



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# DEXMÉDÉTOMIDINE (PRÉCÉDEX<sup>MD</sup>) Utilisation aux soins intensifs (Population adulte) – mise à jour

## PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

---

*Évaluation sommaire abrégée*

Le PGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



---

Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 22 juin 2016

## *AVIS*

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de leur 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 en matière d'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux patients ou de diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de mai de l'année 2016. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou de retirer les documents qui apparaissent sur son site, à la suite de la publication de nouvelles données.

# ÉVALUATION SOMMAIRE *ABRÉGÉE*

## Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>)

### aux soins intensifs

– Résumé –

L'objectif de cette prise de position est de favoriser l'utilisation rationnelle de la dexmédétomidine, étant donné sa valeur reconnue mais aussi son coût supérieur aux autres sédatifs utilisés habituellement aux soins intensifs. Pour ce faire, à la suite de sa première publication sur la dexmédétomidine en 2010, le PGTM a consulté le sommaire publié par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), les recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de même que des méta-analyses et études cliniques récentes. La présente évaluation propose un complément d'information aux documents produits par l'INESSS et l'ACMTS. Les recommandations du PGTM ont été établies à partir des dernières données disponibles et adaptées des positions de l'INESSS et de l'ACMTS. La description complète de chacune des études n'a pas été réalisée selon la méthodologie qu'applique habituellement le PGTM. Le PGTM recommande au lecteur de consulter les publications de l'INESSS et de l'ACMTS pour obtenir un résumé plus détaillé des études mentionnées dans le document, puisque ces évaluations ont été effectuées selon une méthodologie similaire à celle du PGTM. Les études de Mueller et de Reade [voir addendum] sont toutefois décrites plus en détail dans le tableau en annexe 1, car elles ne font pas parties des études disponibles dans les rapports des deux organismes cités.

#### **Avis scientifique du PGTM**

Le PGTM reconnaît l'utilisation de la dexmédétomidine aux unités de soins intensifs des CHU dans les indications suivantes :

- Sédation des patients admis aux soins intensifs et placés sous ventilation mécanique, pour qui l'extubation est problématique soit :
  - en raison de la présence de délirium et d'agitation, malgré l'utilisation des agents sédatifs habituels à des doses optimales.
  - en raison des doses de sédatifs/narcotiques reçues pour le contrôle du délirium, qui compromettent l'autonomie respiratoire des patients (dans le but d'accélérer la diminution des doses de ces autres sédatifs et éventuellement leur arrêt).

Dans un tel contexte, la dexmédétomidine devrait être réservée aux patients nécessitant une sédation légère à modérée et qui se qualifient pour un arrêt quotidien des autres mesures de sédation déjà en place.

- Sédation des patients agités, hospitalisés aux soins intensifs et non intubés, en sevrage alcoolique\* et dont l'autonomie respiratoire serait compromise par l'utilisation de doses supplémentaires de benzodiazépines ou d'autres sédatifs. Le but souhaité dans ce cas consiste à éviter de recourir à l'intubation. L'utilisation de la dexmédétomidine dans un tel contexte ne remplace pas les benzodiazépines pour la prévention des réactions de sevrage ou de convulsions.

La durée d'utilisation de la dexmédétomidine devrait être limitée à 72 h au maximum étant donné le risque théorique de réaction de sevrage lors de l'utilisation prolongée et le coût important du médicament.

#### **Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique**

Étant donné les coûts significativement plus élevés de la dexmédétomidine comparativement aux autres agents sédatifs utilisés aux soins intensifs, mais reconnaissant la valeur thérapeutique dans des indications spécifiques, le PGTM recommande que chaque demande soit évaluée comme nécessité médicale particulière.

\* « Ou en intoxication » retiré en février 2021 de la recommandation initiale. Le libellé a été modifié pour éviter toute confusion avec un état d'intoxication autre que celui lié à l'alcool.

# ÉVALUATION SOMMAIRE ABREGÉE

## Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>)

### aux soins intensifs

#### SECTION 1. CONTEXTE

---

- Une sédation optimale est un enjeu important aux soins intensifs. Trop ou trop peu de sédation peut être délétère au bon rétablissement du patient.
- Le délirium est une condition fréquente aux soins intensifs, qui a des répercussions entre autres sur la durée de la ventilation mécanique et sur la durée de séjour aux soins intensifs. Son apparition pourrait être favorisée par certaines classes de médicaments (notamment les benzodiazépines) ou certaines conditions cliniques.
- Étant donné la complexité des patients admis dans les unités de soins intensifs des centres tertiaires, l'incidence d'agitation et de délirium est significative et ce, malgré la diversité des médications et des autres mesures actuellement disponibles. Le besoin de nouvelles options thérapeutiques demeure manifeste.
- Pour assurer l'évolution optimale du patient, il est important d'éviter toute intervention pouvant prolonger indûment le support ventilatoire ou le séjour aux soins intensifs.
- Certaines interventions, comme l'arrêt quotidien de la sédation (qui fait maintenant partie des lignes directrices américaines) ou l'utilisation d'une sédation légère peuvent permettre de diminuer la durée du support ventilatoire nécessaire ou la durée du séjour aux soins intensifs.
- La dexmédétomidine est un agoniste alpha-2 adrénergique qui produit un état de sédation dans lequel les patients sont plus faciles à éveiller et peuvent interagir plus facilement tout en ayant un minimum de potentiel de dépression respiratoire. Elle est toutefois dépourvue d'activité anticonvulsivante.

#### SECTION 2 À 4 : STATUT DU MÉDICAMENT; TRAITEMENTS DISPONIBLES; PHARMACOLOGIE

---

Se référer au document du PGTM 2010

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

#### SECTION 5. SOMMAIRE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE; ÉTUDES CLINIQUES / REVUES SYSTÉMATIQUES

---

Le PGTM a déjà procédé à une revue de la littérature médicale sur les données scientifiques appuyant l'utilisation de la dexmédétomidine aux soins intensifs en 2010[1]. Les conditions d'utilisation reconnues à l'époque par le PGTM sont les suivantes:

- Utilisation limitée à l'indication de faciliter l'extubation (en présence de délirium/agitation ou de doses de sédatifs/narcotiques compromettant l'extubation).
- Durée d'utilisation limitée à 24 heures.
- Les recommandations de 2010 visaient à positionner la dexmédétomidine en clinique au meilleur des connaissances de l'époque, mais il faut toutefois préciser qu'aucune étude clinique importante n'a évalué l'utilisation de la dexmédétomidine dans ce contexte exact (c.-à-d. pour faciliter l'extubation). La dexmédétomidine a été comparée au placebo ou à d'autres sédatifs mais dans un contexte où les patients n'étaient pas nécessairement en délirium, agités ou « extubables » au moment de la répartition aléatoire.

Depuis que le PGTM a effectué cette revue de la littérature, au moins une étude majeure a été publiée en notre connaissance.

- L'étude Midex-prodex[2] a démontré qu'il était possible d'obtenir un pourcentage de temps avec sédation satisfaisante similaire entre la dexmédétomidine et le propofol ou le midazolam (non-infériorité). Elle a démontré une diminution de la durée de ventilation mécanique avec la dexmédétomidine par rapport au midazolam. L'étude comparait la dexmédétomidine à une perfusion de midazolam et non à une utilisation de benzodiazépines « au besoin » seulement telle qu'utilisée dans certains cas dans les CHU. Aucune amélioration du paramètre de la durée de ventilation mécanique n'a été notée en comparaison avec le propofol. La durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital, ainsi que la mortalité étaient similaires entre les groupes. On a par contre observé une incidence d'effets neurocognitifs moindre (agitation, anxiété, délirium) avec la dexmédétomidine qu'avec le propofol (18 contre 29%).

L'étude prospective à répartition aléatoire et contrôlée de Mueller[3] a été publiée récemment et a démontré que l'utilisation de la dexmédétomidine aux soins intensifs pour des patients en sevrage d'alcool, non intubés et ayant nécessité au moins 16 mg de lorazépam sur une période de 4 heures permettait de diminuer l'utilisation ultérieure de benzodiazépines sur une période de 24 heures par rapport aux doses déjà données (-56 mg contre -8 mg  $p = 0,037$ ). Cette diminution des doses de benzodiazépines nécessaires ultérieurement pourrait dans certains cas permettre d'éviter l'intubation. Une différence à ce sujet n'a toutefois pas été objectivée dans l'étude, le nombre de patients étant faible ( $N = 24$ ). Le détail de l'étude se retrouve en annexe 1

# ÉVALUATION SOMMAIRE ABREGÉE

## Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>)

### aux soins intensifs

Plusieurs méta-analyses portant sur l'utilisation de la dexmédétomidine aux soins intensifs ont aussi été réalisées :

- Effets variables sur la durée de la ventilation mécanique; certaines études démontrant un avantage, d'autres aucun (Lin[4] -2,7 h, Xia[5] pas de différence, Fraser[6] -1,8 jour). À noter que deux des six études incluses dans la méta-analyse de Fraser n'ont pas utilisé d'arrêt quotidien de la sédation dans leur protocole, ce qui peut expliquer l'avantage.
- Les méta-analyses ont démontré un effet variable sur la durée de séjour aux soins intensifs lorsque ce critère était rapporté (Tan[7] -0,48 jour, Xia[5] -0,81 jour, Fraser[6] -1,54 jour, Lin[4] pas de différence). On note une certaine hétérogénéité dans ces méta-analyses par rapport aux populations étudiées et aux comparateurs.
- La différence entre le gain sur le plan de la durée de ventilation mécanique et sur le plan de la durée de séjour aux soins intensifs dans certaines études soulève un questionnement sur la validité de ces résultats. On aurait pu s'attendre à ce que ces deux indicateurs aillent dans le même sens et soient du même ordre de grandeur.
- Effets sur le délirium variable (Lin[4] risque relatif 0,36, Xia[5] risque relatif 0,4, Fraser et Tan[6, 7] : prévalence de délirium similaire au comparateur)

#### SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRE-INDICATIONS / MISE EN GARDE / PRÉCAUTIONS

---

Se référer au document du PGTM 2010

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

#### SECTION 7. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

---

##### Lignes directrices

De nouvelles lignes directrices américaines sur la sédation et l'analgésie aux soins intensifs ont aussi été publiées en 2013[8] :

- Elles favorisent l'utilisation d'agents ne faisant pas partie de la classe des benzodiazépines pour la sédation des patients (Grade 2B).
- Elles mettent aussi l'accent sur la nécessité d'atteindre d'abord un degré optimal d'analgésie pour les patients aux soins intensifs : « *analgesia-first sedation* »
- L'utilisation de la dexmédétomidine pour prévenir l'apparition de délirium ne fait pas partie des

recommandations mentionnées dans ces lignes directrices.

- Pour les patients des soins intensifs ayant développé un délirium sans lien avec le sevrage d'alcool ou de benzodiazépines et qui nécessitent une perfusion de sédatifs, les lignes directrices proposent d'utiliser de préférence la dexmédétomidine aux perfusions de benzodiazépines (Grade 2B). Le motif justifiant cette position au profit de l'usage de la dexmédétomidine est principalement basé sur une possible incidence de délirium inférieure avec la dexmédétomidine comparativement aux benzodiazépines. La preuve qui appuie cet argument est toutefois discutable, puisque les benzodiazépines en perfusion dans les études mentionnées dans les lignes directrices (sous-groupe de l'étude MENDS et étude SEDCOM) peuvent mener à une accumulation et, de plus, l'objectif primaire des études mentionnées n'était pas nécessairement de valider l'efficacité de la dexmédétomidine pour des patients déjà atteints de délirium. D'autre part, dans les études MENDS et SEDCOM, l'arrêt quotidien de la sédation n'a pas été effectué à la même fréquence dans le groupe dexmédétomidine que dans le groupe témoin ou n'était pas soumis au protocole. L'absence d'arrêt quotidien de la sédation (qui fait partie des recommandations des lignes directrices américaines) pourrait potentiellement avoir influencé les résultats sur le délirium, la durée de séjour aux soins intensifs ou la durée de l'intubation en faveur de la dexmédétomidine, en raison d'une potentielle accumulation de benzodiazépines.

##### INESSS

Au Québec, pour une troisième fois consécutive, l'INESSS[9] a émis un avis de refus pour la dexmédétomidine. L'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la dexmédétomidine. « La valeur thérapeutique de la dexmédétomidine est toujours reconnue pour la sédation à l'unité des soins intensifs, chez les adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique. À la lumière des données évaluées à ce jour, l'INESSS n'est pas en mesure de confirmer que la dexmédétomidine présente des bénéfices cliniques supérieurs aux autres agents sédatifs comme le midazolam et le propofol sur la durée de séjour aux soins intensifs, la durée de la ventilation mécanique et l'incidence de délirium. En effet, aucun bénéfice particulier sur les aspects cliniques ne peut justifier la différence de coût entre la dexmédétomidine et le midazolam et le propofol. En conséquence, l'INESSS

# ÉVALUATION SOMMAIRE ABREGÉE

## Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>)

### aux soins intensifs

juge que precedex<sup>MC</sup> ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique. »

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique de la dexmédétomidine est toujours reconnue pour la sédation à l'unité des soins intensifs, chez les adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique.
- Les données évaluées à ce jour ne permettent pas de confirmer que la dexmédétomidine présente des bénéfices cliniques supérieurs aux agents sédatifs comme le midazolam et le propofol sur la durée de séjour aux soins intensifs, la durée de la ventilation mécanique et l'incidence de délirium.
- La dexmédétomidine présente des coûts de thérapie plus élevés comparativement au midazolam et au propofol. Aucun bénéfice particulier sur les aspects cliniques ne peut justifier ce coût additionnel.

#### ACMTS

Au Canada, l'ACMTS[10] a émis en janvier 2014 un avis favorable à l'utilisation de la dexmédétomidine aux soins intensifs en reconnaissant toutefois la présence de certains biais importants dans les études :

*“Patients’ medical condition may affect clinical outcomes such as the length of ICU stay and the length of mechanical ventilation; therefore, results of this review should be interpreted with caution because other factors might affect the some of the included outcomes than the sedative agents used. Furthermore, most of the included trials did not consider factors associated with sedation management that could affect patients’ outcomes. These factors include the sedative doses and the administration protocols.”*

*“With respect to the effectiveness of dexmedetomidine, the reviewed evidence showed that dexmedetomidine might be associated with lower ICU stay when compared with traditional sedative agents. The included studies showed that dexmedetomidine was associated with shorter period of mechanical ventilation than the compared groups.”*

## SECTION 8. SOMMAIRE DES DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

Les coûts d'utilisation (ou d'acquisition) des principaux médicaments utilisés pour le traitement sont présentés au tableau suivant. Les données budgétaires et pharmacoéconomiques sont présentées à l'annexe 2. Notons que, malgré la diminution des coûts d'approvisionnement depuis 2010, la dexmédétomidine demeure un sédatif plus coûteux que ceux utilisés couramment.

#### Coûts d'utilisation

Médicaments	Coût fiole (\$)	Coût d'une perfusion de 24 heures selon le débit <sup>A</sup>
Dexmédétomidine 100 mcg/ml (2ml)	44,09 \$/fiole	Débit de 1,4 mcg/kg/h = 529\$ <sup>B</sup>
Midazolam 5 mg/ml (10ml)	5,19 \$/fiole	Débit de 0,2 mg/kg/h = 38\$
Propofol 10 mg/ml (100 ml)	8,67 \$/fiole	Débit de 4 mg/kg/h = 60\$ <sup>C</sup>
Lorazépam 4mg/ml( 1 ml )	1,62\$ / fiole	Dose 4 mg IV q 4 h = 10\$

A: coût pour un patient de 70 kg. À noter que pour le midazolam, le propofol et le lorazépam, ces doses représentent des doses élevées par rapport aux doses utilisées habituellement.

B: aucun bolus administré, coût de 12 fioles

C: coût de 7 fioles

## SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

#### Faits à considérer

- La dexmédétomidine a une valeur reconnue comme sédatif aux soins intensifs.
- Les avantages réels de la dexmédétomidine en termes de diminution de durée de la ventilation mécanique, de diminution de la durée de séjour aux soins intensifs et du délirium demeurent discutables.
- Les plus importantes études réalisées sur la dexmédétomidine dans un contexte de sédation aux soins intensifs ont comparé la dexmédétomidine à d'autres sédatifs couramment utilisés pour une population dont la sédation n'était pas nécessairement problématique à la base. Les critères d'inclusion des études ne visaient pas à étudier des patients dont le régime sédatif ne suffisait pas au maintien d'une bonne sédation. Les données disponibles dans les principales études n'appuient pas l'ajout de la dexmédétomidine au régime en cours dans le but unique d'améliorer la sédation.

# ÉVALUATION SOMMAIRE ABREGÉE

## Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>) aux soins intensifs

- La complexité et la gravité de la condition des patients des soins intensifs des CHU du Québec peuvent dans certains cas justifier le recours à d'autres agents que ceux utilisés traditionnellement pour la sédation et l'analgésie aux soins intensifs.
- Le risque de réaction de sevrage si la dexmédétomidine est utilisée sur une longue période demeure une préoccupation.
- La dexmédétomidine a pour avantage un faible risque de dépression respiratoire par rapport aux benzodiazépines.

### Avis scientifique du PGTM

Le PGTM reconnaît l'utilisation de la dexmédétomidine aux unités de soins intensifs des CHU dans les indications suivantes :

- Sédation des patients admis aux soins intensifs et placés sous ventilation mécanique, pour qui l'extubation est problématique soit :
  - en raison de la présence de délirium et d'agitation, malgré l'utilisation des agents sédatifs habituels à des doses optimales.
  - en raison des doses de sédatifs/narcotiques reçues pour le contrôle du délirium, qui compromettent l'autonomie respiratoire des patients (dans le but d'accélérer la diminution des doses de ces autres sédatifs et éventuellement leur arrêt).

Dans un tel contexte, la dexmédétomidine devrait être réservée aux patients nécessitant une sédation légère à modérée et qui se qualifient pour un arrêt quotidien des autres mesures de sédation déjà en place.

- Sédation de patients agités, hospitalisés aux soins intensifs et non intubés, en sevrage alcoolique<sup>†</sup> et dont l'autonomie respiratoire serait compromise par l'utilisation de doses supplémentaires de benzodiazépines ou d'autres sédatifs.

Le but souhaité dans ce cas consiste à éviter de recourir à l'intubation. L'utilisation de la dexmédétomidine dans un tel contexte ne remplace pas les benzodiazépines pour la prévention des réactions de sevrage ou de convulsions.

La durée d'utilisation de la dexmédétomidine devrait être limitée à 72 h au maximum étant donné le risque théorique de réaction de sevrage lors de l'utilisation prolongée et le coût important du médicament.

### Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoeconomique

Étant donné les coûts significativement plus élevés de la dexmédétomidine comparativement aux autres agents sédatifs utilisés aux soins intensifs, mais reconnaissant la valeur thérapeutique dans des indications spécifiques, le PGTM recommande que chaque demande soit évaluée comme nécessité médicale particulière.

## SECTION 10. RECHERCHE DE LITTÉRATURE

La présente évaluation propose un complément d'informations aux documents produits par l'INESSS et l'ACMTS. Les recommandations du PGTM ont été établies à partir des dernières données disponibles et des positions de l'INESSS et de l'ACMTS.

La description complète de chacune des études n'a pas été réalisée selon la méthodologie qu'applique généralement le PGTM. Le PGTM recommande au lecteur de consulter les publications de l'INESSS et de l'ACMTS pour obtenir un résumé plus détaillé des études mentionnées dans le document, puisque ces évaluations ont été faites selon une méthodologie similaire à celle du PGTM.

Les études de Mueller[3] et Reade[11] [voir addendum] sont toutefois décrites plus en détail dans le tableau en annexe 1, car elles ne font pas parties des études disponibles dans les rapports des deux organismes cités.

<sup>†</sup> « Ou en intoxication » retiré en février 2021 de la recommandation initiale. Le libellé a été modifié pour éviter toute confusion avec un état d'intoxication autre que celui lié à l'alcool.

# ÉVALUATION SOMMAIRE ABREGÉE

## Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>) aux soins intensifs

### SECTION 11. AUTEURS ET RÉVISEURS

---

#### Rédaction du document PGTM :

Auteur principal : Martin Turgeon, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

#### Révision expert :

Dr Marc-André Leclair, intensiviste, chef du programme Soins critiques, CIUSSS de l'Estrie - CHUS  
Dre Caroline Ouellet, intensiviste, CHUM

Dr Ashvini Gursahaney, intensiviste, chef adjoint du département des soins intensifs, CUSM

#### Réviseurs (Membres du PGTM) :

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)  
Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)  
Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)  
Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)]

#### Titre du document :

*Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>) Utilisation aux soins intensifs (Population adulte) – Mise à jour*

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

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

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 13 octobre 2015 et le 22 juin 2016 (addendum)**

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

#### Membres du comité scientifique :

M Ghislain Bérard, CIUSSS de l'Estrie - CHUS  
Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)  
Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)  
Dr Paul Farand, CIUSSS de l'Estrie - CHUS  
Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)  
Dr Pierre Gaudreault, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)

Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

**Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le: 28 octobre 2015 et en juillet 2016 (addendum)**

### ADDENDUM MAI 2016

---

À la suite de l'avis scientifique émis par le PGTM en octobre 2015, une étude jugée importante a nouvellement été publiée. L'étude de Reade et coll.[11] [voir aussi le tableau à l'annexe 1] a validé l'utilisation de la dexmédétomidine afin de faciliter l'extubation des patients en présence de délirium. Cette étude prospective, multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo a comparé l'utilisation de la dexmédétomidine au placebo en vue de faciliter l'extubation de patients admis aux soins intensifs dont le seul élément qui empêchait leur extubation était un délirium avec agitation. Au total, 74 patients ont été inclus dans l'étude. L'étude a démontré une augmentation du nombre d'heures sans support ventilatoire mécanique à 7 jours par rapport au placebo (144,8 vs 127,5 hres,  $\Delta = 17$  hres IC 95[4-33,2]). On a aussi pu observer une tendance vers un pourcentage de patient extubé supérieur à 24 hres (20,5% vs 6,3%  $p = 0,09$ ) et à 48 hres (76,9% vs 59,4%  $p = 0,13$ ) après inclusion dans l'étude. L'utilisation de la dexmédétomidine a été associée à une extubation plus précoce (RR 0,58 IC 95[0,36-0,95]).

Plusieurs marqueurs de délirium semblaient affectés favorablement par la dexmédétomidine tels : diminution du temps avant premier résultat indiquant l'absence de délirium (23,3 hres vs 40 hres  $p = 0,01$ ), diminution du temps passé avec des résultats indiquant la présence de délirium (36 hres vs 62 hres  $p = 0,009$ ) et diminution de la proportion de jours avec délirium après la randomisation (47% vs 62%  $p = 0,05$ ).

On a aussi pu observer une tendance intéressante vers une diminution de la durée de séjour aux soins intensifs après la randomisation (2,9 jours vs 4,1 jours  $p = 0,09$ ). Aucune différence n'a toutefois été observée sur la durée totale de séjour aux soins intensifs ou sur la durée d'hospitalisation.



# ÉVALUATION SOMMAIRE *ABREGÉE*

## Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>) aux soins intensifs

Notons toutefois quelques éléments qui soulèvent un questionnement par rapport à la validité des résultats ou leur application à un large nombre de patients. L'étude a été cessée prématurément après l'inclusion de 74 patients (96 prévus initialement selon le calcul de la taille d'échantillon) en raison d'un arrêt de financement par le manufacturier. Ces 74 patients randomisés l'ont été à partir d'une population d'environ 21 500 admissions aux soins intensifs dans 15 unités dans deux pays. Un très fort pourcentage de patients ont ainsi été exclus de cette étude.

Malgré le fait que l'étude soit à double insu, selon les informations retrouvées dans les annexes de l'étude, il semble que la préparation du médicament ou du placebo à l'étude devait obligatoirement se faire à l'unité de soins, donc potentiellement en présence des membres de l'équipe traitante. Le PGTM se questionne sur cette pratique qui aurait théoriquement pu mener à un bris d'insu. D'autre part, malgré que les résultats présentés dans l'article mentionnent que plus de patients du groupe placebo ont reçu un antipsychotique à n'importe quel moment pendant l'étude (65,6% placebo vs 36,8% dexmédétomidine), les données présentées en annexe semblent démontrer une tendance importante vers des doses totales médianes plus considérables d'antipsychotiques reçues dans le groupe dexmédétomidine par rapport au groupe placebo :

Halopéridol : 27,5 mg vs 12,8 mg

Olanzapine : 21,3 mg vs 10 mg

Rispéridone : 2,3 mg vs 0,5 mg

Quétiapine : 125 mg vs 200mg

Bien qu'aucune de ces différences de dose totale médiane ne soit statistiquement significative, considérant le faible nombre d'individu ayant reçu chaque antipsychotique, le PGTM se questionne sur l'influence qu'aurait pu avoir l'administration de doses d'antipsychotiques apparemment plus importantes (à l'exception de la quétiapine) aux patients du groupe dexmédétomidine. Hormis ces quelques éléments, l'étude de Reade et coll. était bien construite et représente assez bien la population des soins intensifs.

# ÉVALUATION SOMMAIRE ABREGÉE

## Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>)

### aux soins intensifs

## SECTION 12. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

---

### Bibliographie

1. PGTM, *Utilisation de la dexmédétomidine lors de la sédation de la population adulte des soins intensifs*. [http://pgtm.org/documentation/FSW/Dexmedetomidine\\_pediatrie\\_et\\_SI\\_adulte\\_ES\\_20101021.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/Dexmedetomidine_pediatrie_et_SI_adulte_ES_20101021.pdf), 2010: p. 43-55.
2. Jakob, S.M., et al., *Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials*. JAMA, 2012. **307**(11): p. 1151-60.
3. Mueller, S.W., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled dose range study of dexmedetomidine as adjunctive therapy for alcohol withdrawal*. Critical Care Medicine, 2014. **42**(5): p. 1131-9.
4. Lin, Y., et al., *Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? a meta-analysis*. Critical Care, 2012. **16**(5/R169): p. 1-11.
5. Xia, Z.-Q., et al., *Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Journal of Surgical Research, 2013. **185**(2): p. 833-43.
6. Fraser, G.L., et al., *Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Critical Care Medicine, 2013. **41**(9 Suppl 1): p. S30-8.
7. Tan, J.A. and K.M. Ho, *Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis*. Intensive Care Medicine, 2010. **36**(6): p. 926-39.
8. Barr, J., et al., *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit*. Critical Care Medicine, 2013. **41**(1): p. 263-306.
9. INESSS, *Precedex - Sédation aux soins intensifs. Avis au ministre*. [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2014/AvisInnovateurs\\_WEB\\_2014\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2014/AvisInnovateurs_WEB_2014_10.pdf), 2014: p. 144-50.
10. ACMTS, *Dexmedetomidine for Sedation of Patients in the ICU or PICU: Review of Clinical Effectiveness and Safety*. <https://www.cadth.ca/dexmedetomidine-sedation-patients-icu-or-picu-review-clinical-effectiveness-and-safety>, 2014.
11. Reade, M.C., et al., *Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: A randomized clinical trial*. JAMA, 2016. **315**(14): p. 1460-1468.
12. ACMTS, *Dexmedetomidine for Sedation in the ICU or PICU: A Review of Cost-Effectiveness and Guidelines*. <https://www.cadth.ca/dexmedetomidine-sedation-icu-or-picu-review-cost-effectiveness-and-guidelines>, 2014.

# ÉVALUATION SOMMAIRE ABREGÉE

## Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>) aux soins intensifs

### ANNEXE 1 SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Mueller et coll. 2014[3]	24	Étude multicentrique, prospective, à répartition aléatoire, à double-insu, contrôlée par placebo.	Patients admis aux soins intensifs avec sevrage alcoolique sévère (CIWA $\geq$ 15) et ayant nécessité l'équivalent d'au moins 16 mg de lorazépam sur une période de 4 heures	D 1,2 $\mu$ g/kg/h (haute dose) ou D 0,4 $\mu$ g/kg/h (faible dose)  Comparée à Placebo  * + administration de bzd <i>pm</i> (lorazépam de préférence) selon protocole pour contrôle des symptômes	Analyse selon l'intention de traiter  Groupes D haute dose et faible dose combinées pour l'analyse  43,75% des patients ont reçu la D pour 48 h ou moins, 62,5% l'ont reçu pour 72 h ou moins  Objectif primaire : dose de lorazépam requise pendant 24 h après randomisation vs 24 h précédent la randomisation : D : - 56,4 mg vs Placebo : - 8 mg ( $p = 0,037$ )  Résultats primaires perceptibles dès 12 h post début D : -36,5 mg vs -17,5 mg ( $p = 0,027$ )  Pas de différence du nombre d'intubation après le début du traitement vs placebo  Durées de séjour similaires	25% bradycardies avec D vs 0% placebo. (1 seul événement dans le groupe « faible dose » vs 3 événements dans le groupe « haute dose »)  3 épisodes hypotension groupe D vs 0 groupe placebo (2/3 groupe D « haute dose »)

## ÉVALUATION SOMMAIRE ABREGÉE

### Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>) aux soins intensifs

Auteur s-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Reade et coll. 2016[11]	74	Étude multicentrique, prospective, à répartition aléatoire, à double-insu, contrôlée par placebo	Patients admis aux soins intensifs, ventilés mécaniquement et présentant un délirium avec agitation dont l'extubation n'était pas possible uniquement en raison d'un degré d'agitation assez sévère pour rendre impossible la diminution de la sédation sans rendre l'extubation non sécuritaire.	<p>D débutée à 0,5 mcg/kg/h et titrée au besoin entre 0 et 1,5 mcg/kg/h pour un score RASS de 0 ou selon cible fixée par le clinicien</p> <p>Bolus initial de 1,0 mcg/kg sur 20 minutes permis</p> <p>Comparé à Placebo</p> <p>Après 48 h, utilisation ouverte de D permise avec cessation du médicament à l'étude.</p>	<p>Objectif primaire :</p> <p>Temps sans ventilation mécanique pour les 7 premiers jours suivant la randomisation : 144,8 h vs 127,5 h <math>\Delta = 17</math> h IC95 [4,0-33,2]</p> <p>Objectifs secondaires (résumé non exhaustif) :</p> <p>↓ nbre de pt ayant reçu un antipsychotique pendant l'étude : 36,8% vs 65,6% <math>\Delta = -28,8\%</math> IC95 [-51,3% -- -6,3%]</p> <p>D associée à extubation plus précoce : RR 0,58 IC95 [0,36-0,95]</p> <p>↓ temps médian avant extubation : 21,9 h vs 44,3 h <math>\Delta = -19,5</math> h IC95 [-31,1 - -5,3]</p> <p>Tendance vers % patient extubé plus élevé à 24 et 48 h :</p> <p>24h : 20,5% vs 6,3% extubés p = 0,09 48h : 76,9% vs 59,4% p = 0,13</p> <p>Durée de séjour aux soins intensifs après randomisation: différence non statistiquement significative : 2,9 jours vs 4,1 jours (p = 0,09)</p> <p>↓ durée médiane avant résolution du délirium : 23,3 h vs 40 h <math>\Delta = -16</math> h IC95%[-28h - -3h]</p> <p>Tendance vers diminution utilisation de contentions à tout moment pendant l'étude : 26,3% vs 46,9% p = 0,07</p> <p>** Multiples autres objectifs sans ajustement statistique</p>	<p>Pas de différence statistique entre l'incidence de bradycardie ou d'hypotension nécessitant l'utilisation de vasopresseurs : Bradycardie : 5,3% vs 0 p = 0,50</p> <p>Aucune auto-extubation</p> <p>Pour les patients ayant reçu au moins une dose d'antipsychotique, les doses médianes totales d'antipsychotique étaient numériquement plus élevées dans le groupe D pour l'ensemble des antipsychotiques à l'exception de la quétiapine :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Halopéridol : 27,5 vs 12,8 mg</li> <li>• Olanzapine : 21,3 vs 10 mg</li> <li>• Risperidone : 2,3 vs 0,5 mg</li> <li>• Quétiapine : 125 vs 200 mg</li> </ul> <p>La plupart des patients avaient une sédation à base de propofol avant la randomisation (100% vs 90,6%)</p> <p>Peu d'utilisation du midazolam 24h avant la randomisation (10,5% vs 15,6%)</p> <p>% d'utilisation de morphine et fentanyl similaire entre les groupes avant randomisation</p> <p>Un patient du groupe P a reçu la D de façon ouverte entre 48 h et 7 jours après la randomisation (3,1%)</p>

D : Dexmédétomidine bzd : benzodiazépines P : Placebo RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale RR : Rapport de Risque  
 Pour les autres études mentionnées dans le document, le lecteur est prié de se référer aux évaluations de l'INESSS et de l'ACMTS qui détaillent chacune des études

# ÉVALUATION SOMMAIRE ABREGÉE

## Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>)

### aux soins intensifs

## ANNEXE 2 IMPACT BUDGÉTAIRE ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

---

### Impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté dans cette section concerne l'ensemble des cinq CHU afin d'éviter toute identification d'un CHU en particulier et toute comparaison entre les établissements.

	2013-2014	2014-2015	2015-2016 (6 périodes)
<b>Total des cinq CHU</b>	464 146 \$	437 856 \$	289 560 \$

### Données pharmacoéconomiques

L'analyse économique réalisée par l'INESSS démontre que la dexmédétomidine engendre des coûts de thérapie plus élevés comparativement au midazolam et au propofol.

En plus de l'analyse économique présentée dans l'analyse de l'INESSS, le PGTM a aussi répertorié une autre analyse économique publiée par l'ACMTS en 2014[12]. Ce rapport met l'accent sur les études ayant évalué l'aspect coût-efficacité de l'utilisation de la dexmédétomidine aux soins intensifs pour les adultes et en pédiatrie. Le rapport inclut les données de six études pharmaco-économiques. Cinq des six études incluses démontraient une réduction des coûts totaux d'hospitalisation et de séjour aux soins intensifs. Par contre, lorsque les résultats étaient analysés en termes de durée de séjour aux soins intensifs ou de durée totale d'hospitalisation, les résultats n'étaient pas cohérents, ce qui était reflété par un gain très limité en termes de QALY. On note certaines limites des études prises en compte, notamment la nature rétrospective de certaines données utilisées et le fait que certaines études pharmacoéconomiques ont basé leurs hypothèses sur les données provenant d'une seule étude clinique. On remet aussi en question l'application des conclusions des études au contexte canadien, une seule des études mentionnées ayant utilisé une perspective canadienne.