (11,7) min, Midaz : 55 (10,0) min.	FC, PAM : pas de différence significative entre les groupes; Plus de patients en « détresse » dans le groupe Midaz au début de l'étude; Qualité incertaine de la répartition aléatoire; Validation de l'échelle d'évaluation de la qualité de l'imagerie incertaine.
Koroglu 2006 <sup>[18]</sup>	60	Prospective, Répartition aléatoire, Comparative, À l'insu ?	1-7 ans, Sédation pour IRM, ASA 1-2*.	Dexm : Bolus 1 mcg/kg, puis perfusion 0,5 mcg/kg/h; Propofol : Bolus 3 mg/kg, puis perfusion 100 mcg/kg/min.	Atteinte du niveau 5 sur l'échelle Ramsay* pour examen; Sédation adéquate pour : Dexm 83 %, Prop 90 % (NS); <b>Qualité de l'examen IRM</b> : pas de différence entre les 2 groupes. <b>Début de sédation</b> : Dexm 11 ± 4,00 min, Prop 4 ± 1,94 min (p < 0,05). <b>Congé</b> : Dexm 39 ± 24,35 min, Prop 27 ± 6,50 min (p < 0,05). <b>Durée de la perfusion</b> : Dexm 47 ± 14,3 min, propofol: 46 ± 17,59 min.	+ grande augmentation de FC et diminution de la PAM et FR dans le groupe prop mais non cliniquement significatif; SpO <sub>2</sub> + basse dans le groupe Prop (nécessitant une intervention chez 4 patients); Qualité incertaine de la répartition aléatoire; Évaluation à l'insu ? Validation incertaine de l'échelle d'évaluation de la qualité de l'imagerie.
Isik 2006 <sup>[20]</sup>	42	Prospective, Répartition aléatoire, Double insu Comparative.	18 mois-10 ans Sédation pour IRM ASA 1-2*	Induction au sevoflurane Dexm 1mcg/kg PI	Pas de différence entre les groupes pour : FC, PAM, SpO <sub>2</sub> Temps pour retirer le masque laryngé, d'ouverture des yeux sur stimuli verbaux plus court dans le groupe PI Temps dans la salle de réveil et pour congé de l'hôpital similaire Score d'agitation significativement plus bas dans le groupe Dexm	Qualité de la répartition aléatoire incertaine; Validation de l'échelle d'évaluation de l'agitation incertaine.

FC : Fréquence cardiaque; PAM : Pression artérielle moyenne; IRM : imagerie résonance magnétique; EEG : électro encéphalogramme; PI : placebo; Prop : propofol; Midaz : midazolam; Dexm : dexmédétomidine\* : cf annexe 7 pour définition

## ÉVALUATION SOMMAIRE Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Heard 2008 <sup>[19]</sup>	40	Prospective, Répartition aléatoire, Double insu, Comparative.	1-10 ans, Sédation pour IRM, ASA 1-2*.	Induction au sevoflurane Dexm bolus 1,0 mcg/kg + perfusion 0,5 mcg/kg/h + Midaz 0,1mg/kg au début de la perf. de Dexm Ou Prop perf. 250-300 mcg/kg/min	Issu primaire : intervalle entre fin de la perfusion et pleine récupération (échelle de Aldrete modifiée*), Temps de récupération et congé de l'unité ambulatoire plus longs pour le groupe dexm-midaz, Dexm -midaz = 44,2 min ± 18,0, Prop = 29,7 min ± 11,1 min.  Dexm-midaz : diminution de la FC et augmentation de la pression systolique significatifs vs propofol, Paramètres respiratoires : pas de différence.	Maladie cardiaque congénitale exclue, infection respiratoire récente exclue, pneumonie/asthme aigus récents exclus, ADH exclu, digoxin exclu.  Qualité de la répartition aléatoire incertaine.

### Rapport de cas – série de cas

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Berkenbosch 2005 <sup>[25]</sup>	48	Série de cas Prospective	Moy. : 6,9 ans (5 mois à 16 ans); Sédation pour IRM, EEG examen médecine nucléaire.	Dexm Bolus 0,5-1,0 mcg/kg puis perfusion 0,5-1,0 mcg/kg/h; Durée moy : 47 ±16 min.	Degré de sédation 3-4 atteint pour tous les patients, Échec à sédation avec un autre agent : 15 patients, Pas d'agitation postsédation.	Diminution de la FC, PAM et FR (non significatif cliniquement), Échelle de sédation « locale ».
Mason 2006 <sup>[26]</sup>	62	Série de cas	Moy. : 2,8ans (0,5 – 9,7 ans), CT scan imaging.	Dexm bolus 2 mcg/kg, avec bolus 2 mcg/kg pour obtenir RSS = 4 perfusion 1 mcg/kg/h.	16 % ont requis un bolus additionnel, 90 % ont requis une perfusion pour atteindre un RSS 4 pendant l'examen, FC et PAM ont diminué durant bolus et/ou perfusion et salle de réveil mais dans les limites de la normale.	Arythmie sinusale (n=10)
Mason 2008 <sup>[27]</sup>	250	Série de cas (inclus les patients de <sup>[26]</sup> )	Moy. : 2,9 ans (0,1-10,6 ans), CT scan imaging.	Bolus 2 mcg/kg,, perfusion 1 mcg/kg/h (2 <sup>e</sup> bolus au besoin).	Diminution de 15 % de la FC et de la PAM, récupération sans intervention pharmacologique.	Arythmie sinusale (n=32)

FC : Fréquence cardiaque; PAM : Pression artérielle moyenne; IRM : imagerie résonance magnétique; EEG : électro encéphalogramme; PI : placebo; Prop : propofol; Midaz : midazolam; Dexm : dexmédétomidine\* : cf annexe 7 pour définition

## SECTION 6. UTILISATION DE LA DEXMÉDÉTOMIDINE LORS DE CRANIOTOMIE AVEC CARTOGRAPHIE CÉRÉBRALE EN PÉDIATRIE

Certaines interventions en neurochirurgie incluent quelquefois des procédures qui requièrent que le patient puisse être conscient pendant une partie de celles-ci (lors d'une cartographie cérébrale par exemple). L'anesthésiste doit assurer le confort du patient tout en obtenant différents états de sédation et en maintenant une stabilité cardiorespiratoire. Le neurochirurgien a ainsi la possibilité d'investiguer avec la coopération du patient (« patient éveillé »)<sup>[32,33]</sup>. Les agonistes  $\alpha_2$ , comme la clonidine et la dexmédétomidine, ont été utilisés lors de neurochirurgies, et certains auteurs leur confèrent les avantages suivants : des propriétés anxiolytiques et analgésiques, une certaine stabilisation de la pression sanguine, la diminution possible des doses d'anesthésiques et une sédation sans dépression respiratoire<sup>[28, 29]</sup>. Une littérature scientifique peu abondante rapporte une certaine expérience avec la dexmédétomidine lors de craniotomie dans la population adulte<sup>[30-34]</sup>.

### SECTION 6.1 DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Le propofol, le fentanyl, le remifentanyl, le midazolam seul ou en combinaison sont des agents souvent utilisés pour réaliser les craniotomies éveillé<sup>[35]</sup>. Le sevoflurane, avec l'oxyde nitreux, est également utilisé au début de l'anesthésie puis son administration est interrompue durant la cartographie.

#### Posologie :

**Craniotomie avec cartographie cérébrale :** régime utilisé dans les rapports de cas pour la dexmédétomidine : Bolus de 0,2-0,3 mcg/kg (0,01-0,3 mcg/kg/h) en 10 minutes puis perfusion continue de 0,2-0,7 mcg/kg/h.

### SECTION 6.2 ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

♦ La recherche de littérature médicale portant sur ce sujet n'a pas permis de découvrir des études à répartition aléatoire comparatives, d'études ouvertes, ou d'études rétrospectives de cohortes ou observationnelles concernant la population pédiatrique.

#### Rapport de cas – série de cas

Des auteurs rapportent leur expérience avec la dexmédétomidine lors de craniotomies pratiquées sur des patients âgés de 12 et 16 ans, éveillés lors d'une cartographie cérébrale. Deux rapports comptant au total

quatre patients mentionnent que l'utilisation de la dexmédétomidine (0,1-0,3 mcg/kg/h) (seule ou en combinaison avec d'autres agents, tels que le propofol, l'oxyde nitreux et le sevoflurane) a permis de réaliser la cartographie ou de faire la résection d'un foyer épileptogène en préservant la stabilité hémodynamique du patient<sup>[36, 37]</sup>. Une série de cas de patients adultes comportant quelques adolescents rapporte des résultats semblables<sup>[38]</sup>.

### SECTION 6.3 DONNÉES ÉCONOMIQUES

#### Coûts d'utilisation

Médicaments	Coût (\$) <sup>1</sup>
Dexmédétomidine chlorhydrate inj. 100 mcg/ml (2 ml) PRECEDEX <sup>R</sup> (Hospira)	64,10 \$/fiOLE <sup>2,3</sup>
Propofol 10 mg/ml (20 ml)	1,75 \$/fiOLE <sup>2</sup>
Midazolam 5 mg/ml (2 ml)	3,16 \$/fiOLE <sup>2</sup>

1 : le prix des médicaments peut varier d'un centre à l'autre

2 : 1 fiOLE par examen

3 : Pour un patient de 30 kg, bolus de 0,3 mcg/kg + perfusion 0,5 mcg/kg/h

### SECTION 6.4 ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Plusieurs auteurs mentionnent que la dexmédétomidine offre l'avantage de pouvoir facilement éveiller puis replonger le patient en sédation. Cette caractéristique intéresse les cliniciens qui font des interventions nécessitant la coopération du patient.

#### Faits à considérer :

♦ Il n'existe que deux rapports de cas (quatre patients) faisant état d'une utilisation de la dexmédétomidine lors de craniotomie avec cartographie cérébrale chez des patients pédiatriques.

- La littérature médicale portant sur la population adulte et concernant cette même indication est également peu abondante.

#### Recommandation :

En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

Le PGTM n'a pas assez d'information pour recommander l'utilisation de la dexmédétomidine pour la population pédiatrique lors de craniotomie pour cartographie cérébrale.

### **SECTION 6.5 RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE**

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante pour cette section :

Mots clés :

*dexmedetomidine hydrochloride, hydrochloride, dexmedetomidine; CAS 113775-47-6*  
*Child; Child, preschool; pediatrics*  
*\*Adrenergic alpha-Agonists / pd [Pharmacology]*  
*\*Anesthesiology / mt [Methods]*  
*\*Critical Care*  
*\*Conscious Sedation*  
*\*Dexmedetomidine / ad [Administration & Dosage]*  
*Dexmedetomidine / ae [Adverse Effects]*  
*\*Hypnotics and Sedatives / ad [Administration & Dosage]*  
*Hypnotics and Sedatives / ae [Adverse Effects]*  
*Infant*  
*Human*  
*English or French*  
*Craniotomy*  
*neurosurgery*  
*Arousal*  
*Wakefulness*  
*Les bases de données suivantes ont été consultées à l'aide d'OVID :*  
*Medline*  
*Embase*  
*Cochrane database of systematic review*

#### **Rédaction de la section**

Céline Dupont, pharmacienne, CUSM

**Révision expert de la section** Dr Teresa Valois, anesthésiste, Hôpital de Montréal pour enfants CUSM

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le :** 11 février 2010

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.**

**Disponible sur le site web du PGTM :**

[www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)

### PÉDIATRIE

## SECTION 7. UTILISATION DE LA DEXMÉDÉTOMIDINE LORS DE LA FUSION SPINALE POSTÉRIEURE (CORRECTION DE SCOLIOSE)

La fusion spinale peut occasionner des dommages neurologiques irréversibles. Le clinicien doit choisir un régime sédatif permettant de surveiller et de détecter la survenue de tels dommages en période périopératoire. La combinaison de sédatifs et d'analgésiques intraveineux lors de l'intervention chirurgicale comprend souvent du propofol et un opiacé à courte action (rémifentanyl ou sufentanyl). La fusion spinale est une chirurgie de plusieurs heures et l'utilisation de hautes doses de propofol pendant tout ce temps peut rendre les patients difficilement éveillables après la chirurgie, mener à une dysfonction plaquettaire ou même au développement d'un syndrome lié à l'infusion de propofol (SRIP)<sup>[39]</sup>. Ce syndrome est caractérisé par une bradycardie soudaine et réfractaire, accompagnée d'un ou de plusieurs parmi les symptômes suivants : acidose métabolique, hyperlipémie, rhabdomyolyse, hépatomégalie ou stéatose hépatique. Une insuffisance rénale aiguë peut aussi être présente. En plus de limiter les effets indésirables du propofol, la justification de l'utilisation de la dexmédétomidine en combinaison avec d'autres agents sédatifs et analgésiques dans cette indication consiste à diminuer la consommation de ces autres agents pour faciliter le réveil postopératoire, à améliorer l'analgésie et à préserver la capacité à surveiller la fonction spinale au cours de la chirurgie à l'aide des potentiels évoqués moteurs (PEM) et somatosensoriels (PESS)<sup>[40]</sup>.

### SECTION 7.1 DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Les cliniciens utilisent habituellement des régimes sédatifs et analgésiques à courte action : propofol en perfusion intraveineuse continue ajusté selon l'index bispectral (BIS), combiné à un opiacé, tel que le rémifentanyl, en perfusion intraveineuse continue titré selon BIS ou le sufentanyl en perfusion intraveineuse continue titré selon BIS. On évite l'administration d'anesthésiques inhalés, puisqu'ils sont reconnus pour interférer avec les potentiels évoqués, ce qui rend difficile la surveillance neurophysiologique pendant l'intervention chirurgicale.

### SECTION 7.2 Études cliniques – Revues systématiques

♦ La recherche de littérature médicale a permis de retracer quatre articles décrivant l'utilisation de la dexmédétomidine pour une population pédiatrique subissant une chirurgie spinale pour corriger une scoliose<sup>[39, 41-43]</sup>. Un résumé d'article<sup>[44]</sup> (article en portugais) a aussi été retracé. Deux autres articles (une étude de cohorte et un rapport de cas) auraient pu être pertinents, mais n'ont pas été retenus pour l'analyse parce que les sujets étaient adultes<sup>[45, 46]</sup>. La plupart des références pédiatriques se concentrent sur l'effet de la dexmédétomidine sur la capacité à assurer le monitoring des PESS et PEM. Une étude se concentre plus précisément sur la capacité de la dexmédétomidine à diminuer la consommation de propofol en période périopératoire pour une sédation considérée équivalente. (cf. tableau en annexe).

#### Études cliniques (annexe 1)

**Ngwenyama 2008**<sup>[39]</sup> : Étude de cohorte rétrospective portant sur 36 patients âgés de 12 à 21 ans subissant une fusion spinale postérieure pour une correction de scoliose idiopathique ou neuromusculaire. L'étude compare l'utilisation du propofol et du rémifentanyl seuls à une combinaison de propofol, de rémifentanyl et de dexmédétomidine en période peropératoire. Les perfusions de propofol et de rémifentanyl étaient titrées de façon à obtenir un BIS entre 46 et 60 et une pression artérielle moyenne (PAM) entre 55 et 65 mmHg. Les patients ayant reçu la combinaison de propofol, rémifentanyl et dexmédétomidine ont nécessité, de façon statistiquement significative, environ 30 % moins de propofol. Le besoin en rémifentanyl entre les deux groupes était similaire. Aucun problème hémodynamique n'a été soulevé dans les deux groupes. En raison de la nature rétrospective de l'étude, il n'a pas été possible d'évaluer l'effet sur le temps d'éveil postopératoire. De plus, aucune différence n'a été observée sur le plan du BIS. La surveillance neurophysiologique n'a pas été discutée dans cette étude. Les auteurs soulignent qu'une utilisation moindre de propofol pour les patients pourrait contribuer à éviter les effets indésirables de ce médicament, tels le SRIP, le temps de réveil prolongé et l'altération de la fonction plaquettaire. Cependant, le

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

devis de l'étude ne permet pas de démontrer ces avantages.

**Tobias 2009**<sup>[43]</sup> : Étude de cohorte rétrospective portant sur neuf patients devant subir une fusion spinale postérieure et ayant reçu une anesthésie intraveineuse à base de propofol et de rémifentanil. Une dose de charge et une perfusion de dexmédétomidine étaient ajoutées à la fin de l'intervention chirurgicale, avant la fermeture de la plaie. Chez le premier patient, l'ajout de la dexmédétomidine à une perfusion de propofol de 110 mcg/kg/min a occasionné une chute du BIS de 58 à 31. Aucun changement n'est survenu sur les potentiels évoqués somatosensoriels (PESS), mais on a noté une diminution de l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (PEM). Ce patient a nécessité des ajustements à la baisse de la dose de propofol et des paramètres de pression artérielle et de fraction d'oxygène inspiré (FiO<sub>2</sub>) pour ramener le BIS et les potentiels évoqués moteurs aux valeurs mesurées avant la dose de charge. Le protocole a été modifié pour les huit patients suivants : la perfusion de propofol a été diminuée au moment de l'introduction de la dexmédétomidine jusqu'à l'obtention d'un degré de sédation similaire à celui mesuré avant l'administration de la dose de charge. Chez ces huit patients, le BIS était similaire avant et après la dose de charge de dexmédétomidine, et aucune différence des potentiels évoqués (moteurs ou somatosensoriels) n'a été démontrée. À la lumière de ces résultats, les auteurs avancent qu'il est possible d'utiliser la dexmédétomidine comme un agent complémentaire lors d'une anesthésie intraveineuse sans interférer avec le monitoring neurophysiologique. De plus, l'étude a démontré que la consommation de propofol avait diminué de façon significative en présence de la dose de charge de dexmédétomidine alors que le degré d'anesthésie s'est maintenu tel qu'il a été mesuré par un index BIS, dont les valeurs sont restées constantes.

#### **Rapport de cas – Série de cas**

**Anschel 2008**<sup>[41]</sup> : Série de cas de 18 patients ayant reçu une anesthésie intraveineuse par injection de dexmédétomidine pour une correction de scoliose idiopathique. En cours de procédure, la perfusion de propofol était ajustée de façon à obtenir un index BIS situé entre 35 et 45. Parmi les 18 patients, aucun n'a démontré d'effets indésirables quant aux PESS. Dans deux cas, des variations des PEM ont été notées. À la suite de ces résultats, les auteurs soulignent que la dexmédétomidine n'empêche probablement pas la surveillance neurophysiologique des patients lors d'une chirurgie spinale et que les interférences avec les signaux des potentiels évoqués ne surviennent que dans des cas isolés. Il est important de noter que les

observations mesurées avec ces rapports de cas portent principalement sur la capacité à surveiller la fonction spinale à l'aide des potentiels évoqués. Aucune observation, tel que l'effet sur la dose des autres agents ou sur le temps de réveil, n'est rapportée.

Un rapport mentionnant l'utilisation de la dexmédétomidine pour deux patients lors d'une chirurgie spinale postérieure a été publié en 2007<sup>[42]</sup>.

#### **Résumé d'étude (Abstract) / Étude clinique – résultats non publiés**

Un rapport de cas publié en 2004 (en portugais), relate l'utilisation de la dexmédétomidine lors d'une correction de scoliose<sup>[44]</sup>.

#### **Résumé**

Le potentiel de diminution des besoins en propofol a été mis en évidence dans deux études. L'ajout de la dexmédétomidine ne semble pas affecter de façon significative les paramètres hémodynamiques en période périopératoire et semble permettre de préserver la capacité de surveiller les potentiels évoqués. Par contre, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer certains paramètres intéressants, tels que le potentiel de diminution de la consommation des opioïdes et de la durée de l'intervention chirurgicale (ce paramètre dépend de nombreux facteurs pharmacologiques et non pharmacologiques) ni le potentiel d'amélioration de l'analgésie en phase postopératoire dans le cas de protocoles poursuivant la perfusion de dexmédétomidine sur les 24 heures qui suivent l'intervention.

### **SECTION 7.3 Données économiques**

#### **Coûts d'utilisation**

Médicaments	Coût (\$) <sup>1</sup>
Dexmédétomidine chlorhydrate inj. 100 mcg/mL (2 ml) PRECEDEX <sup>md</sup> (Hospira)	64,10 \$/ fiole
Propofol inj. 10 mg/mL, (50 mL) (Pharmascience)	4,93 \$/ fiole
Rémifentanil 5 mg/fiole ULTIVA <sup>md</sup> (Abbot)	52,53 \$/ fiole
Sufentanil 0,05 mg/mL (5 mL) SUFENTA <sup>md</sup> (Sandoz)	22,41 \$/ fiole

1 : le prix des médicaments peut varier d'un centre à l'autre

**Pour un patient de 50 kg :**

**Dexmédétomidine:** 0,5 mcg/kg/heure = 25 mcg/h

Intervention de 7 h : 175 mcg à perfuser au total, donc 1 fiole de 200 mcg (64,10 \$).

**Propofol :** 100 mcg/kg/min à 200 mcg/kg/min = 300 à 600 mg/h

Intervention de 7 h : 4,2 à 8,4 fioles de 50 mL à 10 mg/mL soit de 20,70 \$ à 41,40 \$

**Rémifentanil :** 0,5 mcg/kg/min = 1500 mcg/h. Intervention de 7 h : 10,5 mg au total, donc 110,31 \$

La seule étude qui ait évalué l'effet de la dexmédétomidine sur les besoins des autres sédatifs et analgésiques en situation peropératoire a rapporté une économie de propofol de 30 %<sup>[39]</sup>, ce qui représente environ 6 à 12 \$ par patient d'économie de propofol, ce à quoi il faut néanmoins ajouter une fiole de dexmédétomidine à 64,10 \$. Il en résulte donc une augmentation des coûts d'environ 54 à 60 \$ par patient. Ceci suppose que les doses soient les mêmes que celles utilisées dans l'étude de Ngwenyama<sup>[39]</sup>. L'étude ne discutait pas des effets sur les coûts si la perfusion de dexmédétomidine était maintenue en période postopératoire.

### SECTION 7.4 Analyse et recommandations

La recherche a permis de trouver deux études de cohortes rétrospectives et trois rapports de cas, dont un pour lequel seul le résumé a été obtenu, qui se sont penchés sur l'utilisation de la dexmédétomidine en période peropératoire d'une correction de scoliose au sein d'une population pédiatrique. Quelques publications ont démontré des effets bénéfiques quant à la diminution des besoins de propofol et au maintien de la surveillance de la fonction neurophysiologique. Toutefois, la méthodologie et les doses utilisées diffèrent significativement entre les publications. Quant au doute qu'émettent certains auteurs sur des effets négatifs sur la surveillance des potentiels évoqués, les données permettent de supposer que le problème survient lorsqu'on maintient une dose élevée de propofol en concomitance avec la dexmédétomidine et qu'il ne surviendrait que dans des cas isolés. Toutefois, la faiblesse du nombre de patients et la diversité des méthodologies ne permettent pas de statuer sur sa fréquence d'apparition. La dose optimale de dexmédétomidine à utiliser pour ce type de procédure demeure aussi inconnue, de même que le moment le plus opportun pour l'introduire ainsi que la durée d'utilisation. Aucune étude prospective comparative à répartition aléatoire n'a été trouvée. Bien que les effets rapportés dans les articles pour cette indication semblent globalement intéressants, les éléments de preuve demeurent faibles. De plus, les données actuellement disponibles ne permettent pas de décrire des mesures objectives intéressantes, dont les retombées sur le temps de réveil postopératoire, sur l'analgésie postopératoire et sur l'incidence du SRIP. Les effets confondant des autres agents anesthésiques pouvant être utilisés lors de l'induction et du maintien de l'anesthésie ne sont pas bien décrits.

### Faits à considérer :

- ◆ La dexmédétomidine est commercialisée au Canada depuis février 2010. Aucune indication pédiatrique n'est incluse dans les monographies canadienne ou américaine. Aucune étude comparative à répartition aléatoire n'a été publiée sur son utilisation lors de correction de scoliose pratiquée sur des patients âgés de moins de 18 ans. Des études sont présentement en phase de recrutement et concernent la population pédiatrique pour diverses indications (études de phase II, III et IV).
- ◆ La qualité des données actuellement disponibles est limitée, particulièrement en raison des devis rétrospectifs et du faible nombre de patients inclus. De plus, aucune étude comparative à répartition aléatoire n'a été trouvée. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur l'effet réel du traitement sans présence de biais. Les études publiées ne permettent pas de démontrer clairement que l'ajout de dexmédétomidine à l'anesthésie intraveineuse actuellement utilisée est significativement avantageux.
- ◆ Les études rétrospectives publiées rapportent l'expérience locale de cliniciens qui ont décidé d'utiliser la dexmédétomidine pour cette indication non officiellement approuvée.
- ◆ La dexmédétomidine, de par ses caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, apparaît comme un adjuvant au propofol potentiellement intéressant et généralement utilisé comme agent anesthésique lors de fusion spinale.
- ◆ L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la dexmédétomidine utilisée pour l'analgésie en période postopératoire mériterait d'être évaluée.
- ◆ Quant au prix, l'usage du produit résulterait en une augmentation probable des coûts en médicaments.

### Recommandation :

En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

Le PGTM ne recommande pas l'usage de la dexmédétomidine comme agent de première ligne lors d'une correction de scoliose. Des données supplémentaires et des devis de meilleure qualité sont nécessaires pour préciser la place de la dexmédétomidine dans la prise en charge de ces patients.

### SECTION 7.5 Recherche de la littérature médicale

---

◆ Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante pour cette section :

Mots clés :

*Adolescent*

*Adrenergic alpha-Agonists*

*Anesthesia, Intravenous*

*Anesthetics, Intravenous/administration & dosage*

*Child*

*Dexmedetomidine*

*Evoked Potentials/ drug effects*

*Humans*

*Intraoperative Period*

*Monitoring, Intraoperative*

*Scoliosis/surgery*

*Spinal Fusion*

*Spine/ surgery*

Les bases de données suivantes ont été consultées à l'aide d'OVID :

Medline

Embase

#### **Rédaction de la section**

Josianne Bibeau, pharmacienne, CHU Sainte-Justine

#### **Révision expert de la section**

Geneviève Côté, anesthésiste, CHU Sainte-Justine

Élaine Pelletier, pharmacienne, coordonnatrice PGTM pour le CHU Sainte-Justine

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 6 mai 2010**

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.**



# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

### ANNEXE : 2

#### Sommaire des études cliniques – Fusion spinale (correction de scoliose)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Ngwenyama 2008 [39]	36	Étude de cohorte rétrospective	Patients de 12 à 21 ans, Fusion spinale postérieure pour corriger une scoliose idiopathique ou neuromusculaire,  24 patients dans le groupe 1, et 12 patients dans le groupe 2.	<u>Groupe 1 :</u> Prop débuté à 100 mcg/kg/min et ajusté pour maintenir le BIS entre 40 et 60, Rémi débuté à 0,2 mcg/kg/min et ajusté pour PAM entre 55 et 65 mmHg.  <u>Groupe 2 :</u> Prop débuté à 100 mcg/kg/min et titré pour maintenir le BIS entre 40 et 60, Rémi débuté à 0,2 mcg/kg/min et ajusté pour PAM entre 55 et 65 mmHg, Dexm à 0,5 mcg/kg/h tout au long de l'intervention (sans dose de charge).	Pas de différence démographique notable.  Différence statistiquement significative de la consommation de propofol entre les 2 groupes pendant toute la procédure: Groupe 1 : 101±33 mcg/kg/min Groupe 2 : 71±11 mcg/kg/min P = 0,0045  Pas de différence au niveau du BIS  Durée de la chirurgie dans les 2 groupes (ΔNS) Groupe 1 : 319 ±124 min Groupe 2 : 420 ± 123 min  Consommation de rémi entre les 2 groupes (ΔNS): Groupe 1 : 0,38±0,16 mcg/kg/min Groupe 2 : 0,44±0,24 mcg/kg/min	Les patients ont tous été traités par le même anesthésiste selon un protocole établi dans le centre hospitalier. Permet standardisation des paramètres BIS et valeurs hémodynamiques.  La nature rétrospective de l'étude ne permet pas d'observer l'effet sur le temps d'éveil postopératoire.  Ne discute pas de l'effet sur les potentiels évoqués.  Pas de différence des paramètres hémodynamiques entre les 2 groupes (TAs, TAd, FC).  Observation durant toute l'intervention chirurgicale.

BIS : Index bispectral  
FC : Fréquence cardiaque  
PAM : Pression artérielle moyenne  
TAs : Tension artérielle systolique  
dexm : dexmédétomidine  
MID : membre inférieur droit  
sufenta : sufentanil

PESS : potentiels évoqués somatosensoriels  
PEM : potentiels évoqués moteurs  
MSG : membre supérieur gauche  
MSD : membre supérieur droit  
Prop : propofol  
fenta : fentanyl

FiO<sub>2</sub> : Fraction inspirée d'oxygène  
ECG : électrocardiogramme  
ΔNS : différence non significative  
Remi : rémifentanil  
TAd : Tension artérielle diastolique  
midaz : midazolam

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Tobias 2009 <sup>[43]</sup>	9	Étude de cohorte rétrospective	Patients de 12 à 17 ans, Fusion spinale postérieure pour corriger une scoliose.	<p>Dexm dose de charge de 1 mcg/kg pdt 20 minutes, puis perfusion de 0,5 mcg/kg/heure du début à la fin de l'intervention, avant la fermeture de la plaie et poursuivie jusqu'à 24 h après l'opération.</p> <p>Prop débuté à 100 mcg/kg/min et ajusté pour maintenir le BIS entre 40 et 60.</p> <p>Rémi débuté à 0,2 mcg/kg/min et ajusté pour PAM entre 55 et 65 mmHg.</p>	<p><u>1<sup>er</sup> patient</u> : Diminution du BIS de 58 à 31 à l'induction de la dose de charge de dexmédétomidine (avec prop maintenu à 110 mcg/kg/min). Pas d'effet significatif sur le PESS mais diminution de l'amplitude du PEM aux membres supérieurs gauche et droit et au membre inférieur droit. Pour corriger, augmentation de la PAM et de la FiO<sub>2</sub>, sans succès. Diminution du prop : BIS 50-55, retour à la normale des PEM en 15-20 minutes.</p> <p>Modification du protocole par la suite : diminution du propofol graduellement à l'induction de la dexm pour conserver BIS stable.</p> <p><u>Pour les 8 autres patients</u> : Diminution significative de la consommation de prop : Avant la dose de charge : de 106 ± 28 à après la dose de charge : 78 ± 14 mcg/kg/min p = 0,024.</p> <p>Pas de différence au niveau du BIS.</p> <p>Pas de différence dans les PESS ou PEM avant et après l'administration de la dose de charge de dexm.</p>	<p>Augmentation de 15,2 % de la latence au PESS des PEM aux membres supérieurs chez un seul patient, par la suite diagnostiqué comme étant positionnel (paresthésie du plexus brachial transitoire, résolution en 5 jours).</p> <p>Patients traités par un seul anesthésiste.</p> <p>La nature rétrospective de l'étude ne permet pas d'observer l'effet sur le temps d'éveil postopératoire.</p> <p>Petite cohorte de patients.</p> <p>Observation durant l'introduction (pré et post dose de charge de dexm) à la fin de l'intervention chirurgicale.</p>

BIS : Index bispectral  
 FC : Fréquence cardiaque  
 PAM : Pression artérielle moyenne  
 TAs : Tension artérielle systolique  
 dexm : dexmédétomidine  
 MID : membre inférieur droit  
 sufenta : sufentanil

PESS : potentiels évoqués somatosensoriels  
 PEM : potentiels évoqués moteurs  
 MSG : membre supérieur gauche  
 MSD : membre supérieur droit  
 Prop : propofol  
 fenta : fentanyl

FiO<sub>2</sub> : Fraction inspirée d'oxygène  
 ECG : électrocardiogramme  
 ΔNS : différence non significative  
 Remi : rémifentanil  
 TAd : Tension artérielle diastolique  
 midaz : midazolam

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

### Rapport de cas – série de cas

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Anschel 2008 <sup>[41]</sup>	18	Série de cas	<p>18 patients de 10 à 27 ans (dont 4 de 18 à 27 ans); 17 scolioses idiopathiques, 1 cyphose congénitale.</p> <p>15 fusions spinales, 3 autres procédures spinales (ex. : inspection et révision de l'instrumentation).</p>	<p>Induction et intubation (2 méthodes possibles : 1) Sevoflurane, N<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>, puis dose de charge de 3 mcg/kg de fenta suivie d'une perfusion de 1 mcg/kg /h, prop 200 mcg/kg/min, dexm dose de charge de 0,5 mcg/kg en 20 minutes puis perfusion de 0,5 mcg/kg/h 2) Prop 3 à 5 mg/kg en dose de charge, fenta 3 mcg/kg en dose de charge, dexm 0,5 mcg/kg en dose de charge. Suite des perfusions identiques à la 1<sup>e</sup> méthode.</p> <p>Perfusion de prop ajustée de manière à avoir un BIS entre 35 et 45. PAM maintenue entre 50 et 60 avec esmolol ou labetalol ± nitroprussiate sodique ou nitroglycérine. Rocuronium 0,2 mg/kg PRN pendant l'intervention pour relaxation des muscles paraspiniaux.</p>	<p>PESS adéquatement obtenus et maintenus pendant toute l'intervention chez les 18 sujets</p> <p>PEM présents de manière bilatérale chez les 18 patients. Seulement 2 patients ont démontré une détérioration. Un patient démontrait une détérioration en corrélation avec la PAM (détectable si PAM autour de 80 mmHg, mais pas si PAM autour de 60 mmHg).</p> <p>Un patient avait une réponse au niveau des muscles <i>abductor hallucis</i> et <i>tibialis anterior</i> au départ, mais la réponse a disparu au niveau de l'<i>abductor hallucis</i> vers la fin de la procédure, sans raison apparente, sauf la possibilité de contraintes techniques (perte des artefacts de signal à ce niveau au même moment). Pas de déficit neurologique postopératoire.</p> <p>EEG similaire pour les 18 patients tout au long de la procédure, pas de preuves de convulsions.</p>	<p>Comme suite à ces résultats, les auteurs émettent l'hypothèse que la dexmédétomidine est compatible avec la surveillance neurologique durant la chirurgie spinale et que l'interférence avec les potentiels évoqués ne survient que dans des cas isolés.</p> <p>Dans la discussion, il est mentionné que les doses de prop utilisées étaient moindres avec l'utilisation de la dexm, mais ces données ne réapparaissent pas de manière détaillée dans les résultats.</p> <p>Pas de mesures objectives rapportées quant aux doses de prop et/ou d'opioïde.</p>

BIS : Index bispectral  
 FC : Fréquence cardiaque  
 PAM : Pression artérielle moyenne  
 TAs : Tension artérielle systolique  
 dexm : dexmédétomidine  
 MID : membre inférieur droit  
 sufenta : sufentanil

PESS : potentiels évoqués somatosensoriels  
 PEM : potentiels évoqués moteurs  
 MSG : membre supérieur gauche  
 MSD : membre supérieur droit  
 Prop : propofol  
 fenta : fentanyl

FiO<sub>2</sub> : Fraction inspirée d'oxygène  
 ECG : électrocardiogramme  
 ΔNS : différence non significative  
 Remi : rémifentanil  
 TAd : Tension artérielle diastolique  
 midaz : midazolam

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Mahmoud 2007 <sup>[42]</sup>	2	Rapport de cas	<p>1<sup>er</sup> cas : 1 fille de 13 ans, 90 kg. Fusion spinale postérieure avec instrumentation pour cyphoscoliose.</p> <p>2<sup>e</sup> cas : 1 garçon de 19 ans, 62 kg, vertébroectomie antérieure thoracique, décompression postérieure avec instrumentation et greffe d'os autologue pour cyphoscoliose.</p>	<p>1<sup>er</sup> cas : Induction avec agents inhalés. Intubation avec prop 100 mg et fenta 100 mcg. Suite de l'intervention sous anesthésie intraveineuse avec 200 mcg/kg/min de prop, 0,5 mcg/kg/min de rémi et 0,5 mcg/kg/h de dexm, sans dose de charge.</p> <p>2<sup>e</sup> cas : Induction et intubation avec 150 mg de prop, 100 mcg de fenta, 4 mg de cisatracurium et 2 mg de midaz. Suite de l'intervention sous anesthésie intraveineuse soit 150 mcg/kg/min de propofol, 0,6 mcg/kg/h de sufenta et 0,5 mcg/kg/h de dexm, sans dose de charge.</p> <p>60 minutes après l'obtention du niveau de base : ajout d'un bolus dexm de 1 mcg/kg IV en 10 minutes pour obtenir un degré de sédation plus profond.</p>	<p>Pas de changements significatifs survenus dans les signaux des PEM obtenus 1 h après le début de l'anesthésie intraveineuse (« niveau de base »).</p> <p>Diminution de l'amplitude des signaux des PEM aux membres supérieurs et inférieurs au cours des 90 minutes suivantes.</p> <p>Disparition de l'amplitude des signaux des PEM après 120 minutes. À ce moment, la patiente recevait propofol 100 mcg/kg/min, rémi 0,5 mcg/kg/min et dexmédétomidine 0,5 mcg/kg/h.</p> <p>La cessation de la perfusion de dexm a entraîné le retour des signaux en 30 minutes.</p> <p>Pas de changements significatifs intervenus dans les signaux des PEM obtenus 45 minutes après le début de l'anesthésie intraveineuse (« niveau de base »).</p> <p>Diminution significative de l'amplitude des PEM 10 minutes après la dose de charge.</p> <p>Augmentation significative de la pression artérielle de 92/62 mmHg à 125/62 mmHg sans conséquence sur la fréquence cardiaque.</p> <p>Aucune perfusion n'a été modifiée. L'amplitude est revenue au niveau de base en 2 h.</p>	<p>Interférence de la dexm avec le monitoring des potentiels évoqués moteurs (sans modification des autres sédatifs).</p> <p>Absence de modification des PESS dans les 2 cas.</p> <p>Absence d'autres effets indésirables sauf une augmentation transitoire de la TAs dans le 2<sup>e</sup> cas.</p>

BIS : Index bispectral  
 FC : Fréquence cardiaque  
 PAM : Pression artérielle moyenne  
 TAs : Tension artérielle systolique  
 dexm : dexmédétomidine  
 MID : membre inférieur droit  
 sufenta : sufentanil

PESS : potentiels évoqués somatosensoriels  
 PEM : potentiels évoqués moteurs  
 MSG : membre supérieur gauche  
 MSD : membre supérieur droit  
 Prop : propofol  
 fenta : fentanyl

FiO<sub>2</sub> : Fraction inspirée d'oxygène  
 ECG : électrocardiogramme  
 ΔNS : différence non significative  
 Remi : rémifentanil  
 TAd : Tension artérielle diastolique  
 midaz : midazolam

## SECTION 8. UTILISATION DE LA DEXMÉDÉTOMIDINE CHEZ L'ENFANT EN PÉRIODE POSTOPÉRAtoire DE CHIRURGIE CARDIAQUE

---

La sédation et l'analgésie pratiquées chez l'enfant ayant subi une chirurgie cardiaque sont un défi important. L'anatomie cardiovasculaire et le temps passé sous circulation extracorporelle (CEC) durant l'intervention chirurgicale rendent ces patients sensibles aux effets indésirables hémodynamiques et respiratoires des sédatifs et analgésiques couramment utilisés. Par exemple, l'administration d'opiacés et de benzodiazépines peut compromettre l'autonomie respiratoire des patients et retarder ainsi leur extubation en période postopératoire. La dexmédétomidine, ayant des effets à la fois sédatifs et analgésiques et étant associée à un faible risque de dépression respiratoire, pourrait s'avérer une option intéressante pour ces patients, en préservant leur autonomie respiratoire, ce qui permettrait une extubation plus rapide et plus facile. La dexmédétomidine pourrait également diminuer la pression artérielle et la fréquence cardiaque, ce qui peut potentiellement diminuer la postcharge et le travail cardiaque, mais elle pourrait paradoxalement aussi provoquer une baisse du débit cardiaque, compromettant ainsi l'évolution postopératoire.

### SECTION 8.1 DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

---

En pédiatrie, les agents les plus couramment utilisés pour la sédation et l'analgésie en période postopératoire de chirurgie cardiaque sont les benzodiazépines (midazolam et lorazepam) et les opiacés (morphine, hydromorphone et fentanyl) <sup>[47-49]</sup>. Pour les patients réfractaires à des doses usuelles de ces deux classes de médicaments, l'arsenal de sédatifs et/ou d'analgésiques disponibles inclut la diphenhydramine, l'hydrate de chloral, la kétamine ou l'halopéridol, qui peuvent généralement être ajoutés au régime de base. Les enfants ayant des malformations cardiaques sont plus sensibles aux effets hémodynamiques négatifs et altérant la fonction respiratoire provoqués par des sédatifs ou analgésiques. C'est pour cette raison que la clonidine et les barbituriques ne sont généralement pas des options intéressantes pour cette population particulière.

### SECTION 8.2 Études cliniques – Revues systématiques

---

La recherche de la littérature médicale à ce sujet a permis de retracer/neuf publications décrivant l'utilisation de la dexmédétomidine pour une population pédiatrique en période postopératoire de chirurgie cardiaque, soit six études cliniques, une publication rapportant deux cas, deux résumés d'études non publiés <sup>[50-60]</sup>. (cf. tableau en annexe).

#### Études cliniques (annexe 1)

**Mukhtar 2006** <sup>[57]</sup>: Essai clinique comparatif à répartition aléatoire réalisé auprès de 30 enfants âgés entre un et six ans, subissant une chirurgie cardiaque. Le but de l'étude consistait à décrire les effets hémodynamiques de la dexmédétomidine ainsi que sa répercussion sur la réponse neuroendocrinienne au cours d'une chirurgie à cœur ouvert sous CEC. Ont été exclus : les enfants ayant subi une chirurgie cardiaque dans le passé, présentant une hypothermie ou un bas débit cardiaque et ceux dont les pouls périphériques n'étaient pas palpables avant la chirurgie. Tous les patients ont reçu une dose de charge de dexmédétomidine de 0,5 mcg/kg administrée en 10 minutes suivie, selon la répartition aléatoire, d'une perfusion de dexmédétomidine de 0,5 mcg/kg/h ou d'une perfusion de normal salin. La TA et la FC étaient suivies tout au long de l'intervention en plus des mesures sériques de glucose, de cortisol, d'adrénaline et de noradrénaline. Une diminution significative de la TA et de la FC a été observée au début de la perfusion de dexmédétomidine tandis que ces paramètres étaient à la hausse dans le groupe témoin, à partir du moment de l'incision jusqu'à l'arrêt de la CEC. Dans les deux groupes, les valeurs sériques de cortisol, d'adrénaline, de noradrénaline et de glycémie ont augmenté à la suite de la sternotomie et de la CEC, mais elles étaient plus élevées dans le groupe témoin. Les auteurs concluent que l'utilisation peropératoire de dexmédétomidine a contribué à diminuer la réponse hémodynamique et neuroendocrinienne à la suite du stress induit par une chirurgie à cœur ouvert. L'étude ne mentionne pas l'utilisation de la dexmédétomidine en période postopératoire. On ignore les conséquences cliniques de ces résultats.

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

**Hosowaka 2010** <sup>[56]</sup>: Étude de cohorte prospective observationnelle unicentrique réalisée auprès de 141 enfants. Les régimes d'analgésie et de sédation variaient selon la période à laquelle l'intervention chirurgicale avait lieu. Il s'agissait soit d'une sédation usuelle avec de la chlorpromazine, du midazolam et/ou du fentanyl en perfusion IV continue (n = 85) ou d'une perfusion IV unique de dexmédétomidine entre 0,4 et 0,6 mcg/kg/h (n = 56). La sédation était ajustée à l'aide de doses de secours de manière à obtenir un score de Ramsay\* de quatre à cinq. Les objectifs primaire et secondaire étaient respectivement la qualité de la sédation et la survenue d'effets indésirables. En ce qui a trait à l'objectif primaire, le nombre de doses de secours ainsi que la proportion de patients ayant une sédation inadéquate étaient similaires dans les deux groupes. Quant à l'objectif secondaire, davantage d'épisodes d'hypotension et de bradycardie sont survenus dans le groupe dexmédétomidine que dans le groupe de sédation usuelle (statistiquement significatif). Au total, 5,3 % de ces épisodes survenus au sein du groupe dexmédétomidine ont nécessité une intervention visant à restaurer l'hémodynamie comparativement à aucun cas dans le groupe de sédation usuelle. Il y avait significativement plus d'altération de la fonction respiratoire (statistiquement significatif) et de mouvements involontaires dans le groupe de sédation usuelle expliqués par l'utilisation de la chlorpromazine. Les auteurs concluent que, pour un degré de sédation similaire, la dexmédétomidine pourrait causer plus d'effets cardiovasculaires indésirables qu'un régime usuel de sédation.

**Bejian 2009** <sup>[50]</sup>: Étude rétrospective comparative réalisée auprès de 54 patients ayant reçu de la dexmédétomidine à l'unité de soins intensifs pédiatriques en période postopératoire de chirurgie cardiaque. Le but de l'étude consistait à observer les données d'efficacité et d'innocuité. Cinquante-quatre enfants âgés d'un jour à seize ans ont été trouvés dans la base de données de la pharmacie de l'établissement. Les données colligées démontraient une diminution statistiquement significative de la fréquence cardiaque à l'arrêt de la perfusion (comparativement à son introduction) et de la fréquence respiratoire sous perfusion, mais n'étaient pas associées à des modifications cliniquement significatives. Les autres paramètres hémodynamiques ou respiratoires (TA et saturation en oxygène) avant, pendant ou après l'utilisation de la dexmédétomidine sont demeurés stables. En comparant ces patients au groupe témoin composé de 20 patients admis à l'unité de soins intensifs et n'ayant pas reçu de dexmédétomidine, on

dénote un degré similaire de sédation au sein du groupe dexmédétomidine malgré une diminution significative des doses totales de fentanyl et de midazolam administrées en perfusion continue et sans toutefois modifier le nombre de doses de secours ou la durée des perfusions. Dans les deux groupes, les patients avaient subi des interventions chirurgicales variées. L'étude ne spécifie pas les critères faisant en sorte qu'un patient recevait ou non de la dexmédétomidine, la décision étant à la discrétion du médecin traitant. Les auteurs concluent que la dexmédétomidine semble sécuritaire et efficace mais que son usage à long terme pour cette population mérite d'être étudié de manière prospective et contrôlée.

**Chrysostomou 2009** <sup>[59]</sup>: Étude de cohorte rétrospective réalisée auprès de 80 enfants (14 nouveau-nés). Les chirurgies à risque élevé (RACHS 5-6) étaient exclues. En moyenne, les patients ont reçu une dose de dexmédétomidine de  $0,6 \pm 0,26$  mcg/kg/heure, et ce, pendant  $25 \pm 13$  heures. Chez une majorité de patients de l'étude, des degrés adéquats de sédation et d'analgésie ont été atteints, tel que l'a démontré un état de sommeil normal jusqu'à une sédation modérée pour 94 % du temps et une absence de douleur jusqu'à une faible douleur pour 90 % du temps. Les patients ont été divisés en trois groupes : la dexmédétomidine seule, la dexmédétomidine avec autres sédatifs et analgésiques ainsi que la dexmédétomidine avec d'autres sédatifs/analgésique et une perfusion IV continue de fentanyl. Le nombre de doses de secours administrées ne différait pas entre les trois groupes. Une diminution de la TAS et de la FC a été observée après le début de la dexmédétomidine sans effet sur la fréquence respiratoire. Dans la plupart des cas, ces changements hémodynamiques n'ont pas nécessité de modification de la thérapie. Un arrêt des médicaments vasodilatateurs et de la dexmédétomidine a été nécessaire pour deux patients ayant subi une réparation de coarctation de l'aorte. La dexmédétomidine ne semblait pas modifier les paramètres respiratoires des patients intubés et extubés bien que son usage ait été associé à une légère hypercapnie ainsi qu'à une légère diminution du pH et de la PaO<sub>2</sub>. Ces altérations, même transitoires, pourraient avoir des répercussions hémodynamiques en modifiant les résistances vasculaires pulmonaires, particulièrement au sein d'une population d'enfants en période postopératoire d'une chirurgie cardiaque. La dexmédétomidine n'a pas été tenue responsable des échecs d'extubation (N = 5), et elle semblait en général bien tolérée. De plus, qu'elle soit utilisée seule ou avec d'autres sédatifs/analgésiques, elle a permis de procurer un

## ÉVALUATION SOMMAIRE Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

degré adéquat de sédation et d'analgésie. Les auteurs soulignent que, sur la base de cette étude, on doit faire un usage prudent de la dexmédétomidine. En effet, très peu de nouveau-nés ont été inclus dans l'échantillon, il n'y avait pas de groupe témoin et les chirurgies à risque élevé ont été exclues.

**Chrysostomou 2006** <sup>[53]</sup> : Étude rétrospective observationnelle réalisée auprès de 38 patients (33 patients respirant spontanément et 5 patients sous ventilation mécanique) âgés de  $8 \pm 1,1$  ans, ayant reçu de la dexmédétomidine en situation postopératoire de différents types de chirurgies cardiaques. La dexmédétomidine était utilisée en première intention pendant en moyenne 12 à 14 heures (selon le sous-groupe). Si les effets analgésiques et sédatifs étaient jugés insuffisants, des doses intermittentes d'autres sédatifs ou analgésiques étaient administrées. Pendant la perfusion, les degrés de sédation et d'analgésie désirés ont été atteints 93 % et 83 % du temps, respectivement. Au total, 49 doses intermittentes de sédatifs ou d'analgésique ont été administrées. Les agents les plus utilisés étaient la morphine, le midazolam et le fentanyl. Les enfants de moins d'un an se sont vus administrer plus de doses intermittentes comparativement aux enfants de plus d'un an, en plus de recevoir une dose moyenne de dexmédétomidine plus élevée. Au total, les auteurs ont relevé une hypotension cliniquement significative chez six patients. La TA est revenue à la normale lorsqu'on a diminué la dose chez trois patients et arrêté la perfusion chez trois autres patients. Un seul patient a fait une bradycardie sans hypotension, et l'arrêt de la perfusion de dexmédétomidine a permis le retour à la normale. Aucun effet respiratoire n'a été noté. Les auteurs concluent que la dexmédétomidine semble efficace et bien tolérée chez l'enfant respirant spontanément ou ventilé mécaniquement après une chirurgie cardiaque. Ils insistent toutefois sur le fait que le protocole de recherche de l'étude ne permet pas de tirer des conclusions claires quant à l'utilisation de la dexmédétomidine dans ce contexte. L'étude n'incluait aucun patient ayant une physiologie cardiaque univentriculaire et un très petit nombre de patients de moins d'un an.

**Tokuhira 2009** <sup>[60]</sup> : Étude rétrospective portant sur 14 patients en période postopératoire d'une chirurgie de type Fontan. Cinq patients ont reçu une sédation usuelle et neuf patients ont reçu de la dexmédétomidine. Un

des avantages que voulaient évaluer les auteurs est que la dexmédétomidine, par son effet de diminution de la libération des catécholamines, pourrait mener à la réduction de la résistance vasculaire pulmonaire et donc à une diminution du débit cardiaque. Les patients ayant subi un Fontan pourraient particulièrement bénéficier de cet effet étant donné que le sang veineux est poussé directement de l'oreillette droite dans la veine cave supérieure après cette chirurgie. Contrairement au groupe témoin, la cohorte de patients ayant reçu la dexmédétomidine n'a pas démontré d'augmentation de la PaCO<sub>2</sub> en phase postopératoire, indice d'une altération négative moins marquée sur la fonction respiratoire. Bien que les auteurs mentionnent que cet effet est cliniquement significatif parce qu'il rendrait les patients moins susceptibles d'augmenter secondairement leur résistance vasculaire pulmonaire, l'étude n'a pas permis de le démontrer statistiquement. Les patients sous dexmédétomidine ont développé davantage d'épisodes d'hypotension et de bradycardie (non démontré statistiquement). Par ailleurs, l'étude ne contient pas d'information quant à la fréquence ou à la gravité des épisodes d'hypertension pulmonaire ni aux conséquences de l'utilisation d'autres agents pouvant modifier les résistances vasculaires pulmonaires (milrinone, oxyde nitrique (NO) ou sildénafil). La faible puissance de cette étude expliquée par le nombre peu élevé de patients n'a pas permis de démontrer plusieurs des tendances observées. Les auteurs concluent que des études prospectives sont nécessaires.

### Rapport de cas – Série de cas

**Finkel 2005** <sup>[55]</sup> : Rapports de cas. Le premier patient était un garçon de six mois (5 kg), souffrant d'une atrésie pulmonaire et d'une perfusion coronarienne dépendante du ventricule droit et ayant présenté un infarctus du myocarde. Il était sous ventilation mécanique pendant huit semaines avant et quatre semaines après sa greffe cardiaque. Durant ces 12 semaines, il a reçu des perfusions continues de fentanyl et de midazolam. Le sevrage des opiacés a échoué en raison du développement d'une agitation importante et de mouvements s'apparentant à une choréoathétose. L'administration en 10 minutes de dexmédétomidine a donc été entreprise avec un bolus de 1 mcg/kg suivie d'une perfusion variant de 0,8 à 1 mcg/kg/h, ce qui a permis un sevrage total de la méthadone et du fentanyl le jour même. Les doses de benzodiazépines ont été diminuées graduellement à raison de 20 % chaque trois jours. Entre le troisième et le cinquième jour, des doses de charge supplémentaires

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

de dexmédétomidine ont été administrées en raison des signes de sevrage. La perfusion de dexmédétomidine a été diminuée jusqu'à 0,6 à 0,8 mcg/kg/h entre les jours 11 et 13, puis jusqu'à 0,2 à 0,4 mcg/kg/h jusqu'au jour 16, où elle a été arrêtée. Aucun effet hémodynamique cliniquement significatif n'a été observé.

Le deuxième cas était celui d'un garçon de sept ans (14 kg), qui a eu une greffe cardiaque dans le contexte d'un syndrome de Barth. Pendant les 15 jours précédant la greffe, le patient a été maintenu sous support extracorporel et a reçu des perfusions continues de benzodiazépines et d'opioïdes. Trois jours après la greffe, le patient était sous ventilation mécanique, agité et hypertendu malgré la méthadone, le lorazépam intermittent, le midazolam et le fentanyl administrés en continu ainsi que le nitroprussiate sodique. L'administration de dexmédétomidine a été entreprise pour faciliter le sevrage et l'extubation. La perfusion de dexmédétomidine a été maintenue de manière à conserver un score de sevrage adéquat. Au cinquième jour, le patient, toujours sous perfusion de dexmédétomidine, a démontré des signes de sevrage qui ont bien répondu à une nouvelle dose de charge et à la poursuite de la perfusion de dexmédétomidine, qui a été maintenue pendant huit jours et a ensuite été retirée en 24 h sans récurrence de signes de sevrage. La TA et la FC ont été maintenues dans des valeurs adéquates pendant le traitement.

Sasaki 2009 et Tobise 2007 <sup>[62,63]</sup> : Deux études observationnelles publiées en japonais seulement.

#### SECTION 8.3 Données économiques

L'utilisation de la dexmédétomidine, à titre d'adjuvant à d'autres sédatifs ou analgésiques au sein de la population pédiatrique en période postopératoire de chirurgies cardiaques, est rapportée dans plusieurs publications. Bien que certaines publications ont permis d'observer une diminution de l'administration des sédatifs/analgésiques, il est impossible, à la lumière des données actuelles, d'estimer quelle quantité des autres sédatifs peut être économisée. Tel que le démontre le tableau ci-dessus, la dexmédétomidine est un des médicaments les plus chers utilisés pour la sédation et l'analgésie chez l'enfant ayant subi une chirurgie cardiaque.

La variabilité des données disponibles quant au type de chirurgie cardiaque, à l'âge et au poids des patients, au protocole d'utilisation de la dexmédétomidine (moment d'introduction, utilisation d'une dose de charge, durée

de perfusion, place d'adjuvant ou de solution de remplacement dans la thérapie sédatif/analgésique) rend difficile l'estimation des coûts potentiels. À titre d'exemple, l'augmentation du coût est estimée à environ 130 \$ pour un patient pesant 3 kg et nécessitant une perfusion de 0,5 mcg/kg/h pendant 48 h, jusqu'à plus de 2000 \$ pour un patient de 50 kg, nécessitant une perfusion de 0,7 mcg/kg/h pendant une semaine.

#### Coûts d'utilisation

Médicaments	Coût (\$) <sup>1</sup>
Dexmédétomidine chlorhydrate inj. 100 mcg/mL (2 mL) PRECEDEX <sup>®</sup> (Hospira)	64,10 \$/firole
Midazolam inj. 1 mg/mL (10 mL) VERSED <sup>®</sup> (Sandoz)	2,19 \$/firole
Midazolam inj. 5 mg/mL (10 mL) VERSED <sup>®</sup> (Sandoz)	10,23 \$/firole
Morphine inj. 10 mg/mL (Sabex)	0,40 \$/firole
Fentanyl inj. 50 mcg/mL (10 mL) (Sabex)	1,40 \$/firole
Sufentanil 0,05 mg/mL (5 mL) SUFENTA <sup>®</sup> (Sandoz)	22,41\$/firole
Hydrate de chloral 100 mg/mL, solution orale Bouteille 500 mL (Pharmascience)	13,37 \$/bouteille (des dizaines de doses sont préparées à partir d'une même bouteille)
Diphenhydramine hydrochloride inj. 50 mg/mL (1 mL) BENADRYL <sup>®</sup> (Sabex)	2,98 \$/firole
Halopéridol inj. 5 mg/mL (1 mL) HALDOL <sup>®</sup> (Sandoz)	3,57 \$/firole
Kétamine inj. 10 mg/mL (20 mL) KETALAR <sup>®</sup> (Sabex)	12,79 \$/firole

1 : le prix des médicaments peut varier d'un centre à l'autre

#### SECTION 8.4 Analyse et recommandations

Plusieurs articles rapportent l'utilisation de la dexmédétomidine pour l'enfant ayant subi une chirurgie cardiaque, bien qu'aucune étude prospective, à répartition aléatoire, comparative et à l'insu n'ait été réalisée. En effet, la presque totalité des données est rapportée de manière rétrospective, ce qui entraîne des questionnements sur le plan méthodologique. Bien que



## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

les résultats publiés mentionnent une bonne efficacité pour la plupart des patients, le caractère observationnel et rétrospectif des devis utilisés complique l'évaluation de l'efficacité réelle en fonction des objectifs primaires visés (sédation, altération de la fonction respiratoire, diminution de la résistance vasculaire pulmonaire et facilité d'extubation) et de l'innocuité réelle de la dexmédétomidine. De plus, plusieurs articles ont présenté des données incomplètes sur les agents utilisés de façon concomitante et ont exclu les patients présentant un risque postopératoire élevé. La seule étude prospective demeure observationnelle, et le régime sédatif du groupe témoin à l'aide de chlorpromazine en perfusion IV continue ne correspond pas au traitement habituellement utilisé dans les CHU québécois. Plusieurs publications rapportent que la dexmédétomidine a davantage d'effets hémodynamiques que le régime usuel utilisé, ce qui est la crainte principale entretenue envers ce médicament, surtout pour les patients en période postopératoire de chirurgie cardiaque.

#### Faits à considérer :

- La dexmédétomidine est commercialisée au Canada depuis février 2010. Aucune indication pédiatrique n'est incluse dans la monographie canadienne ni américaine. Aucune étude comparative à répartition aléatoire n'a été publiée sur son utilisation pour des patients de moins de 18 ans pour cette indication. Des études sont présentement en phase de recrutement auprès de la population pédiatrique pour diverses indications (études de phase II, III et IV).
- La littérature scientifique pédiatrique disponible est constituée d'une seule étude prospective comparative à répartition aléatoire en période peropératoire, qui ne donne que des résultats biochimiques sans corrélation clinique ainsi que d'études rétrospectives concernant la période postopératoire, qui rapportent l'expérience locale de cliniciens qui ont décidé de l'utiliser en dehors des indications.
- La sédation chez l'enfant en période postopératoire de chirurgie cardiaque est souvent un défi important. L'arsenal thérapeutique actuel est peu diversifié, les agents utilisés comportent plusieurs effets indésirables, et malgré l'optimisation des doses, le degré de sédation et d'analgésie demeure parfois insuffisant, ce qui compromet l'évolution postopératoire du patient.
- La littérature ne présentant aucun essai comparatif à répartition aléatoire en rapport avec l'utilisation de la dexmédétomidine en période postopératoire de chirurgie cardiaque chez les enfants, il est

difficile de conclure sur l'effet réel du traitement, autant pour son efficacité que son innocuité.

- La dexmédétomidine est un médicament prometteur tant par son efficacité décrite pour certains patients, sa voie d'administration IV, sa courte durée d'action et sa haute sélectivité pour le système nerveux central. Par contre, elle peut causer des effets hémodynamiques indésirables importants, tels que la bradycardie et l'hypotension.
- La qualité de la littérature actuelle ne permet pas de situer clairement la place de la dexmédétomidine en phase postopératoire des chirurgies cardiaques. En effet, il est difficile de déterminer si la dexmédétomidine devrait être ajoutée aux régimes habituels ou si elle devrait les remplacer.
- La qualité de la littérature médicale actuelle ne permet pas de déterminer des critères précis pour sélectionner le type de chirurgie cardiaque qui bénéficierait de l'utilisation de la dexmédétomidine. Des données supplémentaires sont également nécessaires pour mieux définir la place de la dexmédétomidine, plus particulièrement le moment adéquat d'introduction (peropératoire et/ou postopératoire immédiate, ou en phase postopératoire plus retardée chez les patients avec extubation plus difficile).
- Des données supplémentaires sont nécessaires pour mieux évaluer l'innocuité. Pour le moment, les données permettent de supposer qu'on devrait éviter son administration aux patients ayant subi une chirurgie cardiaque comportant des risques élevés de troubles hémodynamiques ou aux patients instables hémodynamiquement.
- Certaines publications rapportent des régimes sédatif/analgésiques différents des pratiques courantes au Québec, ce qui rend difficile l'exportation des résultats à la population québécoise.

#### Recommandation :

En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

La qualité des données ne permet pas d'accorder une place de premier choix à la dexmédétomidine en phase postopératoire des chirurgies cardiaques. De plus, le risque de créer une instabilité hémodynamique chez des patients à risque demeure une inquiétude importante mentionnée dans la littérature. L'utilisation de la dexmédétomidine pour un enfant en phase postopératoire de chirurgie cardiaque devrait constituer une exception et être réservée aux cas hémodynamiquement stables et réfractaires à un régime sédatif et analgésique adapté.

### SECTION 8.5 RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE

---

◆ Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante pour cette section :

Mots clés :

*Adrenergic alpha-Agonists*

*Cardiac surgery*

*Cardiac Surgical Procedures*

*Child*

*Child, Preschool*

*Children*

*Congenital heart disease*

*Dexmedetomidine*

*Dexmedetomidine/ administration & dosage*

*Heart Defects, Congenital/surgery*

*Infants*

*Pediatrics*

*Postoperative care*

Les bases de données suivantes ont été consultées à l'aide d'OVID :

Medline

Embase

#### **Rédaction de la section**

Josianne Bibeau, pharmacienne, CHU Sainte-Justine

#### **Révision expert de la section**

Géraldine Pettersen, intensiviste pédiatrique

CHU Sainte-Justine

Élaine Pelletier, pharmacienne, coordonnatrice PGTM  
pour le CHU Sainte-Justine

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du  
PGTM le : 6 mai 2010**

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne  
rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la  
préparation de ce document.**

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

#### ANNEXE : 3

#### Sommaire des études cliniques – Utilisation de la dexmédétomidine chez l'enfant en période post opératoire de chirurgie cardiaque

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Mukhtar 2006 [57]	30	Essai clinique comparatif à répartition aléatoire	<p>Patients âgés de 1 à 6 ans admis pour une chirurgie cardiaque nécessitant une circulation extracorporelle.</p> <p>Exclusions : 1) Réopération, 2) Hypothermie profonde, 3) Faible débit cardiaque, 4) Pouls périphériques non palpables avant l'opération.</p>	<p>Induction : midazolam, fenta et pancuronium.</p> <p>Suite de l'intervention sous isoflurane pour maintenir PAM et FC entre 80 % et 120 % des valeurs de base.</p> <p>Groupe témoin : perfusion IV de NaCl 0,9 %</p> <p>Groupe traitement : Dose de charge de dexmédétomidine de 0,5 mcg/kg, puis perfusion continue de 0,5 mcg/kg/h.</p> <p>Étude des paramètres pendant toute la durée de la CEC.</p>	<p>Mesures de TA et FC effectuées de 0 à 15 minutes après le début de la perfusion, après l'incision de la peau, après la sternotomie, après la CEC. Diminution significative (<math>p &lt; 0,05</math>) de la TA et de la FC par rapport aux valeurs de base et par rapport au groupe témoin pour plusieurs mesures dans le groupe dexmédétomidine.</p> <p>Augmentation du cortisol, de l'adrénaline, de la noradrénaline sériques et de la glycémie après la sternotomie dans les 2 groupes, mais augmentation plus marquée dans le groupe témoin (<math>p &lt; 0,05</math>).</p>	<p>Pas d'effets indésirables rapportés.</p> <p>Temps de CEC court, donc patients avec procédures simples. Effet inconnu chez patients avec CEC prolongée et procédures complexes risquant plus de provoquer bradycardie et hypotension.</p> <p>Utilisation de nitroprussiate de sodium et d'atropine rapportée mais non décrite.</p> <p>Utilisation peropératoire seulement – pas d'évaluation de l'effet en phase postopératoire.</p> <p>Dexmédétomidine est ajoutée au régime usuel.</p> <p>Conséquences cliniques inconnues.</p>

Midaz : midazolam

Prop: propofol

PAM : tension artérielle

FC : fréquence cardiaque

NS : non significatif

RACCHS : Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgeries score

\* : cf annexe 7 pour définition

dexm : dexmédétomidine

PIVC : perfusion intraveineuse continue

Tas : tension artérielle systolique

FR : fréquence respiratoire

CEC : circulation extracorporelle

fenta : fentanyl

DC : dose de charge

Tad : tension artérielle diastolique

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Hosowaka 2010 <sup>[56]</sup>	141	Étude prospective observationnelle.	Enfants de 1 à 15 ans admis en période postopératoire de chirurgie cardiaque entre janvier 2006 et mai 2007.  Exclusions : 1) RACCHS>4; 2) PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <150; 3) Instabilité hémodynamique nécessitant plus de 5 mcg/kg/min de dopamine ou de dobutamine, ou une perfusion d'adrénaline; 4) Nécessité d'un support cardio-pulmonaire extracorporel (CEC).	Groupe témoin : (N=85) : Chlorpromazine IV à 0,1 mg/kg/heure et/ou midaz IV à 0,1 mg/kg/h et/ou fenta IV à 0,2 mcg/kg/h initialement.  Le médecin traitant pouvait choisir un seul ou plusieurs de ces agents et titrer les doses jusqu'au double de la dose initiale pour garder le score de Ramsay* à 4 ou 5.  Groupe traitement : (N=56) dexm: 0,4 mcg/kg/h après la sortie de circulation extracorporelle. Le médecin traitant pouvait augmenter la dose jusqu'à 0,6 mcg/kg/h pour garder le score de Ramsay* à 4 ou 5.  Dans les deux groupes, des doses de secours de différents agents pouvaient être administrées (phénobarbital, hydrate de chloral ou midaz).	Nombre de patients n'ayant pas atteint un degré de sédation adéquat similaire dans les deux groupes.  Nombre de doses de secours administrées similaire dans les deux groupes.  Fréquence cumulative de bradycardie ou d'hypotension plus élevée dans le groupe dexm (8,2 % vs 21,4 %, p=0,04).  Besoin d'un support hémodynamique ou d'arrêt de la perfusion plus élevé dans le groupe dexm (5,3 % vs 0 %, p=NS).  Incidence d'effets indésirables au niveau respiratoire plus élevé dans le groupe témoin (8,2 % vs 0 %, p=0,04). La plupart ayant nécessité un support ventilatoire à pression positive non invasive.  Incidence de mouvements involontaires plus élevée dans le groupe témoin (15,3 % vs 3,6 %, p=0,01) (expliqué en majorité par l'utilisation de chlorpromazine).  Pas de différence significative dans la durée d'administration de sédatifs entre les 2 groupes (2,8 ± 0,8 jours vs 2,7 ± 1,6 jours).	Devis observationnel donc répartition aléatoire des patients de manière ouverte. Formation du groupe contrôle effectuée avant formation du groupe dexm. Présence potentielle de biais.  Inclusion des patients à faible risque d'effets indésirables hémodynamiques seulement.  Utilisation de nitroglycérine pour contrôler la TA durant la chirurgie rapportée mais non décrite.  Protocole de traitement variable au quant aux agents de secours.  Utilisation en phase postopératoire.  Dexm remplace régime usuel.  Régime sédatif/analgésique avec chlorpromazine en perfusion intraveineuse continue rarement utilisé dans les CHU.

Midaz : midazolam

Prop: propofol

PAM : tension artérielle

FC : fréquence cardiaque

NS : non significatif

RACCHS : Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgeries score

\* : cf annexe 7 pour définition

dexm : dexmédétomidine

PIVC : perfusion intraveineuse continue

Tas : tension artérielle systolique

FR : fréquence respiratoire

CEC : circulation extracorporelle

fenta : fentanyl

DC : dose de charge

Tad : tension artérielle distolique

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Bejian 2009 [50]	54	Étude rétrospective comparative.	<p>Patients de moins de 18 ans admis à l'unité cardiorthoracique, ayant reçu de la dexm entre juillet 2007 et janvier 2008.</p> <p>Comparaison avec 20 patients de la même unité pendant la même période et n'ayant pas reçu de dexm.</p>	<p>Groupe 1 : Dexm + fenta PIVC; Dose de départ moyenne administrée : 0,4 mcg/kg/h (0,2 à 0,7 mcg/kg/h);</p> <p>Dose maximale moyenne administrée : 0,8 mcg/kg/h (0,3 à 2 mcg/kg/h);</p> <p>Aucune dose de charge;</p> <p>Ajustement selon l'échelle COMFORT*;</p> <p>Durée moyenne de 37,3 h (2 à 177 h).</p> <p>Groupe 2 : Midaz + fenta PIVC;</p> <p>Agents de secours (groupes 1+2) : midaz + morphine IV intermittente.</p>	<p>Perfusion de la dexm pendant plus de 24 h chez 40 % des patients.</p> <p>Extubation possible chez 40 patients avec poursuite de la perfusion.</p> <p>FC plus faible après PIVC de dex (p&lt;0,05). FR plus faible durant PIVC de dex (p&lt;0,05).</p> <p>Pas de modification <u>cliniquement</u> significative des paramètres hémodynamiques ou respiratoires (TA, FC, FR, saturation en oxygène lié à la perfusion de dexmédétomidine.</p> <p>Doses de perfusions continues de fenta et de midaz moindres chez les enfants ayant reçu la dexmédétomidine : 16,58 vs 47,5 mcg/kg/jour de fenta (p=0,016), 1,08 vs 0,26 mcg/kg/j de midaz (p=0,006).</p> <p>Pas de différence dans la durée de perfusion du fenta et du midaz ou dans le nombre de doses de secours administrées.</p> <p>Nombre de jours sous ventilation mécanique : 0 à 30 jours (médiane 1 jour) DEX, 0,2 à 20 jours (médiane 0,75 jour) contrôle, ΔNS.</p> <p>Durée de séjour : 1,5 à 76 jours (médiane 6,5 jours) DEX, 3 à 51 jours (médiane 7 jours) contrôle, ΔNS.</p> <p>Mortalité : 1/54 DEX, 0/20 contrôle, ΔNS.</p>	<p>Pas de cessation pour effet indésirable.</p> <p>Administration de la dexmédétomidine selon préférence du médecin en charge – algorithme décisionnel inconnu, potentiel de biais.</p> <p>Dexmédétomidine remplace midaz.</p> <p>Dexm introduit immédiatement en phase postopératoire pour la plupart des patients.</p>
Midaz : midazolam				dexm : dexmédétomidine	fenta : fentanyl	

Prop: propofol

PAM : tension artérielle

FC : fréquence cardiaque

NS : non significatif

RACCHS : Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgeries score

\* : cf annexe 7 pour définition

PIVC : perfusion intraveineuse continue

Tas : tension artérielle systolique

FR : fréquence respiratoire

CEC : circulation extracorporelle

DC : dose de charge

Tad : tension artérielle distolique

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Chrysostomou 2009 <sup>[52]</sup>	80	Étude de cohorte rétrospective	<p>Enfants de 0 à 1 an ayant subi une chirurgie cardiaque (score moyen RACH-1 =2)</p> <p>(néonats : N=14) (nourrissons N =66)</p> <p>Exclusions : 1) RACCHS-1 &gt; 4 2) Insuffisance cardiaque décompensée, 2) Arythmie ventriculaire, 3) Choc septique.</p>	<p>Groupe 1 : Dexm seule, Groupe 2 : Dexm + sédatifs/analgésiques intermittents, Groupe 3 : dexm + sédatifs/analgésiques intermittents +fenta PIVC.</p> <p>DC : 1 mcg/kg si jugé nécessaire.</p> <p>PIVC : commencée aux soins intensifs : 0,1 à 1,25 mcg/kg/h selon le jugement du médecin traitant et le degré de sédation du patient.</p> <p>Augmentation de 0,1 à 0,3 mcg/kg/h (maximum 1,5 mcg/kg/h) si degré de sédation insuffisant après 20 minutes.</p> <p>Agents de secours : fenta, morphine, midaz, lorazepam, kétamine, hydrate de chloral.</p> <p>Collecte des données tant que la perfusion de dexm était en cours, ad 48 heures.</p>	<p>Fréquence à l'état de sommeil normal ad sédation modérée : pas de différence entre les 3 groupes ( 94 % du temps).</p> <p>Nombre de doses d'agents de secours : pas de différence entre groupes 1+2 (pas de fenta PIVC) et groupe 3 (fentanyl PIVC).</p> <p>Score de douleur moyen : pas de différence entre les 3 groupes (absence de douleur ad faible douleur 90 % du temps).</p> <p>Diminution de la Tas de 89±15 mmHg à 85±11 mmHg (p=0,05).</p> <p>Diminution de la FC de 149±22 battements/min à 129±16 mmHg (p&lt;0,001).</p> <p>Pas de variation de la FR (valeurs de base et sous dex).</p> <p>Plusieurs patients extubés sous dexm dont certains avec échec (patients avec facteur de risque suspecté).</p> <p>Dose plus élevée chez les enfants de moins d'un mois : 0,69±0,25 mcg/kg/h vs 0,47±0,21 mcg/kg/h (p=0,003).</p>	<p>Le dexm a été retiré chez deux patients pour des effets indésirables sur le plan cardiorespiratoire.</p> <p>Au moins 1 épisode d'hypotension : 34 %.</p> <p>Au moins 1 épisode bradycardie : 13 %.</p> <p>Grand nombre de variables étudiées et objectifs (primaire – secondaires) mal définis.</p> <p>Nombreuses comparaisons effectuées : valeurs avec dexm comparées aux valeurs de base – comparaison entre les 3 groupes – et nouveau-nés comparés aux nourrissons.</p> <p>Protocole de traitement variable sur le plan des régimes posologiques, des agents de secours et des agents inotropes ou vasodilatateurs.</p> <p>Évaluation de l'analgésie et de la sédation à l'aide d'échelles objectives*.</p> <p>Dexmédétomidine est ajoutée au régime usuel ou remplace le régime usuel.</p> <p>Utilisation en phase postopératoire. Patients intubés ou non intubés.</p>

Midaz : midazolam

dexm : dexmédétomidine

fenta : fentanyl

Prop: propofol

PIVC : perfusion intraveineuse continue

DC : dose de charge

PAM : tension artérielle

Tas : tension artérielle systolique

Tad : tension artérielle diastolique

FC : fréquence cardiaque

FR : fréquence respiratoire

NS : non significatif

CEC : circulation extracorporelle

RACCHS : Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgeries score

\* : cf annexe 7 pour définition

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Chrysostomou 2006 <sup>[53]</sup>	38	Étude observationnelle Rétrospective.	Patients ayant subi une chirurgie cardiothoracique.  Âge moyen de 8 ans (et 7 patients de moins d'un an).	Dexm 0,2 à 0,75 mcg/kg/h (débuté dans un délai max. de 4 h).  Aucune dose de charge.  Ajustement de 0,1 à 0,2 mcg/kg/h au besoin.  Médicament de secours si sédation inadéquate 20-30 min après ajustement ou en cas de besoin d'analgésie-sédation immédiat requis.  Agents de secours : midaz, lorazépam, fenta, morphine, hydromorphone, hydrate de chloral.  Durée moyenne = 12-14 h.	Degré de sédation maintenu durant 93 % du temps de perfusion de faible à modéré (moy. : 1,3 +/- 0,6).  Intensité de la douleur de faible à modérée (moy. : 1,5 +/- 0,9) maintenue durant 83 % du temps de perfusion.  Moyenne du nombre de doses d'agent de secours/patient = 1,3 +/- 0,3 (surtout dans les 5 premières heures après le début de la perfusion).	Hypotension transitoire : 15 % (un épisode/patient) – 8 % ayant nécessité arrêt de la perfusion – 5 % sous vasodilatateurs pour hypertension rebond après la correction de coarctation aortique.  Hypertension transitoire : 5 % chez patients avec correction coarctation aortique.  Bradycardie sans hypotension chez un patient de 2 mois ayant nécessité un arrêt de perfusion.  Effets indésirables respiratoires : aucun – Extubation de tous les patients en moins de 5 h.  Dexm remplace régime usuel.  Dose initiale variable selon jugement du clinicien et degré de sédation à l'arrivée à l'unité.  Dose initiale variable selon jugement du clinicien mais sédation et analgésie évaluées par échelles objectives.  Deux échelles objectives différentes* de douleur utilisées pour expression des résultats.  Utilisation en phase postopératoire. Patient intubés (N=5) et extubés (N=33).  Utilisation de vasodilatateurs et/ou d'inotropes rapportée mais non décrite.

Midaz : midazolam

Prop: propofol

PAM : tension artérielle

FC : fréquence cardiaque

NS : non significatif

RACCHS : Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgeries score

\* : cf annexe 7 pour définition

dexm : dexmédétomidine

PIVC : perfusion intraveineuse continue

Tas : tension artérielle systolique

FR : fréquence respiratoire

CEC : circulation extracorporelle

fenta : fentanyl

DC : dose de charge

Tad : tension artérielle diastolique

## ÉVALUATION SOMMAIRE Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Tokuhira 2009 <sup>[60]</sup>	14	Étude observationnelle rétrospective comparative.	<p>Patients ayant subi chirurgie cardiaque de type Fontan.</p> <p>Âge de 13 mois à 15 ans (moy.=1,6 ans).</p>	<p>Groupe témoin (N=5) : midaz, prop, buprénorphine, pentazocine.</p> <p>Groupe traitement (N=9) : dexm 0,3 à 0,4 mcg/kg/h.</p> <p>Pas de dose de charge.</p> <p>Agent de secours : prop selon échelle de Ramsay modifiée*.</p> <p>Durée moyenne : 84 +/- 50 h.</p>	<p>Altération de la fonction respiratoire : PaCO<sub>2</sub> (&gt;42 mmHg) : groupe témoin plus élevé que groupe dex (NS).</p> <p>Score de sédation : pas de différence.</p> <p>Besoin plus élevé d'agent de secours durant intubation groupe dexm versus témoin (N=4 vs N=2) (NS).</p> <p>Besoin d'agent de secours plus élevé 24 h après exubation groupe dexm versus témoin (N=4 vs N=2) (NS).</p> <p>Temps d'intubation : pas de différence.</p>	<p>Épisodes d'hypotension : dexm plus élevé que témoin (NS).</p> <p>Nombre de patients avec diminution du rythme cardiaque (&lt; 90 battements/min) : dexm plus élevé que témoin (67 % c. 0 %) (NS).</p> <p>Dexm remplace régime usuel.</p> <p>Aléation basée sur la préférence du clinicien et non à l'insu.</p> <p>Dexm utilisée immédiatement en phase postopératoire (à l'arrêt de la CEC) ou lors de l'arrivée aux soins intensifs.</p> <p>Faible nombre de patients, donc puissance faible.</p> <p>Régime sédatif/analgésique avec buprénorphine et pentazocine rarement utilisé dans les CHU.</p>

Midaz : midazolam

Prop: propofol

PAM : tension artérielle

FC : fréquence cardiaque

NS : non significatif

RACCHS : Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgeries score

\* : cf annexe 7 pour définition

dexm : dexmédétomidine

PIVC : perfusion intraveineuse continue

Tas : tension artérielle systolique

FR : fréquence respiratoire

CEC : circulation extracorporelle

fenta : fentanyl

DC : dose de charge

Tad : tension artérielle diastolique



## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Finkel 2005 <sup>[55]</sup>	2	Rapport de cas	<p>Cas no 1 : Enfant 6 mois. Greffe cardiaque sous ventilation mécanique depuis 12 semaines et dépendant des sédatifs/opiacés depuis 3 mois.</p> <p>Cas no 2 : Enfant 7 ans. Greffe cardiaque sous ventilation mécanique jour 3 avec agitation et hypertension.</p>	<p>Cas no 1 : Dexm DC : 1 mcg/kg PIVC : 0,8-1 mcg/kg/h.</p> <p>Agent de secours : Dexm 1 mcg/kg/dose IV q 6-8 h prn si signes de sevrage (jours 3-5).</p> <p>Sevrage de dexm sur 5 j (jours 1-16) Durée = 16 j.</p> <p>Cas no 2 : Dexm DC 1 mcg/kg PIVC : 0,5-2 mcg/kg/h.</p> <p>Agent de secours Dexm 1 mcg/kg donnée une fois (jour 5).</p> <p>Durée = 8 j.</p>	<p>Cas no 1 : Ajout de dex a permis de : Retirer les opiacés au premier jour de leur introduction, Diminuer benzo de 20 % q 3 j, Avec contrôle graduel des signes de sevrage.</p> <p>Cas no 2 : Ajout de dexm a permis de : 1) Retirer les opiacés, benzodiazépines et nitroprussiate au jour 2 (sans diminution progressive), 2) Retirer le tube endotrachéal 2 j après sa mise en place.</p> <p>Diminution de la tension artérielle systolique et diastolique durant perfusion de dexm; Fréquence cardiaque non changée de façon significative.</p>	<p>Cas no 1 : Pas d'instabilité hémodynamique, Pas d'hypertension rebond.</p> <p>Dose ajustée selon sédation, telle que validée avec « Michigan sedation score »*.</p> <p>Objectif primaire : diminuer les signes de sevrage aux benzodiazépines et aux opiacés et faciliter l'extubation chez patient dépendant.</p> <p>Cas no 2 : Dose ajustée selon sédation, telle que validée avec « Michigan sedation score ».</p> <p>Objectif primaire selon les auteurs : faciliter sevrage de benzodiazépines et d'opiacés.</p> <p>Objectifs visés potentiels non mentionnés : diminuer l'hypertension et l'agitation.</p>

Midaz : midazolam

Prop: propofol

PAM : tension artérielle

FC : fréquence cardiaque

NS : non significatif

RACCHS : Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgeries score

\* : cf annexe 7 pour définition

dexm : dexmédétomidine

PIVC : perfusion intraveineuse continue

Tas : tension artérielle systolique

FR : fréquence respiratoire

CEC : circulation extracorporelle

fenta : fentanyl

DC : dose de charge

Tad : tension artérielle diastolique

### SECTION 9. UTILISATION DE LA DEXMÉDÉTOMIDINE COMME SÉDATIF ET ANALGÉSIQUE ADJUVANT CHEZ L'ENFANT SÉVÈREMENT BRÛLÉ

#### SECTION 9.1 DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Les grands brûlés présentent tous une douleur aiguë très intense, qui est souvent difficile à soulager<sup>[61-63]</sup>. Selon la gravité et l'étendue des brûlures, les patients peuvent nécessiter une sédation et une analgésie intraveineuse à hautes doses pendant plusieurs semaines. Les sédatifs en analgésiques conventionnels sont souvent insuffisants pour soulager ces patients, et le clinicien se retrouve souvent dans une situation où le patient est inconfortable malgré la polypharmacie et l'optimisation des soins de plaies. En plus de la difficulté à soulager la douleur, le clinicien se trouve confronté à un problème de tachyphylaxie<sup>[64, 65]</sup> et d'escalade des doses, exposant ainsi les patients à des effets indésirables, notamment sur le plan respiratoire, ainsi qu'à un sevrage long et difficile. Puisqu'elle possède un mécanisme d'action différent des sédatifs et des analgésiques habituels (benzodiazépines, opioïdes, kétamine) et qu'elle peut être administrée par voie intraveineuse continue, la dexmédétomidine se présente comme un adjuvant intéressant pour la sédation et l'analgésie de l'enfant grièvement brûlé.

#### SECTION 9.2 Études cliniques – Revues systématiques

La recherche de littérature a permis de découvrir deux articles ayant comme sujet l'utilisation de la dexmédétomidine chez l'enfant grièvement brûlé<sup>[66, 67]</sup>. Un seul article a été conservé, puisque le deuxième discute de l'utilisation intranasale chez les enfants ayant été brûlés depuis plus de deux ans en prémédication pour une reconstruction élective de cicatrice. L'évaluation actuelle se penche sur l'utilisation en phase aiguë par voie intraveineuse aux soins intensifs. Un seul article a été publié à ce sujet.

##### Études cliniques (annexe 1)

**Walker 2006**<sup>[67]</sup>: Étude rétrospective portant sur 65 patients grièvement brûlés ayant reçu de la dexmédétomidine en perfusion intraveineuse continue à la suite d'une sédation et d'une analgésie jugées inadéquates avec des opiacés et des benzodiazépines. Les patients recrutés représentaient une population très hétérogène : âgés en moyenne de 5 ans (de 7 mois à 17 ans), avec une surface corporelle moyenne brûlée de

36 % (3 % à 94 %) et un poids moyen de 26 kg (8 kg - 100 kg). Quarante-deux patients (65 %) étaient ventilés mécaniquement et vingt-six (40 %) ont reçu une dose de charge de dexmédétomidine avant la perfusion continue. Ces 65 patients ont reçu une dose de dexmédétomidine variant de 0,1 à 2 mcg/kg/h (moyenne de 0,5 mcg/kg/h) pendant 2 à 50 jours (moyenne de 11 jours). L'évaluation de la qualité de la sédation et de l'analgésie était effectuée par le personnel infirmier, et la perfusion était ajustée de manière à ce que l'enfant semble confortable et soit facile à éveiller. Le suivi n'était donc pas fait selon une échelle précise (Ex : score de Ramsay). La classification était simplifiée et comportait trois paliers : sédation insuffisante, sédation adéquate ou sédation profonde. Avec l'introduction de la dexmédétomidine, les patients qui présentaient une sédation insuffisante avec des opiacés et des benzodiazépines sont tous parvenus à un degré de sédation adéquat. Une augmentation de la dose ne semblait pas être requise même après son utilisation sur plusieurs jours, ce qui laissait entendre une absence de tachyphylaxie. Sur les 42 patients qui étaient intubés à l'introduction de la dexmédétomidine, 11 ont pu être extubés avec succès. La poursuite de la ventilation mécanique chez les 31 patients restants n'était pas attribuée à la dexmédétomidine, mais à leur état clinique général. Parmi les 65 patients, il y a eu deux décès et un épisode d'hypotension nécessitant une perfusion d'adrénaline. Ces observations n'ont pas été attribuées au médicament, mais bien à la gravité de l'état clinique des patients, puisque les deux patients décédés présentaient des brûlures à 47,5 % et 75 % de la surface corporelle, tandis que l'hypotension était due à une septicémie. Aucune bradycardie, hypertension ni répercussion sur le plan respiratoire n'a été rapportée. Les auteurs concluent que l'utilisation de la dexmédétomidine pour ces patients a démontré une bonne efficacité et un bon degré de tolérance.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

dexmédétomidine dans cette indication (paramètres hémodynamiques et respiratoires) semble rassurant.

### SECTION 9.3 Données économiques

#### Coûts d'utilisation

Médicaments	Coût (\$) <sup>1</sup>
Dexmédétomidine chlorhydrate inj. 100 mcg/mL (2 mL) PRECEDEX <sup>®</sup> (Hospira)	64,10 \$/fiolle
Midazolam inj. 1 mg/mL (10 mL) VERSED <sup>®</sup> (Sandoz)	2,19 \$/fiolle
Midazolam inj. 5 mg/mL (10 mL) VERSED <sup>®</sup> (Sandoz)	10,23 \$/fiolle
Morphine inj. 10 mg/mL (Sabex)	0,40 \$/fiolle
Fentanyl inj. 50 mcg/mL (1 mL) (Sabex)	1,40 \$/fiolle
Sufentanil 0,05 mg/mL (5 mL) SUFENTA <sup>®</sup> (Sandoz)	22,41 \$/fiolle
Hydrate de chloral 100 mg/mL, solution orale, bouteille 500 mL (Pharmascience)	13,37 \$/bouteille (des dizaines de doses sont préparées à partir d'une même bouteille)
Diphenhydramine hydrochloride inj. 50 mg/mL (1 mL) BENADRYL <sup>®</sup> (Sabex)	2,98 \$/fiolle
Halopéridol inj. 5 mg/mL (1 mL) HALDOL <sup>®</sup> (Sandoz)	3,57 \$/fiolle
Kétamine inj. 10 mg/mL, (20 mL) KETALAR <sup>®</sup> (Sabex)	12,79 \$/fiolle

1 : le prix des médicaments peut varier d'un centre à l'autre.

L'estimation du coût de la dexmédétomidine peut varier grandement selon le poids du patient et la durée de traitement. Pour un patient de 60 kg traité pendant 14 jours à une dose de 0,5 mcg/kg/h, le coût additionnel est évalué à environ 3300 \$.

### SECTION 9.4 Analyse et recommandations

L'étude de Walker est la seule étude qui ait été réalisée auprès d'enfants sévèrement brûlés<sup>[67]</sup>. Cette étude rétrospective démontre le potentiel sédatif de la dexmédétomidine lorsqu'elle est ajoutée au régime pharmacologique usuel de patients avec une sédation insatisfaisante. Le profil d'innocuité de la

#### Faits à considérer :

- ◆ La dexmédétomidine est commercialisée au Canada depuis février 2010. Aucune indication pédiatrique n'est incluse dans la monographie canadienne ni américaine. Aucune étude comparative à répartition aléatoire n'a été publiée concernant son utilisation pour des patients âgés de moins de 18 ans pour cette indication. Des études portant sur diverses indications sont présentement en phase de recrutement d'une population pédiatrique (études de phase II, III et IV).
- ◆ Les grands brûlés sont parmi les patients les plus difficiles à soulager et les hautes doses de sédatifs, d'analgésiques et d'anxiolytiques qui leur sont administrées peuvent les mener à une dépression respiratoire, prolongeant ainsi la période d'intubation.
- ◆ La qualité des données disponibles est faible, puisqu'on ne trouve qu'une seule étude publiée, comptant peu de patients et dont le protocole de recherche est rétrospectif.
- ◆ La dexmédétomidine représente un adjuvant intéressant pour optimiser la sédation et l'analgésie chez ces patients en raison de son mécanisme d'action différent, de ses propriétés analgésiques et puisqu'elle ne semble pas causer de dépression respiratoire ni altérer de façon significative les paramètres hémodynamiques, selon la seule étude publiée sur cette population.
- ◆ La durée d'utilisation de la dexmédétomidine dans ce contexte est plus longue que celle qui est recommandée dans la monographie. La dexmédétomidine a semblé être bien tolérée et ne pas causer de sevrage lors de son retrait s'étendant sur une période de 12 à 24 heures.

#### Recommandation :

En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

Le PGTM considère que les preuves sont insuffisantes pour faire de la dexmédétomidine un médicament de premier choix pour la sédation et l'analgésie chez les enfants sévèrement brûlés en phase aiguë aux soins intensifs. Elle peut toutefois être considérée comme un adjuvant pour les patients réfractaires, qui ne sont pas adéquatement soulagés par les sédatifs et analgésiques usuels à dose optimale.



### SECTION 9.5 Recherche de la littérature médicale

---

◆ Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante pour cette section :

Mots clés : *Dexmedetomidine*  
*Pediatric*  
*Burns*  
*Analgesia*  
*Sedation*

Les bases de données suivantes ont été consultées à l'aide d'OVID :

Medline  
Embase

#### Rédaction de la section

Josianne Bibeau, pharmacienne, CHU Sainte-Justine  
Élaine Pelletier, pharmacienne, coordonnatrice PGTM  
pour le CHU Sainte-Justine

#### Révision expert de la section

Géraldine Pettersen, intensiviste pédiatrique, CHU  
Sainte-Justine

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 6 mai 2010**

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.**

## ÉVALUATION SOMMAIRE Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

### ANNEXE : 4

#### Sommaire des études cliniques – Sédation chez l'enfant gravement brûlé

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Walker 2006 <sup>[67]</sup>	65	Étude rétrospective	Enfants admis pour brûlures entre 2001 et 2004 et ayant reçu de la dexmédétomidine.	<p>Dose de charge de 1 mcg/kg à la discrétion du médecin traitant.</p> <p>Perfusion commencée à 0,2 mcg/kg/h chez tous les patients présentant un degré de sédation inadéquat avec une combinaison d'opiacés et de benzodiazépines à dose optimisée.</p> <p>Augmentation de la dose de perfusion selon la réponse clinique.</p> <p>Cessation de la perfusion en 12 à 24 h lorsqu'il n'était plus indiqué d'administrer de sédatif au patient.</p>	<p>65 cas retenus.</p> <p>42 cas intubés (ventilés mécaniquement).</p> <p>Âge moyen de 5 ans (0,6 à 17 ans).</p> <p>26 patients ont reçu une dose de charge avant la perfusion.</p> <p>Durée moyenne de perfusion : 11 jours (2 à 50 jours).</p> <p>Dose moyenne administrée : 0,5 mcg/kg/h (0,1 à 2 mcg/kg/h).</p> <p>100 % des patients ont atteint un degré de sédation jugé cliniquement adéquat après le début de la perfusion de dexm.</p> <p>11 des 42 patients intubés ont été extubés avec succès pendant la perfusion de dexmédétomidine.</p>	<p>Pas d'hypertension rebond au moment de retirer la perfusion.</p> <p>Autres effets hémodynamiques (hypotension, fréquence cardiaque non décrits).</p> <p>La décision de ne pas extuber 31 patients pendant la perfusion n'était pas liée à la dexmédétomidine, mais à la gravité de leur état. Aucun patient n'a démontré de besoin ventilatoire augmenté à la suite de la perfusion de dexmédétomidine.</p> <p>Évaluation clinique et non basée sur des échelles objectives validées du degré de sédation par l'infirmière selon 3 paliers subjectifs :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Sédation inadéquate</li> <li>2) Sédation adéquate</li> <li>3) Sédation profonde.</li> </ol> <p>Dose optimisée non définie et difficile à définir, car grande variabilité interindividuelle.</p> <p>Utilisation chez des patients non intubés incluse dans cette étude.</p>

### SECTION 10 UTILISATION DE LA DEXMÉDÉTOMIDINE POUR LA SÉDATION AU SEIN DE LA POPULATION PÉDIATRIQUE DES SOINS INTENSIFS

#### SECTION 10.1 DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Un des objectifs des cliniciens des soins intensifs est de maintenir un degré optimal de sédation, d'anxiolyse et d'analgésie et d'assurer ainsi le confort du patient pédiatrique pendant son séjour aux soins intensifs. Les agents le plus souvent utilisés sont des benzodiazépines, comme le midazolam et le lorazépam, l'hydrate de chloral ou des agents comme le propofol. À ces agents s'ajouteront des analgésiques, comme les opiacés, au besoin. La dexmédétomidine, approuvée pour la sédation des patients adultes au Canada et aux États-Unis, intéresse les cliniciens qui traitent les patients pédiatriques.

Cette section étudie l'utilisation de la dexmédétomidine pour les enfants aux soins intensifs mais dans un contexte autre que ceux présentés dans les sections précédentes. Le PGTM a voulu évaluer si la littérature scientifique fournissait des données probantes quant à l'administration de la dexmédétomidine pour la sédation de la population pédiatrique généralement retrouvée à cette unité.

**Dexmédétomidine, posologie** : Bolus, au besoin, de 0,25-0,5 mcg/kg, puis perfusion continue 0,25-0,5 mcg/kg/h (étude Tobias et al<sup>[68]</sup>).

#### SECTION 10.2 ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

Il faut noter, à la lecture des différentes publications, que la dexmédétomidine a été utilisée à différentes fins (comme agent unique ou comme adjuvant à la sédation, pour faciliter l'extubation ou pour diminuer la consommation d'autres médicaments, comme les opiacés). L'analyse qui suit tente de départager les données probantes scientifiques de même que les avantages et inconvénients liés aux différentes utilisations qui ont été faites de ce médicament.

#### **REMPACEMENT DE L'AGENT SÉDATIF**

◆ La recherche de littérature médicale sur le sujet a permis de retracer une étude à répartition aléatoire comparative (cf. tableau en annexe).

#### Études cliniques (annexe)

**Tobias et al.** 2004 <sup>[68]</sup> : Cette étude ouverte à répartition aléatoire a comparé deux doses de dexmédétomidine (0,25 mcg/kg/h et 0,5 mcg/kg/h) au midazolam 0,1 mg/kg/h pour la sédation de

30 patients sous ventilation mécanique dans une unité de soins intensifs pédiatriques. La raison de l'admission aux soins intensifs n'est pas précisée et la méthode de randomisation n'est pas décrite. Les degrés de sédation obtenus dans les différents groupes ont été jugés équivalents selon les différentes échelles utilisées (*BIS, Ramsay score, le Pediatric intensive care unit sedation score et le Tracheal suctioning score*)\*. Le groupe recevant la dose plus élevée de dexmédétomidine a nécessité moins de morphine (différence significative par rapport au groupe midazolam). Les auteurs mentionnent que les enfants âgés de moins de 12 mois semblent moins bien répondre à la dexmédétomidine que les enfants plus âgés (score sur l'échelle Ramsay plus souvent égal à 1)\*.

#### ADJUVANT À LA SÉDATION-ANALGÉSIE - DIMINUTION / SEVRAGE DES OPIACÉS ET BENZODIAZÉPINES

#### Études observationnelles – Revues rétrospectives

**Czaja et al** 2009 <sup>[69]</sup> : Il s'agit d'une revue rétrospective portant sur 121 patients pédiatriques aux soins intensifs sous ventilation mécanique (âge médian de 36 mois). La dexmédétomidine, à une dose moyenne de 0,55 mcg/kg/h, a été utilisée surtout en association avec d'autres agents (103 patients). Les patients ont reçu la dexmédétomidine dans le but d'améliorer la sédation, pour faciliter la diminution des doses des autres agents ou pour accélérer l'extubation (en diminuant les doses des agents à longue action). Les auteurs ont noté une diminution des doses de benzodiazépine de 42 % et des doses d'opiacés de 36 % lors de l'administration de la perfusion de dexmédétomidine. Une bradycardie a été rapportée chez 12 % des patients, une hypotension chez 16 % d'entre eux. En tout, 27 % des patients ont présenté un effet indésirable nécessitant une intervention. Dans le cas de l'hypotension, on a dû diminuer la perfusion de dexmédétomidine chez 14 patients, administrer des bolus liquidiens à 8 patients et administrer des vasopresseurs à 4 patients. Concernant la bradycardie, la perfusion a été diminuée chez 14 patients, et un patient a reçu de l'atropine. Chez 10 % des patients, la perfusion a été interrompue en raison d'un effet indésirable.

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

**Carroll et al.** (2008) : <sup>[70]</sup> Ces auteurs ont réalisé une revue rétrospective des dossiers de 60 patients admis aux soins intensifs majoritairement pour une détresse ou une insuffisance respiratoire (53 % des cas) ou après une chirurgie cardiaque (19 % des cas). Lors de la revue des dossiers, les auteurs ont relevé trois indications justifiant l'utilisation de la dexmédétomidine : comme adjuvant pour améliorer la sédation jugée inadéquate avec les agents usuels, en anticipation d'une extubation pour faciliter le sevrage des autres agents sédatifs et chez les patients non intubés pour obtenir une sédation ajustable sans dépression respiratoire. La dose médiane de dexmédétomidine utilisée a été de 0,7 mcg/kg/h. La dexmédétomidine a été administrée pendant plus de 24 heures dans 49 % des cas, et on a noté une hypotension chez 9 % des patients, une hypertension chez 8 % des patients et une bradycardie chez 3 % des patients.

**Tobias** 2006 <sup>[71]</sup> : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 7 patients âgés de 3 à 24 mois, placés sous ventilation mécanique, qui ont reçu la dexmédétomidine pour maîtriser les signes de sevrage (les patients recevaient des perfusions continues de fentanyl et des doses intermittentes de midazolam). Le sevrage était objectivé par un score de Finnegan\* de 12 ou plus, ce score a diminué en dessous de 7 après l'introduction de la dexmédétomidine. L'utilisation de la dexmédétomidine a permis de sevrer les patients, et aucun effet hémodynamique ou respiratoire n'a été noté.

#### Rapport de cas :

**Hammer et al.** 2005 : La dexmédétomidine a été utilisée pendant quatre jours chez un patient sous ventilation mécanique après une chirurgie pour une reconstruction de la trachée en raison d'une sédation inadéquate sous fentanyl et midazolam (malgré l'augmentation de la vitesse des perfusions). L'ajout de la dexmédétomidine à 0,5 mcg/kg/h a permis d'obtenir le degré de sédation désiré ainsi que la coopération du patient lorsqu'elle était nécessaire et de diminuer les doses de fentanyl et de midazolam <sup>[72]</sup>.

#### POUR FACILITER L'EXTUBATION

**Siobal et al.** 2006 <sup>[77]</sup> Une étude prospective a rapporté l'utilisation de la dexmédétomidine pour faciliter le sevrage de la ventilation mécanique et l'extubation de cinq patients agités ou instables chez qui une extubation avait été tentée sans succès. Le

propofol a pu être cessé chez tous les patients 30 minutes après le début de l'administration de la dexmédétomidine. Les patients ont pu être extubés avec une dose moyenne de dexmédétomidine de 0,32 mcg/kg/h et ont reçu la perfusion pendant une moyenne de 91 minutes après l'extubation. La FC, la PAM, la saturation en oxygène, le rythme respiratoire, la PaCO<sub>2</sub> et la PaO<sub>2</sub> n'ont pas varié en périodes pré et postextubation.

**Crysostomou** 2005 <sup>[54]</sup> : Un patient de 12 ans souffrant de cardiopathie (dysfonction diastolique légère, hypertension artérielle systémique, greffe cardiaque) a été admis aux soins intensifs pour une insuffisance respiratoire secondaire à une surinfection pulmonaire et nécessitant une ventilation mécanique. Des perfusions continues de fentanyl et de midazolam ont été débutées. Au septième jour, après deux tentatives d'extubation infructueuses (laryngoscopie sans particularités), on a tenté l'administration de dexmédétomidine à 0,2 mcg/kg/h. Dans les trois heures suivantes, tous les autres agents sédatifs ou bloqueurs neuromusculaires ont été cessés. La perfusion de dexmédétomidine a été augmentée à 0,4 mcg/kg/h pour maintenir un degré de sédation approprié, et aucune dose supplémentaire d'autre sédatif n'a été nécessaire. Aucun effet hémodynamique n'a été observé. Le patient semblait confortable et pouvait être réveillé facilement durant cette période. La perfusion a été diminuée jusqu'à 0,2 mcg/kg/h, et le patient a été extubé dans l'heure suivante. Un stridor léger est survenu, mais le patient n'a pas démontré d'agitation ou de détresse respiratoire. La perfusion de dexmédétomidine a été cessée six heures plus tard.

#### Effets indésirables

Finkel et al. <sup>[73]</sup> ont rapporté un cas de bradycardie et d'hypothermie chez un patient âgé de deux jours, recevant de la dexmédétomidine. Un cas de bradycardie lié à l'utilisation concomitante de digoxine et de dexmédétomidine a été publié par Berkenbosch 2003 <sup>[51]</sup> : une patiente de cinq semaines a été admise à l'unité de soins intensifs pour une infection pulmonaire à virus respiratoire syncytial nécessitant une intubation et un support ventilatoire. La patiente avait une trisomie 21 et était traitée avec de la digoxine et du furosémide pour une insuffisance cardiaque congestive secondaire à une communication interauriculaire et à une communication interventriculaire. Dans les 13



## ÉVALUATION SOMMAIRE Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

heures suivant l'administration d'un bolus de 0,5 mcg/kg de dexmédétomidine suivi d'une perfusion de 0,44 mcg/kg/heure, la FC de la patiente a chuté de 133 battements par minute jusqu'à des valeurs entre 90 et 100 battements/minute avec des épisodes entre 40 et 50 battements/minute. L'arrêt de la perfusion de dexmédétomidine a mis fin à l'épisode en une heure.

### **SECTION 10.3 PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS**

La revue de la littérature n'a pas permis de retracer des publications de cette nature.

### **SECTION 10.4 DONNÉES ÉCONOMIQUES**

#### **Coûts d'utilisation**

Médicaments	Coût (\$) <sup>1</sup>	
Dexmédétomidine chlorhydrate inj. 100 mcg/ml (2 ml) PRECEDEX <sup>®</sup> (Hospira)	64,10 \$/fiOLE	64,10 \$/jour <sup>2</sup>
Midazolam 1 mg/ml (10 ml)	2,19 \$/fiOLE	17,52 \$/jour <sup>3</sup>

1 : le prix des médicaments peut varier d'un centre à l'autre

2 : Patient de 30 kg (bolus 0,25 mcg/kg puis 0,25 mcg/kg/h)

3 : Patient de 30 kg (0,1 mg/kg/h)

### **SECTION 10.5 ANALYSE ET RECOMMANDATIONS**

#### **Faits à considérer :**

◆ La dexmédétomidine est commercialisée au Canada depuis février 2010 et est indiquée et acceptée pour utilisation dans la population adulte. Aucune indication pédiatrique n'est incluse dans la monographie canadienne ni américaine.

◆ Une seule étude à répartition aléatoire (de faible qualité) a été trouvée.

◆ La documentation scientifique portant sur l'innocuité et la tolérabilité de la dexmédétomidine dans la population pédiatrique des soins intensifs ne donne, pour l'instant, pas suffisamment d'information aux cliniciens (population à risque, bradycardie et hypotension relativement fréquentes).

◆ Le coût du produit résulterait en une augmentation probable des coûts en médicaments.

◆ La littérature rapporte l'utilisation de la dexmédétomidine dans la population pédiatrique aux soins intensifs dans des indications diverses et des situations variées. L'utilisation de ce produit en première intention pour la sédation aux soins intensifs ne semble pas rapportée et recommandée en ce moment.

#### **Recommandation :**

En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

Le PGTM ne dispose pas des données probantes scientifiques nécessaires pour pouvoir recommander l'utilisation de la dexmédétomidine comme agent unique ou comme adjuvant lors de la sédation d'un patient pédiatrique soigné aux soins intensifs.

Par conséquent, en raison de la nature des données probantes disponibles (qualité et quantité), le PGTM ne peut statuer sur l'utilisation de la dexmédétomidine pour faciliter l'extubation, pour sevrer ou diminuer les besoins en opiacés des patients pédiatriques aux soins intensifs.

### **SECTION 10.6 RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE**

◆ Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante pour cette section :

#### **Mots clés :**

*dexmedetomidine hydrochloride, hydrochloride, dexmedetomidine; CAS 113775-47-6*

*\*Adrenergic alpha-Agonists / pd [Pharmacology]*

*\*Anesthesiology / mt [Methods]*

*\*Critical Care*

*\*Dexmedetomidine / ad [Administration & Dosage]*

*Dexmedetomidine / ae [Adverse Effects]*

*\*Hypnotics and Sedatives / ad [Administration & Dosage]*

*Hypnotics and Sedatives / ae [Adverse Effects]*

*All children, Human*

*Englis or french*

Les bases de données suivantes ont été consultées à l'aide d'OVID : Medline, Embase, Cochrane *database of systematic review*

#### **Rédaction de la section**

Céline Dupont, pharmacienne CUSM

**Révision expert de la section** Dr Teresa Valois, anesthésiste, Hôpital de Montréal pour enfants CUSM

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 6 mai 2010**

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.**



## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

#### ANNEXE : 5

#### Sommaire des études cliniques

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Tobias <i>et al.</i> 2004 [68]	30	Prospective, À répartition aléatoire, Ouverte.	Soins intensifs, Ventilation mécanique.  Midaz 36 mois ±34 mois  Dexm 0,25 44 mois ± 54 mois  Dexm 0,5 39 mois ± 44 mois	Dexm 0,25 mcg/kg/h X 21 h ± 10 h OU  Dexm 0,5 mcg/kg/h X 22 h ± 9 h OU  Midaz 0,1 mg/kg/h X 22 h ± 8 h.  Utilisation en 1 <sup>re</sup> intention comme sédatif pour diminuer la consommation des autres agents.	Intubation, puis patients sous midazolam 0,1 mg/kg/h prn, puis randomisation . Si sédation inadéquate, bolus de 0,25 mcg – 0,5 mcg de dexm ou 0,1 mg/kg midaz avant le début de la perfusion.  Dose intermittente de morph 0,08-0,1 mg/kg/h au besoin. Si utilisation de plus de 3-4 doses de morphine /8 h, augmentation des perfusions de dexm ou de midaz accompagné d'un bolus.  <b>Qualité de la sédation</b> BIS Δ NS Ramsay score* Δ NS PICU sedation score* Δ NS Tracheal suction score* Δ NS  Groupe dexm 0,5 mcg/kg/h ont nécessité moins de morph. Les patients de moins de 12 mois semblent moins bien répondre à la Dexm.	Pression artérielle systolique Δ NS Pression artérielle diastolique Δ NS Diminution FC Δ S pour les groupes Dexm Bradycardie chez un patient atteint de trisomie 21 recevant digoxine en concomitance.  Petite étude, Méthode de randomisation non décrite, Inclusion et exclusion non décrites, Statistiques peu élaborées.

BIS : *Bispectral index* (algorithme qui permet, à l'aide d'un moniteur, d'analyser l'EEG d'un patient)

Dexm : dexmédétomidine Midaz : midazolam

\* : cf annexe 7 pour définition

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

#### Rapport de cas – série de cas

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Czaja <i>et al.</i> 2009 <sup>[69]</sup>	121	Étude observationnelle rétrospective	2 mois – 21 ans Intubé aux soins intensifs	Dexm 0,15-0,7 mcg/kg/h X 20 minutes – 60 heures (comme adjuvant surtout).	Pour améliorer la sédation, Pour diminuer l'utilisation des autres agents, Pour accélérer l'extubation (en diminuant les doses des agents longue action), Diminution moyenne des doses de benzodiazépines de 42 % et d'opiacés de 36 %.	Hypotension et ou bradycardie chez 27 % des patients. Arrêt pour EI chez 10 % des patients.
Carroll <i>et al.</i> 2008 <sup>[70]</sup>	60	Série de cas rétrospective	Soins intensifs 0,1-17,2 ans Insuffisance resp. ou Chirurgie cardiaque.	Dexm Dose médiane : 0,7 mcg/kg/h (0,2-2,5 mcg/kg/h) X 23 heures (3-451 heures).	53 % : Adjuvant pour sédation inadéquate, 41 % : pour faire le sevrage des autres agents lors de l'extubation.  Diminution significative des besoins en fentanyl.	Hypotension 9 % Hypertension 8 % Bradycardie 3 %
Tobias <i>et al.</i> 2006 <sup>[71]</sup>	7	Rétrospective	3-24 mois, Sous ventilation mécanique.	Dexm 0,5 mcgkg/h,  Utilisation pour traiter symptômes de retrait aux opiacés et benzodiazépines.	Sous fentanyl et midaz., Dexm a maîtrisé les signes et symptômes de retrait.	Pas d'effets indésirables hémodynamiques ou respiratoires.

Dexm : dexmédétomidine Midaz :midazolam

### SECTION 11. UTILISATION DE LA DEXMÉDÉTOMIDINE LORS DE LA SÉDATION DE LA POPULATION ADULTE DES SOINS INTENSIFS

#### SECTION 11.1 DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

L'obtention d'une sédation et d'une analgésie adéquates demeure un défi pour les cliniciens des soins intensifs. De plus, l'agitation et le délirium viennent souvent compliquer le traitement des patients. Comme la dexmédétomidine possède un mécanisme d'action qui n'inclut pas le système GABA, cette molécule pourrait intéresser les cliniciens. Les agents sédatifs les plus souvent utilisés aux soins intensifs sont des benzodiazépines, comme le midazolam et le lorazépam, ou des agents, comme le propofol<sup>[74]</sup>. À ces agents s'ajoutent souvent des opiacés et l'halopéridol.

#### **Dexmédétomidine**

**Dose adulte**<sup>[3]</sup> : intraveineux : bolus initial jusqu'à 1 mcg/kg en 10 à 20 minutes, suivi d'une perfusion de 0,2-0,7 mcg/kg/h (à ajuster selon le niveau de sédation désiré; une titration à au moins 30 minutes d'intervalle réduirait le risque d'hypotension)<sup>[71]</sup>. Dans les cas où la dexmédétomidine remplace un autre agent sédatif, l'administration du bolus pourrait ne pas être nécessaire. La durée de la perfusion ne doit pas excéder 24 heures selon la monographie.

Les paramètres pharmacocinétiques des patients recevant la dexmédétomidine aux soins intensifs chirurgicaux ont été étudiés et sont similaires à ceux rapportés dans les autres populations de patients<sup>[75]</sup>.

Une étude portant sur 20 patients en soins intensifs a évalué l'administration de la dexmédétomidine (en perfusion sans administration de bolus) sur une longue période<sup>[76]</sup>. La dexmédétomidine administrée pendant une durée médiane de 71,5 h (35-168) a causé de l'hypotension et de la bradycardie mais pas d'effet cardiovasculaire rebond lors de son interruption brusque. Afin de monitorer adéquatement le patient et d'individualiser sa thérapie, plusieurs auteurs recommandent l'adoption de protocoles de sédation et l'utilisation d'une échelle validée lors de l'évaluation de la sédation, la surveillance étroite des effets indésirables et un monitoring de la survenue du délirium.

#### SECTION 11.2 ÉTUDES CLINIQUES

Il faut noter, à la lecture des différentes publications, que la dexmédétomidine a été utilisée à différentes fins et dans diverses situations (comme agent de première intention ou de deuxième intention, pour évaluer la fréquence du délirium ou l'efficacité de la sédation). L'analyse qui suit tente de départager les données probantes scientifiques de même que les avantages et

inconvenients liés aux différentes utilisations qui ont été faites de ce médicament.

♦ La recherche de littérature médicale à ce sujet a permis de trouver plusieurs études cliniques (cf. tableau en annexe).

**Études cliniques** (annexe 1)

#### **DÉLIRIUM**

**Reade et al.** (2009)<sup>[77]</sup> : Il s'agit d'une petite étude pilote à répartition aléatoire et ouverte portant sur 20 patients, qui a comparé la dexmédétomidine et l'halopéridol administrés à des patients chez qui l'extubation n'était pas possible en raison de la présence de délirium. La dexmédétomidine a permis d'extuber les patients plus rapidement comparativement aux patients recevant l'halopéridol et a diminué la durée du séjour aux soins intensifs. La quantité de propofol nécessaire aux patients qui en ont nécessité a aussi été réduite dans le groupe recevant la dexmédétomidine.

**Maldonado et al.** (2009)<sup>[78]</sup> : Les auteurs ont évalué l'incidence de délirium chez 118 patients ayant subi une chirurgie cardiaque. Il s'agit d'une étude ouverte à répartition aléatoire pour laquelle un neuropsychiatre évaluait la présence ou non de délirium. Les patients recevaient, durant la période postopératoire, de la dexmédétomidine, du propofol ou du midazolam (de l'halopéridol ou du lorazépam pouvaient être administrés au besoin). On a diagnostiqué un délirium chez 10 % de la population ayant reçu la dexmédétomidine, chez 44 % des patients ayant reçu le propofol et chez 44 % des patients ayant reçu le midazolam (différence statistiquement significative). Il n'y avait cependant pas de différence quant à la quantité d'halopéridol ou de lorazépam utilisée dans les trois groupes. De plus, aucune différence quant à la durée du séjour aux soins intensifs, à la durée du séjour au centre hospitalier et à la durée de l'intubation n'a été notée.

**Shehabi et al. (étude DEXCOM)** (2009)<sup>[79]</sup> : Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire et à double insu, qui compare la survenue de délirium chez 306 patients recevant de la dexmédétomidine ou de la morphine. Des niveaux de sédation comparables ont été obtenus dans les deux groupes, et le pourcentage de patients diagnostiqués comme souffrant de délirium a également été similaire. Les patients ayant reçu la dexmédétomidine en ont cependant souffert moins

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

longtemps et avaient plus de chance d'être extubés plus rapidement.

**Pandharipande *et al.* (étude MENDS) (2007) <sup>[80]</sup> :** Cette étude a comparé la perfusion de dexmédétomidine (jusqu'à 1,5 mcg/kg/h) à la perfusion de lorazépam (jusqu'à 10 mg/h) auprès de 106 patients admis aux soins intensifs (chirurgicaux et médicaux) qui nécessitaient une ventilation mécanique pendant plus de 24 heures. Le protocole permettait d'utiliser la dexmédétomidine sur une durée s'étendant jusqu'à 120 heures. L'issue primaire était un composite du nombre de jours sans coma et sans delirium. L'administration de dexmédétomidine a résulté en un nombre statistiquement plus élevé de jours sans coma et sans délirium. La durée du séjour aux soins intensifs, la mortalité à 28 jours et le nombre de jours sans ventilation n'étaient cependant pas significativement différents entre les deux groupes. On a noté plus de bradycardie et un besoin plus grand en analgésie (fentanyl) pour le groupe dexmédétomidine.

#### Études cliniques non comparatives

Shehabi *et al.* ont publié en 2010 une étude de cohorte prospective ouverte qui a évalué l'utilisation de la dexmédétomidine chez des patients ayant développé de l'agitation et/ou un délirium lors du sevrage des agents sédatifs ou des opiacés, ce qui empêchait l'extubation<sup>[81]</sup>. La dose de départ de dexmédétomidine était de 0,4 mcg/kg/h pendant deux heures, les autres agents sédatifs voyaient leur dose diminuée et étaient titrés pour obtenir un score au MASS\* de 2-4. Sur les 30 essais d'extubation (sur 28 patients) 73 % ont réussi après une moyenne de 70 heures de perfusion de dexmédétomidine. Les auteurs rapportent peu d'effets indésirables : deux épisodes d'instabilité hémodynamique (un nécessitant une augmentation de la noradrénaline et de la dobutamine), une augmentation des enzymes hépatiques et une extubation accidentelle.

#### Série de cas

Des publications rapportent l'utilisation de la dexmédétomidine pour des patients dont l'extubation était problématique ou qui nécessitaient une sédation en raison d'une grande agitation<sup>[82]</sup>. Des chercheurs ont utilisé la dexmédétomidine pour cinq patients placés aux soins intensifs, dont les tentatives d'extubation avaient été infructueuses (en raison d'agitation, d'hypertension, de tachycardie ou de tachypnée)<sup>[83]</sup>. La dexmédétomidine a permis l'extubation de tous les patients, un seul a nécessité une réintubation. L'extubation d'un patient connu pour abuser de multiples substances et souffrant de syndrome de détresse respiratoire aiguë et de pneumonie a été également facilitée par la dexmédétomidine<sup>[82]</sup>.

#### SÉDATION

**Riker *et al.* (étude SEDCOM) (2009)<sup>[84]</sup> :** Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, à double insu et comparative, qui a comparé l'utilisation de la dexmédétomidine (0,2-1,4 mcg/kg/h) au midazolam (0,02-0,1 mg/kg/h) auprès de 375 patients admis aux soins intensifs et nécessitant une ventilation mécanique pendant plus de 24 heures. Les auteurs n'ont pas observé de différence entre les deux médicaments quant au résultat primaire, qui portait sur le pourcentage du temps pendant lequel le patient se retrouvait dans un degré de sédation situé entre -2 et +1 sur l'échelle RASS. Les patients ayant reçu la dexmédétomidine se sont vus cependant administrer plus souvent des doses supplémentaires de midazolam pour arriver au niveau de sédation désiré. La durée totale d'administration de la dexmédétomidine a été plus courte ( $p = 0,01$ ), principalement en raison d'une extubation plus rapide. Les auteurs ne signalent pas de différence significative entre les deux médicaments par contre pour la durée du séjour aux soins intensifs. On a observé plus de bradycardie en présence de dexmédétomidine mais moins de tachycardie et d'hypertension. Il faut noter la prévalence de délirium dans cette population au début de l'étude (60,3 % du groupe dexmédétomidine et 59,3 % des patients du groupe midazolam étaient considérés comme souffrant de délirium) et une diminution significative du délirium et de sa durée chez les patients du groupe dexmédétomidine en cours d'étude.

**Ruokonen *et al.* (2009) <sup>[85]</sup> ont réalisé une étude pilote à répartition aléatoire à double insu pour prouver la non-infériorité de la dexmédétomidine comparativement au propofol ou au midazolam quant au degré de sédation obtenu (mesuré à l'aide du RASS\*). La non-infériorité n'a pu être prouvée (manque de puissance), et les auteurs mentionnent que la dexmédétomidine ne semble pas avoir eu d'effet sur la durée du séjour aux soins intensifs.**

**Martin *et al.* (2003) <sup>[86]</sup> :** Des chercheurs ont comparé la dexmédétomidine à un placebo auprès de 401 patients chirurgicaux quant à leur besoin en propofol pour maintenir un niveau de sédation  $\geq 3$  sur l'échelle de Ramsay. Les patients du groupe dexmédétomidine ont nécessité moins de propofol et de morphine pendant la ventilation mécanique. On note cependant quelques biais dans cette étude : l'analyse des résultats par centre démontre une certaine hétérogénéité, la méthode d'aléation n'est pas clairement décrite, et l'échelle d'évaluation de certains issus secondaires n'est pas validée.

## ÉVALUATION SOMMAIRE Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

**Herr et al.** (2003) <sup>[87]</sup> : Deux cent quatre-vingt-quinze (295) patients ayant subi un pontage aorto-coronarien ont reçu de la dexmédétomidine ou du propofol pendant la ventilation mécanique (pour maintenir un RSS  $\geq 3$ ) et après l'extubation. Il faut noter que le protocole d'administration du propofol variait selon le centre participant. Les niveaux de sédation obtenus dans les deux groupes étaient équivalents, mais 11 % des patients du groupe dexmédétomidine ont nécessité l'addition de propofol pour obtenir la sédation désirée. Les besoins en morphine des patients du groupe dexmédétomidine ont été significativement plus bas que ceux du groupe propofol. On a observé un nombre supérieur d'épisodes d'hypertension dans le groupe dexmédétomidine et de tachycardies ventriculaires, dans le groupe propofol. L'incidence d'hypotension était similaire dans les deux groupes.

**Venn et al.** (2001) <sup>[88]</sup> : ont réalisé une étude à répartition aléatoire ouverte pour comparer le propofol et la dexmédétomidine. Ils ont obtenu des degrés de sédation comparables dans les deux groupes comprenant au total 20 patients ayant subi une chirurgie abdominale complexe. Les patients du groupe dexmédétomidine ont nécessité moins d'analgésique.

**Venn et al.** (1999) <sup>[89]</sup> : Une étude multicentrique a comparé la dexmédétomidine à un placebo auprès de 119 patients des soins intensifs, ayant subi une chirurgie et nécessitant une ventilation et une sédation. Le niveau de sédation atteint a été comparable dans les deux groupes, mais les patients recevant la dexmédétomidine ont nécessité moins de midazolam et de morphine.

### Études cliniques non comparatives

**Arpino et al.** (2008) <sup>[94]</sup> rapportent les résultats d'une étude portant sur 20 patients chez qui une tentative d'extubation avait échoué et à qui on a administré la dexmédétomidine (bolus 1 mcg/kg, puis perfusion 0,2-0,7 mcg/kg/h). L'extubation a réussi chez 65 % des patients. Les chercheurs ont observé une diminution des besoins en analgésique et autres sédatifs, peu de changement dans la pression artérielle moyenne, et ils ont noté de la bradycardie qui n'a pas nécessité d'intervention.

Des chercheurs (**Ickeringhill et al.** 2004) <sup>[90]</sup> ont analysé la réponse à la dexmédétomidine comme seul agent sédatif de patients ayant subi une chirurgie cardiaque (n = 33), des traumatismes multiples (n = 8) ou une chirurgie majeure complexe (n = 9). La dexmédétomidine était initiée à une vitesse de perfusion de 0,2-0,4 mcg/kg/h (sans bolus). Les auteurs concluent

que les avantages de la dexmédétomidine sont plus prononcés chez les patients ayant subi une chirurgie cardiaque (plus faible administration de sédatifs de secours et d'analgésiques) et que l'absence de bolus évite les effets indésirables hémodynamiques.

**Venn et al.** (2003) <sup>[91]</sup> ont évalué l'efficacité de la dexmédétomidine dans une étude de phase II chez des patients placés aux soins intensifs médicaux. L'augmentation de la vitesse de perfusion de la dexmédétomidine a permis de diminuer les besoins en propofol. Aucun effet rebond n'a été observé.

**Corbett et al.** (2005) <sup>[92]</sup> : Étude portant sur 89 patients ayant subi un pontage aortocoronarien, qui ont reçu de la dexmédétomidine ou du propofol pendant la ventilation mécanique. La perception du patient quant à son séjour aux soins intensifs constituait le résultat primaire évalué. L'utilisation de la dexmédétomidine ne semble pas avoir modifié la perception des patients quant à leur séjour aux soins intensifs (douleur, confort, etc.).

### Revue rétrospective

Les effets de la dexmédétomidine sur le système respiratoire ont été revus en rétrospective <sup>[93]</sup> chez 33 patients ayant subi une chirurgie qui ont participé à une étude comparative à répartition aléatoire <sup>[89]</sup>. Les auteurs mentionnent que la dexmédétomidine semble ne pas causer d'effets adverses importants sur le rythme respiratoire et les échanges gazeux lorsqu'elle est utilisée pour des patients ayant nécessité une chirurgie et placés aux soins intensifs, respirant de façon spontanée.

### Innocuité

**Venn et al.** (2001) <sup>[94]</sup> : Dans une cohorte de patients ayant subi une chirurgie qui nécessitait une sédation durant leur séjour aux soins intensifs, des chercheurs ont évalué les effets de la dexmédétomidine sur la fonction surrénalienne, cardiovasculaire et endocrinienne des patients ainsi que leur réponse inflammatoire. Les auteurs concluent que la dexmédétomidine n'inhibe pas la stéroïdogénèse surrénalienne.

Une revue rétrospective de l'utilisation de la dexmédétomidine traitant 136 patients admis aux soins intensifs de différents centres a été réalisée <sup>[95]</sup>. Une hypotension a été notée chez 22,7 % des patients : 32,1 % ont nécessité une réduction de la dose, 21,4 % ont dû interrompre la prise de dexmédétomidine, laquelle a été remplacée par l'administration de vasopresseurs chez 7,1 % d'entre eux. Une bradycardie a été rapportée chez 4,4 % des patients.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

### SECTION 11.3 PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

La recherche de littérature n'a pas permis de trouver de documents sur le sujet.

### SECTION 11.4 DONNÉES ÉCONOMIQUES

#### Coûts d'utilisation

Médicaments	Coût (\$) <sup>1,2</sup>
Dexmédétomidine chlorhydrate inj. 100 mcg/ml (2ml) PRECEDEX <sup>R</sup>	64,10 \$/fiolle 330,00\$/jour <sup>3</sup>
Midazolam 5 mg/ml (10ml)	10,23 \$/fiolle 40,92\$/jour <sup>4</sup>
Propofol 10 mg/ml (20ml)	1,75 \$/fiolle 45,50\$/jour <sup>5</sup>

1 : le prix des médicaments peut varier d'un centre à l'autre.

2 : coût pour un patient de 70 kg

3 : recevant 0,5 mcg/kg/h X 24 h (aucun bolus administré)

4 : recevant 0,1 mg/kg/h X 24 h

5 : recevant 50 mcg/kg/min X 24 h

### SECTION 11.5 ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

On estime que l'incidence d'agitation importante se situerait entre 16 et 29 % dans cette population<sup>[96]</sup>. La possibilité de diminuer l'incidence, la durée et la gravité de l'agitation et du délirium des patients traités aux soins intensifs retient donc l'attention des cliniciens. La dexmédétomidine utilisée aux soins intensifs a été évaluée dans plusieurs études cliniques. Les chercheurs ont tenté d'évaluer son efficacité sur plusieurs plans : en tant que sédatif ou pour diminuer l'incidence et la durée du délirium tout en vérifiant certains avantages potentiels, tels que ses propriétés permettant de diminuer la consommation d'opiacés et d'extuber les patients plus rapidement. Le médicament a été comparé au propofol, au midazolam, au lorazépam ainsi qu'à un placebo, et ce, en tant qu'agent de première intention ou de deuxième intention. La population évaluée dans les études cliniques provenait de soins intensifs médicaux et chirurgicaux (plusieurs patients avaient subi une chirurgie cardiaque). La majorité des publications a démontré que la dexmédétomidine est un agent sédatif relativement efficace. Dans plusieurs études, l'utilisation de la dexmédétomidine a permis de diminuer les besoins des patients en opiacés ou autres sédatifs. De plus, les effets indésirables causés par la dexmédétomidine peuvent être maîtrisés par les mesures usuelles.

#### Faits à considérer :

◆ La durée maximale de perfusion de la dexmédétomidine approuvée est de 24 heures. Plusieurs études ont rapporté par contre l'utilisation de la

dexmédétomidine pendant plusieurs jours sans symptômes de sevrage à l'arrêt.

◆ Les études n'ont pas démontré d'avantages portant sur la durée du séjour aux soins intensifs ou la mortalité.

◆ Le document du PGTM ne prend pas en considération, pour le moment, l'utilisation de la dexmédétomidine pour la sédation procédurale.

◆ L'administration de la dexmédétomidine implique une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en raison de l'hypotension et de la bradycardie rapportées dans les études.

◆ L'administration de dexmédétomidine semble diminuer l'incidence et la durée du délirium et faciliterait l'extubation des patients séjournant aux soins intensifs.

◆ La dexmédétomidine semble diminuer les besoins en analgésique opiacés de certains patients.

◆ Le coût d'acquisition de la dexmédétomidine est plus important que celui des agents actuellement utilisés dans les soins intensifs des centres hospitaliers.

#### Recommandation :

En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

La dexmédétomidine pourrait être utilisée pour les patients admis aux soins intensifs, intubés et placés sous ventilation mécanique, pour lesquels l'extubation est problématique en raison de la présence de délirium, et ce, malgré l'utilisation des agents sédatifs habituels à dose optimale, ou pour les patients présentant tous les critères permettant l'extubation, mais qui reçoivent des doses de sédatifs compromettant leur autonomie respiratoire (dans le but d'accélérer la diminution de ces autres sédatifs).

La dexmédétomidine pourrait également être utilisée pour la sédation des patients intubés et placés sous ventilation mécanique, agités ou nécessitant des doses élevées de narcotiques compromettant l'extubation. Le comité scientifique du PGTM rappelle que, selon la monographie du produit, la durée de la perfusion de la dexmédétomidine ne peut dépasser 24 heures.

### **SECTION 11.6 RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE**

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante pour cette section :

Mots clés :

*dexmedetomidine hydrochloride, hydrochloride,*

*dexmedetomidine; CAS 113775-47-6*

*Adrenergic alpha-Agonists / pd [Pharmacology]*

*Anesthesiology / mt [Methods]*

*Critical Care, Intensive Care Units , Respiration, Artificial*

*Critical Illness*

Les bases de données suivantes ont été consultées à l'aide d'OVID :

Medline

Embase

*Cochrane database of systematic review*

**Rédaction de la section :** Céline Dupont,  
pharmacienne CUSM

**Révision expert de la section :** Dr Maxime Côté,  
anesthésiste, CHUQ

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du  
PGTM le :** 6 mai 2010

Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

### ANNEXE 6: SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

DÉLIRIUM						
Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Reade et al 2009 [77]	20	Randomisé Contrôlé Ouverte	Soins int méd. Et chirurgicaux Extubation impossible en raison de délirium	Dexm 0,2-0,7 mcg/kg/h ± bolus 1mcg/kg OU Halo 0,5-2 mg/h ± bolus 2,5mg Durée: selon jugement du médecin Dexm utilisée en 2 <sup>ème</sup> intention	RASS* visé = 0 <u>Temps jusqu'à extubation</u> Dexm 19,9 heures [7,3-24] Halo 42,5 heures [23,2-117,8] p=0,016  Durée du séjour aux S Int. Dexm 1,5 jours [1-3] Halo 6,5 jours [4-9] p=0,004	Petite étude, groupes mal équilibrés Patients beaucoup plus âgés dans le groupe halo Plus de patients chirurgicaux dans groupe Dexm, + de pneumonie dans groupe halo
Maldonado et al 2009 [78]	118	Randomisé Contrôlé Ouverte bloc	Patient avec chirurgie cardiaque élective intubé	Dexm bolus 0,4mcg/kg perfusion 0,2-0,7mcg/kg/h  Ou Prop 25-50 mcg/kg/min  Ou Midaz 0,5-2 mg/h  Au besoin: fentanyl 25-50 mcg q1h Pour RSS =3 avant extubation Et RSS=2 après extubation Utilisé en 1 <sup>ère</sup> intention Durée : Max 24 heures	Délirium évalué par un neuropsychiatre avec DSM-IV-TR Sevrage du propofol et du midazolam avant extubation, sevrage de la dexmédétomidine post-extubation. Si délirium : Halopéridol ≤5mg q2-4h, après le premier 24 heures : halopéridol ≤2mg q6hres, lorazépam ≤1mg q 6hres prn  Analyse de la population ITT: <u>Issue primaire proportion de délirium</u> : Dexm 10 % Prop 44 % p<0,001 Midaz 44 % p=0,002  <u>Durée moyenne du délirium</u> Δ NS  Moins d'utilisation de fentanyl dans le groupe Dexm : Δ S avec midazolam mais Δ NS avec propofol  Durée de séjour aux SInt, durée de séjour à l'hôpital, durée de l'intubation Δ NS Utilisation de lorazépam, d'halopéridol Δ NS	Qualité de la randomisation incertaine Biais de sélection  Après le premier 24 heures, ketorolac, hydrocodone et oxydocone pouvaient être administrés prn



## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
DEXCOM Shehabi et al 2009 [79]	306	Randomisé Bloc de 10 Double aveugle contrôlé	Patient avec chirurgie cardiaque ≥ 60 ans Intubé Ventilé Aux Sint.	Dexm 0,1-0,7 mcg/kg/h Ou Morph 10-70 mcg/kg/h X 48 hres max Sans bolus  Dans les 2 groupes : propofol prn pour MASS 2-4 Dans le groupe Dexm : Morphine pour analgésie Utilisé en 1 <sup>ère</sup> intention Durée: jusqu'à enlèvement des drains, départ des S.Int. ou jusqu'à 48hres de ventilation mécanique puis à la discrétion du médecin Dexm : moy. 18hres (15-20) Morph : 17hres (15-20)	Analyse sur 299 patients Issue primaire : <u>% patient avec delirium</u> dans les premiers 5 jours (évalué avec CAM-ICU*) Dexm 8,6 % Morph 15 % (RR= 0,571 [IC95 0,256-1,099] p=0,088) Δ NS (MASS* : similaire dans les 2 groupes)  <u>Durée du délirium</u> Dexm 2 jours [1-7] p=0,0317 Morph 5 jours [2-12]  <u>Temps jusqu'à l'extubation</u> Dexm 14 h [10-18,5] p=0,036 Morph 15 h [10-22]  Mortalité Δ NS Durée du séjour hospitalier Δ NS Durée du séjour aux SI Δ NS	Groupe Dexm : Morph prn Le double aveugle semble compromis dans cette étude  Plus de bradycardie, d'hypotension systolique dans le groupe dexm.

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
MENDS Pandharipande 2007 <sup>[80]</sup>	106	Randomisé Double aveugle Stratifié Contrôlé	SI médicaux et chirurgicaux Patient nécessitant ventilation pour > 24 heures	Dexm 0,15mcg/kg/h (ad 1,5mcg/kg/h) OU Loraz 1 mg/h (ad 10mg/h)  Fentanyl si besoin Prop si besoin  Dexmédétomidine utilisée en 1 <sup>ère</sup> intention  X 120 heures max (Dexm médiane : 5 jours (2-6))	Augmentation de la vitesse de perfusion pour obtenir le niveau RASS* <u>ciblé par le clinicien</u> Issu primaire : Nombre de jour sans delirium – sans coma (jours 1-12) Médiane Dexm 7 jours (1-10) Loraz 3 jours (1-6) p <0,01 Nombre de jours avec délirium ΔNS Nombre de jours avec coma ΔS (en faveur de la dexm) Nombre de jours aux S Int : ΔNS Mortalité 28 jours : ΔNS Nombre de jours sans ventilation : ΔNS	Besoin en fentanyl (dose médiane) Dexm : 575 mcg/jour Loraz : 150 mcg/jour p=0,006  Propofol administré à 7 patients du groupe Dexm et 4 patients du groupe lorazépam Pas de différence dans l'administration d'antipsychotique Bradycardie Dexm 9 % Loraz 2 % p= 0,03

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

SÉDATION						
Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
SEDCOM Riker et al 2009 <sup>[84]</sup>	375	<b>Phase 4</b> Multicentre Prospective Rand 2 :1 Contrôlée Double aveugle	Patients SI chirurg (14%) ou med (86%)  Environ 75 % en sepsis sévère Ventilé >24hres Âge moy 62 ans  Exclusion : trauma, grand brûlé, grossesse, analgésie épidurale ou rachidienne, anesthésie générale dans les 24 hres précédentes, AVC, convulsions non contrôlées, angine instable, IM aigu, bloc cardiaque, dialysé.	Dexm 0,2- 1,4mcg/kg/hre (N=244) débuté à 0,8mcg/kg/hre OU Midaz 0,02-0,1 mg/kg/hre (N=122) débuté à 0,06mg/kg/hre  À titrer pour RASS -2 à +1 Bolus optionnel ad 1mcg/kg dexm ou 0,05mg/kg midaz  Pour les 2 groupes : <u>Midazolam</u> 0,01-0,05 mg/kg q10-15min (max 4mg/8hre) si sédation inadéquate avec médicament à l'étude Bolus de <u>Fentanyl</u> q 15min au besoin (0,5-1 mcg/kg) <u>Halopéridol</u> si agitation ou delirium Dexmédétomidine utilisée en 1 <sup>ere</sup> intention Durée : Dexm : médiane 3,5jours (2,0-5,2)	Dexm dose moyenne 0,83 mcg/kg/hre bolus optionnel pour 8,2 % des patients Midaz dose moyenne 0,056 mg/kg/hre bolus optionnel pour 7,4% des patients <b>Issu primaire :</b> % temps dans le RASS* visé (RASS évalué q 4 hres) Dexm 77,3% Midaz 75,1% Δ NS <b>Issus secondaires :</b> <u>Prévalence délirium</u> Dexm 54% Midaz 76,6% p < 0,001 <u>Nombre de jours sans délirium</u> Dexm 2,5 jours Midaz 1,7 jours p=0,002 <u>Temps moyen jusqu'à l'extubation</u> Dexm 3,7 jours [IC 95 ; 3,1 – 4] Midaz 5,6 jours [IC 95 ; 4,6– 5,9] p=0,01 <b>Durée du traitement (médiane)</b> Dexm <b>3,5 jours</b> Midaz <b>4,1 jours (p=0,01)</b> <u>Durée du séjour aux soins int.</u> : Δ NS <u>Mortalité à 30 jours</u> : Δ NS <b>Co-médication</b> <u>Fentanyl</u> : nombre de patient et dose totale médiane Δ NS <u>Halopéridol</u> % de patients : Dexm 12,3% Midaz 14,8 % <u>Midazolam au besoin</u> (dose médiane similaire entre les groupes) % de patients : 1 <sup>er</sup> 24 heures Dexm 43 % ,Midaz 30 % p=0,02 Durée de l'étude Dexm 63 %, Midaz 49 % p=0,02 <b>Analyse de la population ayant reçu les médicaments à l'étude pour + de 24 heures (N=297)</b> % temps dans le RASS visé : Δ NS Diminution de 24 % du delirium avec Dexm, Temps moyen jusqu'à l'extubation + court, Durée séjour aux SInt. similaire	Description de la qualité de l'aveugle incertain <b>+ d'effets indésirables</b> dans le groupe Dexm (40,6% vs 28,7 % pour midaz. p=0,03) <u>Bradycardie</u> Dexm 42,2 % Midaz 18,9 % p < 0,001 Nécessitant une intervention Dexm 4,9 % Midaz 0,8 % p=0,07 Utilisation d'inotrope et de vasopresseur non rapportée <u>Tachycardie</u> Dexm 25,4 % Midaz 44,3 % p < 0,001 <u>Hypertension</u> Dexm 18,9 % Midaz 29,5 % p=0,02  Dexm : hyperglycémie Midaz : infections  Utilisation de corticostéroïdes et d'insuline similaire. Incidence d'insuffisance surrénalienne similaire. Pas d'hypertension ou de tachycardie rebond.  <u>Syndrome de retrait</u> : Dexm 4,9% Midaz 8,2 % (p=0,25)

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Ruokonen et al 2009 <sup>[85]</sup>	85	Non inf. Multicentre Double aveugle Randomisée Contrôlée	SI médicaux et chirurgicaux Besoin en séd de + de 24 hres Ventilé  Sédation initiale avec Midaz ou Prop	Dexm ad 1,4 mcg/kg/hre Ou Propofol ad 4,0 mg/kg/hre Ou Midaz bolus de 1-2 mg (1-4 bolus/hre) si besoin infusion 0,2mg/kg/hre Ou Midaz infusion continue ad 0,2mg/kg/hre Dexm utilisée en 2 <sup>ème</sup> intention Durée médiane : Dexm 40 hres (3-198)	<b>Issu primaire</b> Niveau de sédation RASS* (évalué q 2 hres) Non inf non prouvée pcq puissance insuffisante  <u>Durée médiane de ventilation mécanique</u> : Dexm (n=41) 77,2 hres (17,5-338,8) Prop / Midaz (n=44) 110,6 hres (20,1-675,0) p=0,109  <u>Délirium</u> (CAM-ICU*) Plus de délirium dans le groupe Dexm (ΔS) <b>mais</b> plus de mesures effectuées dans le groupe Dexm.	Randomisation selon RASS désiré : 0 à -3 ou -4  N'ont pas complété l'étude : Dexm : 6 patients pour inefficacité 3 pour effets indésirables  Prop/Midaz : 1 patient pour inefficacité 5 pour effets indésirables  étude planifiée pour 900 patients, interrompue après 85 : étude pilote qui a mené à l'élaboration de 2 études pivots

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Herr 2003 <sup>[87]</sup>	295	Multicentre Randomisée ouverte	Patient avec Pontage aorto coronarien intubé	<p>A la fermeture du sternum</p> <p>Dexm 1 mcg/kg en 20 minutes puis 0,2-0,7 mcg/kg/h pour maintenir un score <math>\geq</math> 3 sur échelle de Ramsay pendant la ventilation et <math>&gt;2</math> après l'extubation + propofol si besoin</p> <p>OU</p> <p>Prop selon les standards en vigueur dans l'établissement X 24 hres MAX</p> <p>Dexm utilisée en 1ere intention dès la salle d'opération Durée : min 6hres, max 24 hres</p>	<p><b>Issu primaire</b> : Niveau de sédation dans les cibles pour les deux groupes : <math>\Delta</math> NS</p> <p>Temps moyen pour sevrage et extubation similaire Dexm : moins de patients sur ventilateur <math>&gt;</math> 8hres Moins d'utilisation de morphine Dexm 72 % n'ont pas eu besoin de morphine Prop 37 %</p> <p>11% des patients sur Dexm ont nécessité du prop pour maintenir la sédation</p>	<p>Hypotension Dexm 24 % Prop 16 %</p> <p>Tachycardie : Prop 5 % Dexm 0 %</p> <p>Dexm : moins de <math>\beta</math> bloqueurs, d'anti émétique, d'épinéphrine et de diurétiques</p> <p>Protocol de sédation avec propofol différents selon le centre participant</p>

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Martin 2003 <sup>[86]</sup>	401	Multicentre Double aveugle Contrôlé	SI chirurgicaux ventilation ≥6hres	Dexm Bolus 1mcg/kg puis 0,4mcg/kg/h (titrer max 0,7mcg/kg/h) OU PI (NaCl 0,9%) Pour un RSS ≥3  Prop 0,2mg/kg si besoin + perfusion  X 6 heures de ventilateurs et minimum de 6 heures post extubation MAX 24 hres Dexm utilisée en 1ere intention	Efficacité : Quantité de propofol nécessaire pour maintenir RSS* ≥3 Dose prop Dexm 71,6 mg (±17,51) PI 513,2 mg (±55,6) p<0,001  Dose morph Dexm 4,09 mg (± 0,47) PI 8,46 mg (± 0,64) p< 0,001  Temps jusqu'à extubation Dexm 471,5 min (± 15,9) PI 498,1 min (± 43,85)	<u>Hypertension</u> PI 23 % Dexm 12 % <u>Hypotension</u> Dexm 30 % PI 10 %  Résultats différents selon les centres (pays dépendants)

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Venn et al 2001 <sup>[88]</sup>	20	Randomisé Ouvverte	Chirurgie complexe abdominale ou pelvienne intubé	Dexm 2,5mcg/kg/hre en 10minutes puis 0,2-2,5mcg/kg/hre OU Prop bolus ad 1mg/kg puis perfusion de 1-3 mg/kg/hre  Pour Ramsay >2  Alfentanil prn Dexm utilisée en 1ere intention Durée Dexm : médiane 10hres (8- 10)	<u>RSS*</u> : médiane ΔNS <u>BI</u> : ΔNS <u>Utilisation d'alfentanil</u> Dexm 0,8mg/h (0,65-1,2) Prop 2,5 mg/h (2,2-2,9) p=0,004  <u>Temps pour extubation</u> Dexm 29 min. [15-50] Prop 28 min. [20-50] p=0,63	Aucun patient n'a eu besoin d'inotropes  Méthode de randomisation incertaine

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Venn et al 1999 <sup>[89]</sup>	105	Randomisée Double aveugle Contrôlée	Patients SI Post op général ou cardio thoracique Minimum de 6h de sédation- ventilation	Dexm bolus 1mcg/kg puis infusion 0,2-0,7 mcg/kg/hre OU Placebo  Midaz bolus 0,02mg/kg si sédation inadéquate Si + de 3 bolus en 1hre, infusion 0,01- 0,2 mg/kg/h Morphine 2 mg bolus si besoin.  24 hres MAX Durée Dexm moy : 18,2 hres Dexmédétomidine utilisée en 2 <sup>ième</sup> intention	Sédation selon RSS* : ΔNS  <u>Besoin en midaz</u> : Dexm 4,9 mcg/kg/hre PI 23,7 mcg/kg/hre  <u>Besoin en morphine</u> : Dexm 11,2 mcg/kg/hre PI 21,5 mcg/kg/hre	Dexm : hypotension ou bradycardie 18/66 patients (pour 11 patients <u>pendant</u> l'administration du bolus)



### ANNEXE 7 – ÉCHELLES DE CLASSIFICATION OU SÉDATION/ANALGÉSIE

---

<b>ASA Classification</b>	<b>59</b>
<b>Postanesthesia care unit recovery and discharge scoring (Modified Aldrete Score)</b>	<b>59</b>
<b>Ramsay Sedation Scale (RSS)</b>	<b>59</b>
<b>COMFORT B Scale</b>	<b>60</b>
<b>Pediatric sedation score (développée à partir de l'échelle de Ramsay)</b>	<b>61</b>
<b>University of Michigan Sedation scale</b>	<b>61</b>
<b>PICU sedation score</b>	<b>62</b>
<b>Tracheal suctioning score</b>	<b>62</b>
<b>Neonatal abstinence scoring system</b>	<b>63</b>
<b>Motor Activity Assessment Scale (MASS)</b>	<b>64</b>
<b>Richmond agitation sedation scale (RASS)</b>	<b>64</b>
<b>CAM – ICU (confusion assessment method)</b>	<b>65</b>



# ÉVALUATION SOMMAIRE Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

## ASA Classification

<b>Class 1</b>	Healthy patient, no medical problems
<b>Class 2</b>	Mild systemic disease
<b>Class 3</b>	Severe systemic disease, but not incapacitating
<b>Class 4</b>	Severe systemic disease that is a constant threat to life
<b>Class 5</b>	Moribund, not expected to live 24 hours irrespective of operation
An <b>e</b> is added to the status number to designate an emergency operation. An organ donor is usually designate as Class 6	

British Journal of Anaesthesia 1996; 77 :217-222

## Postanesthesia care unit recovery and discharge scoring (Modified Aldrete Score)

Parameter	Description of patient	Score
Activity level	Moves all extremities voluntarily/on command	2
	Moves 2 extremities	1
	Cannot move extremities	0
Respirations	Breathes deeply and coughs freely	2
	Is dyspneic, with shallow, limited breathing	1
	Is apneic	0
Circulation (blood pressure)	Is 20 mm Hg > preanesthetic level	2
	Is 20 to 50 mm Hg > preanesthetic level	1
	Is 50 mm Hg > preanesthetic level	0
Consciousness	Is fully awake	2
	Is arousable on calling	1
	Is not responding	0
Oxygen saturation as determined by pulse oximetry	Has level >90% when breathing room air	2
	Requires supplemental oxygen to maintain level >90%	1
	Has level <90% with oxygen supplementation	0

Maximum total score is 10; a score of ≥9 is required for discharge.

Critical Care Nurse. 2004;24: 38-45

<b><u>Ramsay Sedation Scale</u></b>	
Score	Responsiveness
1	Patient is anxious and agitated or restless, or both
2	Patient is cooperative, oriented and tranquil
3	Patient responds to commands only
4	Patient exhibits brisk response to light glabellar tap or loud auditory stimulus
5	Patient exhibits a sluggish response to light glabellar tap or loud auditory stimulus
6	Patient exhibits no response

[97] Ramsay MA et al. Br Med J 1974



## ÉVALUATION SOMMAIRE Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

---

### COMFORT-B scale

---

#### Alertness

1. Deeply asleep
2. Lightly asleep
3. Drowsy
4. Fully awake and alert
5. Hyperalert

#### Calmness/agitation

1. Calm
2. Slightly anxious
3. Anxious
4. Very anxious
5. Panicky

#### Respiratory response (ventilated children)

1. No coughing and no spontaneous respiration
2. Spontaneous respiration with little or no response to ventilation
3. Occasional cough or resistance to ventilator
4. Actively breathes against ventilator or coughs regularly
5. Fights ventilator, cough or choking

#### Cry (non-ventilated children)

1. Quiet breathing, no crying
2. Sobbing or gasping
3. Moaning
4. Crying
5. Screaming

#### Physical movement

1. No movement
2. Occasional, slight movements
3. Frequent, slight movements
4. Vigorous movement limited to extremities
5. Vigorous movements including torso and head

#### Muscle tone

1. Muscles totally relaxed, no muscle tone
2. Reduced muscle tone
3. Normal muscle tone
4. Increased muscle tone and flexion of fingers and toes
5. Extreme muscle rigidity and flexion of fingers and toes

#### Facial tension

1. Facial muscle totally relaxed
2. Facial muscle tone normal; no facial muscle tension evident
3. Tension evident in some facial muscles
4. Tension evident throughout facial muscles
5. Facial muscles contorted and grimacing

#### Total

---

Nurs Crit Care. 2009 May-Jun;14(3):122-30.

## ÉVALUATION SOMMAIRE Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

Table 1. Pediatric Sedation Score developed from the Ramsay Sedation Score

Score	
+2	Agitated and restless
+1	Awake and uncomfortable
0	Awake but calm
-1	Wake up easily by stimuli
-2	Wake up by strong stimuli
-3	No response

Tokuhira N ,Atagi K ,Shimaoka H et al. *Dexmedetomidine sedation for pediatric post-Fontan procedure patients*. *Pediatr Crit Care Med* 2009; **10**(2): 207-12.

Table 1. University of Michigan Sedation Scale

0	Awake/ Alert
1	Minimally Sedated: Tired/sleepy, appropriate response to verbal conversation and/or sounds.
2	Moderately Sedated: Somnolent/sleeping, easily aroused with light tactile stimulation.
3	Deeply Sedated: Deep sleep, arousable only with significant physical stimulation.
4	Unarousable

Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR et al. Depth of sedation in children undergoing computed tomography: validity and reliability of the University of Michigan Sedation Scale (UMSS). [Br J Anaesth](#). 2002 Feb;88(2):241-5.

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

#### **PICU sedation score**

- 1 Awake, alert
- 2 Occasionally drowsy, easy to arouse
- 3 Frequently drowsy, easy to arouse
- 4 Somnolent

#### **Tracheal suctioning score**

- 1 Patient is restless or distressed when not disturbed
- 2 Patient is awake and moving, but not distressed if left alone
- 3 Movement only with nursing care, major limb movement/distress with tracheal suctioning
- 4 Cough, grimace or minor limb movement with suctioning
- 5 No response to tracheal suctioning

Tobias JD et al. *Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam*. Southern Medical Journal 2004; **97**(5): 451-5.



## NEONATAL ABSTINENCE SCORING SYSTEM



Modified Finnegan Neonatal Abstinence Score Sheet <sup>1</sup>											
System	Signs and Symptoms	Score	AM				PM				Comments
Central Nervous System Disturbances	Excessive high-pitched (or other) cry < 5 mins	2									
	Continuous high-pitched (or other) cry > 5 mins	3									
	Sleeps < 1 hour after feeding	3									
	Sleeps < 2 hours after feeding	2									
	Sleeps < 3 hours after feeding	1									
	Hyperactive Moro reflex	2									
	Markedly hyperactive Moro reflex	3									
	Mild tremors when disturbed	1									
	Moderate-severe tremors when disturbed	2									
	Mild tremors when undisturbed	3									
	Moderate-severe tremors when undisturbed	4									
	Increased muscle tone	1									
	Excoriation (chin, knees, elbow, toes, nose)	1									
	Myoclonic jerks (twitching/jerking of limbs)	3									
Generalised convulsions	5										
Metabolic/ Vasomotor/ Respiratory Disturbances	Sweating	1									
	Hyperthermia 37.2-38.3C	1									
	Hyperthermia > 38.4C	2									
	Frequent yawning (> 3-4 times/ scoring interval)	1									
	Mottling	1									
	Nasal stuffiness	1									
	Sneezing (> 3-4 times/scoring interval)	1									
	Nasal flaring	2									
	Respiratory rate > 60/min	1									
Respiratory rate > 60/min with retractions	2										
Gastrointestinal Disturbances	Excessive sucking	1									
	Poor feeding (infrequent/uncoordinated suck)	2									
	Regurgitation (≥ 2 times during/post feeding)	2									
	Projectile vomiting	3									
	Loose stools (curds/seedy appearance)	2									
	Watery stools (water ring on nappy around stool)	3									
	<b>Total Score</b>										
	<b>Date/Time</b>										
<b>Initials of Scorer</b>											

1. Finnegan LP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy. In: Nelson N, editor. Current therapy in neonatal-perinatal medicine. 2 ed. Ontario: BC Decker; 1990.

# ÉVALUATION SOMMAIRE Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

## MOTOR ACTIVITY ASSESSMENT SCALE<sup>1</sup>

SCORE	DESCRIPTION	DEFINITION
0	Unresponsive	Does not move with noxious stimulus*
1	Responsive only to noxious stimuli	Opens eyes OR raises eyebrows OR turns head toward stimulus OR moves limbs with noxious stimulus*
2	Responsive to touch or name	Opens eyes OR raises eyebrows OR turns head toward stimulus OR moves limbs with when touched or name is loudly spoken
3	Calm and cooperative	No external stimulus is required to elicit movement AND patient is adjusting sheets or clothes purposefully and follows commands
4	Restless and cooperative	No external stimulus is required to elicit movement AND patient is picking at sheets or tubes OR uncovering self and follows commands
5	Agitated	No external stimulus is required to elicit movement AND attempting to sit up OR moves limbs out of bed AND does not consistently follow commands (e.g., will lie down when asked but soon reverts back to attempts to sit up or move limb out of bed)
6	Dangerously agitated, uncooperative	No external stimulus is required to elicit movement AND patient is pulling at tubes or catheters OR thrashing side to side OR striking at staff OR trying to climb out of bed AND does not calm down when asked

\* Noxious stimulus, suctioning OR 5 secs. of vigorous orbital, sternal, or nail bed pressure

Devlin JW, Boleski G., et. al. *Motor Activity Assessment Scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit.* Critical Care Medicine 1999; 27(7): 1271-1275

TABLE 1. RICHMOND AGITATION-SEDATION SCALE

Score	Term	Description
+4	Combative	Overtly combative or violent; immediate danger to staff
+3	Very agitation	Pulls on or removes tube(s) or catheter(s) or has aggressive behavior toward staff
+2	Agitated	Frequent nonpurposeful movement or patient-ventilator dyssynchrony
+1	Restless	Anxious or apprehensive but movements not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained (more than 10 seconds) awakening, with eye contact, to voice
-2	Light sedation	Briefly (less than 10 seconds) awakens with eye contact to voice
-3	Moderate sedation	Any movement (but no eye contact) to voice
-4	Deep sedation	No response to voice, but any movement to physical stimulation
-5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

Procedure

1. Observe patient. Is patient alert and calm (score 0)?  
Does patient have behavior that is consistent with restlessness or agitation (score +1 to +4 using the criteria listed above, under description)?
2. If patient is not alert, in a loud speaking voice state patient's name and direct patient to open eyes and look at speaker. Repeat once if necessary. Can prompt patient to continue looking at speaker.  
Patient has eye opening and eye contact, which is sustained for more than 10 seconds (score -1).  
Patient has eye opening and eye contact, but this is not sustained for 10 seconds (score -2).  
Patient has any movement in response to voice, excluding eye contact (score -3).
3. If patient does not respond to voice, physically stimulate patient by shaking shoulder and then rubbing sternum if there is no response to shaking shoulder.  
Patient has any movement to physical stimulation (score -4).  
Patient has no response to voice or physical stimulation (score -5).

[98] Sessler et al. AmJResp Crit Care Med 2002



# ÉVALUATION SOMMAIRE Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

**Table 1.** The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)

Features and Descriptions	Absent	Present
<b>I. Acute onset or fluctuating course*</b>		
A. Is there evidence of an acute change in mental status from the baseline? B. Or, did the (abnormal) behavior fluctuate during the past 24 hours, that is, tend to come and go or increase and decrease in severity as evidenced by fluctuations on the Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) or the Glasgow Coma Scale?		
<b>II. Inattention†</b>		
Did the patient have difficulty focusing attention as evidenced by a score of less than 8 correct answers on either the visual or auditory components of the Attention Screening Examination (ASE)?		
<b>III. Disorganized thinking</b>		
Is there evidence of disorganized or incoherent thinking as evidenced by incorrect answers to three or more of the 4 questions and inability to follow the commands? Questions 1. Will a stone float on water? 2. Are there fish in the sea? 3. Does 1 pound weigh more than 2 pounds? 4. Can you use a hammer to pound a nail? Commands 1. Are you having unclear thinking? 2. Hold up this many fingers. (Examiner holds 2 fingers in front of the patient.) 3. Now do the same thing with the other hand (without holding the 2 fingers in front of the patient). (If the patient is already extubated from the ventilator, determine whether the patient's thinking is disorganized or incoherent, such as rambling or irrelevant conversation, unclear or illogical flow of ideas, or unpredictable switching from subject to subject.)		
<b>IV. Altered level of consciousness</b>		
Is the patient's level of consciousness anything other than alert, such as being vigilant or lethargic or in a stupor or coma? Alert: spontaneously fully aware of environment and interacts appropriately Vigilant: hyperalert Lethargic: drowsy but easily aroused, unaware of some elements in the environment or not spontaneously interacting with the interviewer; becomes fully aware and appropriately interactive when prodded minimally Stupor: difficult to arouse, unaware of some or all elements in the environment or not spontaneously interacting with the interviewer; becomes incompletely aware when prodded strongly; can be aroused only by vigorous and repeated stimuli and as soon as the stimulus ceases, stuporous subject lapses back into unresponsive state Coma: unarousable, unaware of all elements in the environment with no spontaneous interaction or awareness of the interviewer so that the interview is impossible even with maximal prodding		
<b>Overall CAM-ICU Assessment (Features 1 and 2 and either Feature 3 or 4):</b>	<b>Yes</b> ___	<b>No</b> ___

\* The scores included in the 10-point RASS range from a high of 4 (combative) to a low of -5 (deeply comatose and unresponsive). Under the RASS system, patients who were spontaneously alert, calm, and not agitated were scored at 0 (neutral zone). Anxious or agitated patients received a range of scores depending on their level of anxiety: 1 for anxious, 2 for agitated (fighting ventilator), 3 for very agitated (pulling on or removing catheters), or 4 for combative (violent and a danger to staff). The scores -1 to -5 were assigned for patients with varying degrees of sedation based on their ability to maintain eye contact: -1 for more than 10 seconds, -2 for less than 10 seconds, and -3 for eye opening but no eye contact. If physical stimulation was required, then the patients were scored as either -4 for eye opening or movement with physical or painful stimulation or -5 for no response to physical or painful stimulation. The RASS has excellent interrater reliability and intraclass correlation coefficients of 0.95 and 0.97, respectively, and has been validated against visual analog scale and geropsychiatric diagnoses in 2 ICU studies.

† In completing the visual ASE, the patients were shown 5 simple pictures (previously published) at 3-second intervals and asked to remember them. They were then immediately shown 10 subsequent pictures and asked to nod "yes" or "no" to indicate whether they had or had not just seen each of the pictures. Since 5 pictures had been shown to them already, for which the correct response was to nod "yes," and 5 others were new, for which the correct response was to nod "no," patients scored perfectly if they achieved 10 correct responses. Scoring accounted for either errors of omission (indicating "no" for a previously shown picture) or for errors of commission (indicating "yes" for a picture not previously shown). In completing the auditory ASE, patients were asked to squeeze the rater's hand whenever they heard the letter A during the recitation of a series of 10 letters. The rater then read 10 letters from the following list in a normal tone at a rate of 1 letter per second: S, A, H, E, V, A, A, R, A, T. A scoring method similar to that of the visual ASE was used for the auditory ASE testing.

Ely, E.W., Inouye, S.K., Bernard, G.R., Gordon, S., Francis, J., May, L., Truman, B., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Hart, R.P., & Dittus, R. (2001). Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*, 286(21), 2703-2710. Table 1, p. 2705. © American Medical Association. All rights reserved.



### RÉFÉRENCES

1. Phan H ,Nahata MC ,Phan H et al. *Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients*. Paediatric Drugs 2008; **10**(1): 49-69.
2. Cravero JP, Blike GT. *Review of Pediatric Sedation*. Anesth Analg 2004; **99**(5): 1355-64.
3. Corporation de soins de la santé Hospira Canada. *Precedex monographie*. Décembre 2009.
4. Hospira Inc. USA. *Precedex<sup>R</sup> monographie*. Octobre 2008.
5. Lexi-Comp. *Dexmédétomidine* The Merck Manual 2009 [visité le 11 novembre 2009]; <http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/dexmedetomidine.html>.
6. Bhana N ,Goa Ket al.McClellan K. *Dexmedetomidine*. Drugs 2000; **59**(2): 263-8.
7. Gerlach AT, Dasta JF. *Dexmedetomidine : An Updated Review*. Ann Pharmacother 2007; **41**: 245-54.
8. Schmidt AP ,Valinetti EA ,Bandeira D et al. *Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children*. Pediatric Anesthesia 2007; **17**(7): 667-74.
9. Petroz GC ,Sikich N ,James M et al. *A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children.[see comment]*. Anesthesiology 2006; **105**(6): 1098-110.
10. Potts AL ,Warman GR ,Anderson BJ et al. *Dexmedetomidine disposition in children: a population analysis*. Paediatric Anaesthesia 2008; **18**(8): 722-30.
11. Vilo S ,Rautiainen P ,Kaisti K et al. *Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age*. British Journal of Anaesthesia 2008; **100**(5): 697-700.
12. Berkenbosch JWMD, Tobias JDMD. *Development of bradycardia during sedation with dexmedetomidine in an infant concurrently receiving digoxin*. Pediatric Critical Care Medicine 2003; **4**(2): 203-5.
13. Tobias JD, Tobias JD. *Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology*. Pediatric Critical Care Medicine 2007; **8**(2): 115-31.
14. Hammer GB ,Drover DR ,Cao H et al. *The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children*. Anesthesia & Analgesia 2008; **106**(1): 79-83.
15. Malviya S ,Voepel-Lewis T ,Eldevik OP et al. *Sedation and general anaesthesia in children undergoing MRI and CT: adverse events and outcomes[dagger]*. Br. J. Anaesth. 2000; **84**(6): 743-8.
16. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. *Diprivan<sup>R</sup> monographie*. 2009, Association des Pharmaciens du Canada.
17. Koroglu A ,Demirbilek S ,Teksan H et al. *Sedative, haemodynamic and respiratory effects of dexmedetomidine in children undergoing magnetic resonance imaging examination: preliminary results*. British Journal of Anaesthesia 2005; **94**(6): 821-4.
18. Koroglu A ,Teksan H ,Sagir O et al. *A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging.[see comment]*. Anesthesia & Analgesia 2006; **103**(1): 63-7.
19. Heard C ,Burrows F ,Johnson K et al. *A comparison of dexmedetomidine-midazolam with propofol for maintenance of anesthesia in children undergoing magnetic resonance imaging*. Anesthesia & Analgesia 2008; **107**(6): 1832-9.
20. Isik B ,Arslan M ,Tunga AD et al. *Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery*. Pediatric Anesthesia 2006; **16**(7): 748-53.
21. Nichols DP ,Berkenbosch JW ,Tobias JD et al. *Rescue sedation with dexmedetomidine for diagnostic imaging: a preliminary report*. Paediatric Anaesthesia 2005; **15**(3): 199-203.
22. Mason KP ,Zurakowski D ,Zgleszewski SE et al. *High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI*. Paediatric Anaesthesia 2008; **18**(5): 403-11.
23. Lubisch N ,Roskos Ret al.Berkenbosch JW. *Dexmedetomidine for Procedural Sedation in Children With Autism and Other Behavior Disorders*. Pediatric Neurology 2009; **41**(2): 88-94.
24. Mahmoud M ,Gunter J ,Donnelly LF et al. *A comparison of dexmedetomidine with propofol for magnetic resonance imaging sleep studies in children*. Anesthesia & Analgesia 2009; **109**(3): 745-53.
25. Berkenbosch JW ,Wankum PC ,Tobias JD et al. *Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children.[see comment]*. Pediatric Critical Care Medicine 2005; **6**(4): 435-9.
26. Mason KP ,Zgleszewski SE ,Dearden JL et al. *Dexmedetomidine for Pediatric Sedation for Computed Tomography Imaging Studies*. Anesth Analg 2006; **103**(1): 57-62.
27. Mason KP ,Zgleszewski SE ,Prescilla R et al. *Hemodynamic effects of dexmedetomidine sedation for CT imaging studies*. Paediatric Anaesthesia 2008; **18**(5): 393-402.
28. Cormack JR ,Orme RMet al.Costello TG. *The role of  $\alpha$ 2-agonists in neurosurgery*. J Clin Neuroscience 2005; **12**(4): 375-8.
29. Bekker A, Sturaitis MK. *Dexmedetomidine for Neurological Surgery*. Neurosurgery [ONS Suppl.1] 2005; **57**: ONS1-10.
30. Almeida AN ,Tavares C ,Tibano A et al. *Dexmedetomidine for awake craniotomy without laryngeal mask*. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2005; **63**(3B): 748-50.

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

31. Mack PF ,Perrine K ,Kobylarz E et al. *Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy*. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 2004; **16**(1): 20-5.
32. Moore TA, 2nd ,Markert JM ,Knowlton RC et al. *Dexmedetomidine as rescue drug during awake craniotomy for cortical motor mapping and tumor resection*. Anesthesia & Analgesia 2006; **102**(5): 1556-8.
33. Rozet I, Rozet I. *Anesthesia for functional neurosurgery: the role of dexmedetomidine*. Current Opinion in Anaesthesiology 2008; **21**(5): 537-43.
34. Bekker AY ,Kaufman B ,Samir H et al. *The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy*. Anesthesia & Analgesia 2001; **92**(5): 1251-3.
35. Frost EA ,Booij LH ,Frost EAM et al. *Anesthesia in the patient for awake craniotomy*. Current Opinion in Anaesthesiology 2007; **20**(4): 331-5.
36. Everett LL ,van Rooyen IF ,Warner MH et al. *Use of dexmedetomidine in awake craniotomy in adolescents: report of two cases*. Paediatric Anaesthesia 2006; **16**(3): 338-42.
37. Ard J ,Doyle W ,Bekker A et al. *Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients*. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 2003; **15**(3): 263-6.
38. Souter MJ ,Rozet I ,Ojemann JG et al. *Dexmedetomidine sedation during awake craniotomy for seizure resection: effects on electrocorticography*. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 2007; **19**(1): 38-44.
39. Ngwenyama NE ,Anderson J ,Hoernschemeyer DG et al. *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.
40. Lissens M, *Electrophysiologic Evaluations of the Spinal Tracts*, dans Vernon, L. *éditeur en chef. Spinal Cord Medicine, Principles and Practice 2ième édition*, Demos Medical Publishing. 2003: New York.
41. Anschel DJ ,Aherne A ,Soto RG et al. *Successful intraoperative spinal cord monitoring during scoliosis surgery using a total intravenous anesthetic regimen including dexmedetomidine*. J Clin Neurophysiol 2008; **25**(1): 56-61.
42. Mahmoud M ,Sadhasivam S ,Sestokas AK et al. *Loss of transcranial electric motor evoked potentials during pediatric spine surgery with dexmedetomidine*. Anesthesiology 2007; **106**(2): 393-6.
43. Tobias JD ,Goble TJ ,Bates G et al. *Effects of dexmedetomidine on intraoperative motor and somatosensory evoked potential monitoring during spinal surgery in adolescents*. Paediatr Anaesth 2008; **18**(11): 1082-8.
44. Bagatini A ,Volquind D ,Rosso A et al. *[Dexmedetomidine as adjuvant drug for wake-up test during scoliosis correction surgery: case report.]*. Rev Bras Anesthesiol 2004; **54**(2): 247-51.
45. Bala E ,Sessler DI ,Nair DR et al. *Motor and somatosensory evoked potentials are well maintained in patients given dexmedetomidine during spine surgery*. Anesthesiology 2008; **109**(3): 417-25.
46. Bloom M ,Beric A et al. Bekker A. *Dexmedetomidine infusion and somatosensory evoked potentials*. J Neurosurg Anesthesiol 2001; **13**(4): 320-2.
47. Beke DM ,Braudis NJ ,Lincoln P et al. *Management of the pediatric postoperative cardiac surgery patient Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children*. Crit Care Nurs Clin North Am 2005; **17**(4): 405-16, xi.
48. Playfor S ,Jenkins I ,Boyles C et al. *Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children*. Intensive Care Med 2006; **32**(8): 1125-36.
49. Riker RR ,Fraser GL ,Beke DM et al. *Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit Management of the pediatric postoperative cardiac surgery patient Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children*. Pharmacotherapy 2005; **25**(5 Pt 2): 8S-18S.
50. Bejian S ,Valasek C ,Nigro JJ et al. *Prolonged use of dexmedetomidine in the paediatric cardiothoracic intensive care unit*. Cardiol Young 2009; **19**(1): 98-104.
51. Berkenbosch JW ,Tobias JD. *Development of bradycardia during sedation with dexmedetomidine in an infant concurrently receiving digoxin*. Pediatr Crit Care Med 2003; **4**(2): 203-5.
52. Chrysostomou C ,De Toledo JS ,Avolio T et al. *Dexmedetomidine use in a pediatric cardiac intensive care unit: can we use it in infants after cardiac surgery?* Pediatr Crit Care Med 2009; **10**(6): 654-60.
53. Chrysostomou C ,Di Filippo S ,Manrique AM et al. *Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery*. Pediatr Crit Care Med 2006; **7**(2): 126-31.
54. Chrysostomou C ,Zeballos T. *Use of dexmedetomidine in a pediatric heart transplant patient*. Pediatr Cardiol 2005; **26**(5): 651-4.
55. Finkel JC ,Johnson YJ et al. Quezado ZM. *The use of dexmedetomidine to facilitate acute discontinuation of opioids after cardiac transplantation in children*. Crit Care Med 2005; **33**(9): 2110-2.
56. Hosokawa K ,Shime N ,Kato Y et al. *Dexmedetomidine sedation in children after cardiac surgery*. Pediatr Crit Care Med 2009.
57. Mukhtar AM ,Obayah EM et al. Hassona AM. *The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery*. Anesth Analg 2006; **103**(1): 52-6, table of contents.
58. Sasaki T ,Nemoto S ,Ozawa H et al. *[Planned sedation with dexmedetomidine hydrochloride after pediatric cardiac surgery; an institutional experience]*. Kyobu Geka 2009; **62**(2): 101-5.

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>®</sup>)

59. Tobise F ,Toyosmima Yet al.Kawana S. [*Effect of dexmedetomidine on hemodynamics in pediatric patients following cardiac surgery*]. Masui 2007; **56**(4): 409-13.
60. Tokuhira N ,Atagi K ,Shimaoka H et al. *Dexmedetomidine sedation for pediatric post-Fontan procedure patients*. Pediatr Crit Care Med 2009; **10**(2): 207-12.
61. Connor-Ballard PA. *Understanding and managing burn pain: Part 2*. Am J Nurs 2009; **109**(5): 54-62; quiz 3.
62. Connor-Ballard PA. *Understanding and managing burn pain: part 1*. Am J Nurs 2009; **109**(4): 48-56; quiz 7.
63. Summer GJ ,Puntillo KA ,Miaskowski C et al. *Burn injury pain: the continuing challenge*. J Pain 2007; **8**(7): 533-48.
64. Demling RH. *Burns: what are the pharmacological treatment options?* Expert Opin Pharmacother 2008; **9**(11): 1895-908.
65. Montgomery RK. *Pain management in burn injury*. Crit Care Nurs Clin North Am 2004; **16**(1): 39-49.
66. Talon MD ,Woodson LC ,Sherwood ER et al. *Intranasal dexmedetomidine premedication is comparable with midazolam in burn children undergoing reconstructive surgery*. Journal of Burn Care & Research 2009; **30**(4): 599-605.
67. Walker J ,Maccallum M ,Fischer C et al. *Sedation using dexmedetomidine in pediatric burn patients*. J Burn Care Res 2006; **27**(2): 206-10.
68. Tobias JD ,Berkenbosch JW ,Tobias JD et al. *Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam*. Southern Medical Journal 2004; **97**(5): 451-5.
69. Czaja AS, Zimmerman JJ. *The use of dexmedetomidine in critically ill children*. Pediatric Critical Care Medicine 2009; **10**(3): 381-6.
70. Carroll CL ,Krieger D ,Campbell M et al. *Use of dexmedetomidine for sedation of children hospitalized in the intensive care unit*. Journal of Hospital Medicine (Online) 2008; **3**(2): 142-7.
71. Tobias JD. *Case report. Dexmedetomidine to treat opioid withdrawal in infants following prolonged sedation in the pediatric ICU*. Journal of Opioid Management 2006; **2**(1): 201-5.
72. Hammer GB ,Philip BM ,Schroeder AR et al. *Prolonged infusion of dexmedetomidine for sedation following tracheal resection*. Pediatric Anesthesia 2005; **15**(7): 616-20.
73. Finkel JC, Quezado ZMN. *Hypothermia-induced bradycardia in a neonate receiving dexmedetomidine*. Journal of Clinical Anesthesia 2007; **19**(4): 290-2.
74. Liu LL, Gropper MA. *Postoperative Analgesia and Sedation in the Adult Intensive Care Unit*. Drugs 2003; **63**(8): 755-67.
75. Venn RM ,Karol MD et al.Grounds RM. *Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care*{dagger}. Br. J. Anaesth. 2002; **88**(5): 669-75.
76. Shehabi Y ,Ruettimann U ,Adamson H et al. *Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects*. Intensive Care Medicine 2004; **30**(12): 2188-96.
77. Reade MC ,O'Sullivan K ,Bates S et al. *Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial.[see comment]*. Critical Care (London, England) 2009; **13**(3): R75.
78. Maldonado JR ,Wysong A ,van der Starre PJ et al. *Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery*. Psychosomatics 2009; **50**(3): 206-17.
79. Shehabi Y ,Grant P ,Wolfenden H et al. *Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMpared to Morphine-DEXCOM Study)*. Anesthesiology 2009; **111**(5): 1075-84.
80. Pandharipande PP ,Pun BT ,Herr DL et al. *Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial.[see comment]*. JAMA 2007; **298**(22): 2644-53.
81. Shehabi Y ,Nakae H ,Hammond N et al. *The effect of dexmedetomidine on agitation during weaning of mechanical ventilation in critically ill patients*. Anaesthesia & Intensive Care 2010; **38**(1): 82-90.
82. Multz AS. *Prolonged Dexmedetomidine Infusion as an Adjunct in Treating Sedation-Induced Withdrawal*. Anesth Analg 2003; **96**(4): 1054-5.
83. Siobal MS ,Kallet RH ,Kivett VA et al. *Use of dexmedetomidine to facilitate extubation in surgical intensive-care-unit patients who failed previous weaning attempts following prolonged mechanical ventilation: a pilot study*. Respiratory Care 2006; **51**(5): 492-6.
84. Riker RR ,Shehabi Y ,Bokesch PM et al. *Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial.[see comment]*. JAMA 2009; **301**(5): 489-99.
85. Ruokonen E ,Parviainen I ,Jakob SM et al. *Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation*. Intensive Care Medicine 2009; **35**(2): 282-90.
86. Martin E ,Ramsay G ,Mantz J et al. *The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit*. Journal of Intensive Care Medicine 2003; **18**(1): 29-41.
87. Herr DL ,Sum-Ping ST ,England M et al. *ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens*. Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia 2003; **17**(5): 576-84.
88. Venn RM, Grounds RM. *Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions.[see comment]*. British Journal of Anaesthesia 2001; **87**(5): 684-90.
89. Venn RM ,Bradshaw CJ ,Spencer R et al. *Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit*. Anaesthesia 1999; **54**(12): 1136-42.

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Dexmédétomidine (Precedex<sup>R</sup>)

90. Ickeringill M ,Shehabi Y ,Adamson H et al. *Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy*. *Anaesthesia & Intensive Care* 2004; **32**(6): 741-5.
91. Venn M ,Newman Jet al.Grounds M. *A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit*. *Intensive Care Medicine* 2003; **29**(2): 201-7.
92. Corbett SM ,Rebuck JA ,Greene CM et al. *Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation.[see comment]*. *Critical Care Medicine* 2005; **33**(5): 940-5.
93. Venn RM ,Hell Jet al.Grounds RM. *Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care*. *Critical Care (London, England)* 2000; **4**(5): 302-8.
94. Venn RM ,Bryant A ,Hall GM et al. *Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit*. *British Journal of Anaesthesia* 2001; **86**(5): 650-6.
95. Dasta JF ,Kane-Gill SLet al.Durtschi AJ. *Comparing Dexmedetomidine Prescribing Patterns and Safety in the Naturalistic Setting Versus Published Data*. *Ann Pharmacother* 2004; **38**(7): 1130-5.
96. Chanques G ,Jaber S ,Barbotte E et al. *Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit*. *Crit Care Med* 2006; **34**: 1691-9.
97. Ramsay MA ,Savege TM ,Simpson BR et al. *Controlled sedation with alphaxolone-alphadalone*. *BMJ* 1974; **2**: 656-9.
98. Sessler CN ,Gosnell MS ,Grap MJ et al. *The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; **166**(10): 1338-44.