



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# DEXMEDETOMIDINE

(PRECEDEX<sup>MD</sup>)

UTILISATION AUX SOINS INTENSIFS  
(POPULATION ADULTE)

2<sup>E</sup> MISE A JOUR

## PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

---

*Évaluation - mise à jour 2020*

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



McGill University  
Health Centre



CHU Sainte-Justine  
Université de Montréal



CHUM  
Centre hospitalier  
de l'Université de Montréal



CHU  
de Québec  
Université Laval



Centre intégré  
universitaire de santé  
et de services sociaux  
de Québec - Centre  
de réhabilitation  
de la région de  
Québec

---

Approuvé par le PGTM le 7 juillet 2020

## ***AVIS***

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la 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 mois de mai 2020. 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.

# Table des matières

CONTEXTE .....	4
QUESTIONS DÉCISIONNELLES .....	4
QUESTIONS D'ÉVALUATION .....	4
MÉTHODOLOGIE .....	4
FAITS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION .....	4
RECOMMANDATIONS SCIENTIFIQUES DU PGTM .....	7
<b>SECTION 1 INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
<b>SECTION 2 QUESTION DÉCISIONNELLE ET QUESTIONS D'ÉVALUATION.....</b>	<b>9</b>
2.1 Question décisionnelle .....	9
2.2 Questions d'évaluation .....	9
<b>SECTION 3 MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION .....</b>	<b>10</b>
3.1 Recherche documentaire.....	10
3.2 Sélection et évaluation de l'admissibilité des publications .....	10
3.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données .....	10
<b>SECTION 4 STATUT DU MÉDICAMENT .....</b>	<b>12</b>
4.1 Santé Canada .....	12
4.2 ACMTS .....	12
4.3 INESSS 13 .....	12
4.4 Formulaires provinciaux et autres organismes.....	13
4.5 Liste de médicaments du Québec (RAMQ) .....	13
<b>SECTION 5 RÉSULTAT DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>14</b>
5.1 Efficacité et innocuité .....	14
5.2 Description des études retenues pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité.....	15
5.3 Guide de pratique.....	15
5.3.1 Sédation.....	15
5.3.1.1 Recommandations : AGITATION, SÉDATION .....	16
5.3.2 Délirium .....	16
5.3.2.1 Recommandations : DÉLIRIUM .....	17
5.4 Revues systématiques et méta-analyses .....	17
<b>SECTION 6 SOMMAIRE DES DONNÉES ÉCONOMIQUES .....</b>	<b>35</b>
6.1 Coûts en médicament .....	35
<b>SECTION 7 ANALYSES / RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>36</b>
7.1 Efficacité .....	36
7.2 Faits à prendre en considération.....	39
7.3 RECOMMANDATIONS SCIENTIFIQUES DU PGTM.....	42
<b>SECTION 8 AUTEURS ET RÉVISEURS .....</b>	<b>43</b>
<b>SECTION 9 BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES.....</b>	<b>44</b>
Analyse économique de l'ACMTS.....	53

## RÉSUMÉ

### CONTEXTE

Dans le passé, le PGTM a publié plusieurs rapports pour situer la place de la **dexmédétomidine** dans diverses indications. Son usage aux soins intensifs a évolué dans les dernières années. Le PGTM a jugé qu'une mise à jour des documents publiés (2011, 2016) était nécessaire afin de revoir les recommandations antérieures et de vérifier si d'autres indications pouvaient s'ajouter à celles déjà étudiées, pour bien positionner la place de cet agent dans la pratique, selon les données probantes récentes.

### QUESTIONS DÉCISIONNELLES

Par rapport aux recommandations antérieures du PGTM sur l'usage de la dexmédétomidine pour les adultes aux unités de soins intensifs (USI), quelles sont les indications pour lesquelles les données probantes sont jugées suffisantes :

- Pour justifier une mise à jour des recommandations?
- Pour justifier un ajout?

### QUESTIONS D'ÉVALUATION

1. Quelle est la place de la dexmédétomidine pour la sédation par rapport aux autres médicaments utilisés usuellement en première intention?
2. Quelle est la place de la dexmédétomidine aux USI pour la prévention ou le traitement du délirium d'un patient dont le risque d'intubation est élevé

### MÉTHODOLOGIE

La méthodologie du PGTM, telle qu'il l'a décrite dans son guide [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca) a été appliquée, soit :

- Recherche documentaire, sélection et évaluation de l'admissibilité, évaluation de la qualité et extraction des données
- Rédaction et révision interne et externe du document
- Approbation par les comités scientifique et exécutif

### FAITS À PRENDRE EN CONSIDÉRATION

- L'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de la **dexmédétomidine** utilisée pour la sédation des adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique à l'unité des soins intensifs.
- L'INESSS n'a pas reconnu la valeur économique de la **dexmédétomidine** pour la sédation par rapport au midazolam ou au propofol. Depuis, le coût d'acquisition de la dexmédétomidine a diminué considérablement, passant de 64 \$ (2010) à 44 \$ (2016) puis à 9 \$ (2020) pour une fiole de 200 mcg.
- Depuis la dernière évaluation de l'INESSS (2014) et celle du PGTM (2016), de nombreuses publications ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la **dexmédétomidine** pour la sédation ou le délirium aux soins

intensifs, dont un guide de pratique, une synthèse de l'ACMTS<sup>1</sup> et plusieurs revues systématiques et méta-analyses de bonne qualité méthodologique.

- Le guide de pratique qui sert actuellement de référence aux cliniciens recommande que :
  - pour la population médicale ou chirurgicale (sauf la chirurgie cardiaque planifiée) admise à l'USI, le propofol et la **dexmédétomidine** puissent être utilisés de préférence aux benzodiazépines, pour la sédation en soins critiques de l'adulte ventilé mécaniquement; (faible niveau de preuve)
  - la **dexmédétomidine** ne soit pas utilisée en prévention du délirium, faute de preuves;
  - la **dexmédétomidine** puisse être utilisée pour le traitement du délirium du patient adulte ventilé mécaniquement lorsque l'agitation empêche le sevrage ou l'extubation. (Niveau de preuve faible)
- La revue de synthèse de l'ACMTS rapporte que la dexmédétomidine à l'USI :
  - peut améliorer les taux de délirium par rapport au midazolam et au propofol; cependant, elle peut aussi augmenter les taux de bradycardie par rapport aux sédatifs traditionnels;
  - peut diminuer le temps consacré à la ventilation mécanique par rapport au midazolam;
  - peut diminuer le temps d'extubation (suppression du tube endotrachéal) par rapport au midazolam et au propofol;
  - peut être économique en comparaison des sédatifs traditionnels; cependant, cet énoncé repose sur des hypothèses concernant les coûts des USI, des soins infirmiers et de la ventilation mécanique, et de la durée d'un épisode de délirium.
- Les résultats de l'étude « SPICE III »<sup>12</sup>, qui comptait 4 000 patients, ne démontrent pas d'avantage de la dexmédétomidine sur la mortalité et rapportent qu'une sédation supplémentaire avec d'autres agents est souvent nécessaire. Des avantages de la **dexmédétomidine** par rapport au propofol ou au midazolam n'ont pas été démontrés pour tous les indicateurs évalués, quoique la façon d'analyser les données sur la durée du délirium et de la ventilation mécanique laisse perplexe.
- Les résultats des méta-analyses diffèrent selon les indicateurs évalués, tout comme les niveaux de preuve (faibles à élevés) ou l'estimation de l'hétérogénéité (0 % à 99 %). Plusieurs raisons peuvent expliquer ces différences, notamment :
  - le protocole de prise en charge des patients aux USI qui varie selon les hôpitaux;
  - le protocole de sédation, y compris les critères de sédation visés et d'ajustement de la **dexmédétomidine**, qui varient selon les hôpitaux;
  - la définition du délirium qui varie selon les publications;
  - le protocole de prise en charge du délirium qui varie selon les hôpitaux;
  - l'influence de facteurs externes (p. ex. : la médication concomitante autorisée);
  - la taille des échantillons souvent insuffisante;

---

<sup>1</sup> ACMTS: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

- les grandes différences de population entre les diverses études.
- Par rapport aux différents indicateurs d'efficacité, on observe certaines tendances :
  - durée de la ventilation mécanique : les résultats varient, mais tous tendent généralement vers une diminution de la durée de la ventilation mécanique associée à la **dexmédétomidine**, avec un niveau de preuve variable;
  - temps requis pour l'extubation : indicateur que plusieurs publications n'ont pas évalué, mais les résultats de toutes celles qui l'ont étudié rapportent une diminution statistiquement significative mais avec un impact clinique variable (de 1,74 à 31,6 h) ;
  - durée du délirium : les résultats de la **dexmédétomidine** sont favorables pour le traitement du délirium. Pour la prévention, ils sont plus contradictoires, mais ils sont mieux appuyés par des preuves pour la population des soins chirurgicaux;
  - temps de séjour à l'USI ou à l'hôpital : les résultats rapportés sont très variables et difficiles à interpréter. Certains auteurs rapportent une diminution significative alors que d'autres n'ont pas observé de différence avec le placebo ou d'autres traitements. L'hétérogénéité estimée est très variable (de 0 % à 99 %);
- Par rapport aux différents indicateurs d'innocuité :
  - Mortalité : au regard des résultats disponibles, il est difficile de conclure. Une seule revue a réussi à démontrer une diminution à 28 jours dans une sous-population (patients avec sepsis ou choc septique). L'étude « SPICE III »<sup>12</sup> ne trouve aucune différence de mortalité à 90 jours.
  - les effets indésirables de bradycardie, d'hypotension ou d'asystolie sont associés soit à la **dexmédétomidine**, soit au propofol, ne sembleraient pas cliniquement significatifs. Les avantages de la **dexmédétomidine** surpasseraient les risques.
- Considérant seulement le coût d'acquisition, une perfusion de **dexmédétomidine** demeure environ trois fois plus chère qu'une perfusion de propofol ou de midazolam.

## RECOMMANDATIONS SCIENTIFIQUES DU PGTM

À la lumière des données disponibles, le comité scientifique du PGTM recommande que :

- La dexmédétomidine puisse être un choix de première intention lorsque le propofol ne peut être utilisé, pour la sédation en soins critiques de l'adulte ventilé mécaniquement. La dexmédétomidine devrait être prescrite pour une sédation légère à modérée.
- La dexmédétomidine puisse être utilisée pour le traitement du délirium du patient adulte ventilé mécaniquement lorsque l'agitation empêche le sevrage ou l'extubation;
- La dexmédétomidine ne soit pas utilisée dans l'unique but de prévenir un délirium, faute de preuves suffisantes.
- La surveillance et la documentation prospectives des effets indésirables, notamment la bradycardie et l'asystolie, aient lieu afin de mieux évaluer l'impact de la dexmédétomidine sur ces effets, par rapport à l'ensemble des autres interventions.

### Note :

Puisqu'il n'y a pas de nouvelles données qui nécessitent une révision des recommandations antérieures au regard du sevrage alcoolique\*, le PGTM maintient la position qu'il avait prise dans le document de 2016, soit :

- 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.

\* « 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.

## **SECTION 1 INTRODUCTION**

---

La dexmédétomidine est un agoniste spécifique et sélectif des récepteurs alpha-2 adrénergiques centraux, ce qui lui confère notamment des propriétés sédatives, anxiolytiques et analgésiques. Dans le passé, le PGTM a publié plusieurs rapports pour situer la place de la dexmédétomidine dans diverses indications. Son usage aux soins intensifs a évolué dans les dernières années. Une mise à jour des documents antérieurement publiés par le PGTM (2011, 2016) s'avérait nécessaire afin de revoir les recommandations antérieures et de vérifier si d'autres indications pouvaient s'ajouter à celles déjà étudiées, pour bien positionner la place de cet agent dans la pratique, selon les données probantes récentes.

Dans un contexte d'adultes aux soins intensifs, le PGTM a déjà étudié les indications suivantes et les ont reconnues dans le rapport antérieur de 2016 :

- 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 ou de 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 finalement leur arrêt).
- 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

---

\* « 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.



## SECTION 2 QUESTION DÉCISIONNELLE ET QUESTIONS D'ÉVALUATION

---

### 2.1 Question décisionnelle

Par rapport aux recommandations antérieures du PGTM sur l'usage de la dexmédétomidine pour les adultes aux unités de soins intensifs (USI), quelles sont les indications pour lesquelles les données probantes sont jugées suffisantes :

- pour justifier une mise à jour des recommandations?
- pour justifier un ajout?

### 2.2 Questions d'évaluation

- Quelle est la place de la dexmédétomidine dans la sédation par rapport aux autres médicaments utilisés usuellement en première intention?
- Quelle est la place de la dexmédétomidine aux USI dans la prévention ou le traitement du délirium d'un patient dont le risque de nécessiter une intubation est élevé?

## **SECTION 3 MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION**

---

### **3.1 Recherche documentaire**

Une première recherche de la littérature scientifique a été menée dans les bases de données PUBMED et *The Cochrane Library* pour recenser les références publiées pour la sédation à la dexmédétomidine des adultes aux soins intensifs.

Une deuxième recherche menée dans les mêmes bases de données a permis de trouver les références de publications sur la dexmédétomidine utilisée pour prévenir ou traiter le délirium du patient adulte admis aux soins intensifs, dont le risque de nécessiter une intubation élevé.

La consultation a aussi porté sur les sites des organismes d'évaluation, INESSS et ACMTS.

La recherche de littérature s'est limitée aux publications de langue anglaise et française et aux documents publiés entre 2015 et mai 2020, soit depuis la dernière évaluation du PGTM.

### **3.2 Sélection et évaluation de l'admissibilité des publications**

La sélection des publications a été effectuée par un des évaluateurs (MCM) et validée par un deuxième (MT) selon les critères d'inclusion et les limites spécifiées au tableau I. En cas de désaccord, l'avis d'un troisième évaluateur (FV) était sollicité.

### **3.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données**

Un premier évaluateur (MCM) a évalué la qualité des publications retenues et un deuxième (MT) a procédé à la validation. En cas d'absence de consensus, l'intervention d'un troisième évaluateur (FV) était possible.

L'évaluation de la qualité méthodologique des publications a été réalisée à l'aide des grilles habituellement utilisées par le PGTM et disponibles dans le *Guide méthodologique du PGTM* (AMSTAR pour les revues systématiques et méta-analyses, AGREE II pour le guide de pratique et la grille de Linda Lévesque pour l'essai clinique).

En raison du nombre important de publications présentant un niveau de preuves adéquat, seuls les guides de pratique, les revues systématiques et les méta-analyses ont été pris en compte pour répondre aux besoins de cette évaluation. Un seul essai clinique a été inclus en complément en raison de l'importance des résultats apportés par cette étude de grande envergure.

Les publications évaluées et retenues sont présentées à la section 5 pour le volet de l'efficacité et pour le volet de la sécurité et de l'innocuité.

**Tableau 1. Critères d’admissibilité et limites pour l’évaluation de l’efficacité et de l’innocuité**

		CRITÈRES D’INCLUSION		
<b>Population</b>	Population adulte admise dans une unité de soins intensifs			
<b>Intervention</b>	Dexmédétomidine			
<b>Comparateur(s)</b>	Autres agents de sédation ou le délirium			
<b>Résultats</b>	<p><b>Efficacité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temps de séjour aux soins intensifs</li> <li>• Temps de séjour hospitalier</li> <li>• Durée de la ventilation mécanique</li> <li>• Temps requis pour l’extubation</li> <li>• Durée d’un épisode de délirium</li> <li>• Incidence de délirium</li> <li>• Durée du délirium</li> <li>• Mortalité</li> </ul> <p><b>Innocuité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradycardie</li> <li>• Hypotension</li> </ul>			
<b>Types de documents hiérarchisés en fonction de la force du protocole de recherche</b>	<p>Recherche documentaire selon un processus itératif (on recherche le premier niveau et, si les données sont insuffisantes, on recherche le niveau suivant)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Rapports d’ETMIS, revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyse, guides de pratique</li> <li>ii. ECR (essais cliniques randomisés)</li> <li>iii. Études observationnelles</li> <li>iv. Séries de cas</li> <li>v. Études de cas</li> <li>vi. Études expérimentales</li> <li>vii. Avis ou consensus d’experts</li> </ol>			
<b>Limites</b>		<b>Critères d’exclusion</b>		
Période : Du 1 <sup>er</sup> janvier 2015 au 7 mai 2020 Langue : anglais et français		ii à vii Résumé de congrès		

*Légende : NSP – Ne sait pas*

## SECTION 4 STATUT DU MÉDICAMENT

---

### 4.1 Santé Canada

La dexmédétomidine est indiquée et approuvée au Canada pour la population adulte qui nécessite une :

#### *Sédation aux soins intensifs*

- Precedex<sup>MD</sup> en perfusion intraveineuse continue est indiqué pour la sédation de patients initialement intubés et sous ventilation mécanique, pendant un traitement qui leur est administré en soins intensifs. La perfusion de Precedex<sup>MD</sup> ne devrait généralement pas être poursuivie au-delà de 24 heures.
- Precedex<sup>MD</sup> a été administré par perfusion continue à des patients sous ventilation mécanique avant, l'extubation, pendant l'extubation et après l'extubation. Il n'est pas nécessaire d'arrêter l'administration de Precedex<sup>MD</sup> avant l'extubation.

#### *Sédation consciente*

- Precedex<sup>MD</sup> en perfusion intraveineuse continue est indiqué 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, de l'anglais *Monitored Anesthesia Care*), 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.

### 4.2 ACMTS

#### **L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)**

Depuis la dernière évaluation du PGTM, l'ACMTS a publié en 2017 une synthèse des preuves (en bref) sur la dexmédétomidine pour la sédation aux soins intensifs ainsi qu'une évaluation économique (détaillée en annexe du présent document). Cette synthèse a été élaborée à partir de l'analyse de 19 ECR. Dans sa synthèse, l'ACMTS rapporte que l'utilisation de la dexmédétomidine dans une USI peut entraîner :

- une diminution de l'incidence du délirium par rapport au midazolam et au propofol;
- une incidence accrue de bradycardie par rapport au midazolam, au lorazépam et au propofol;
- une diminution du temps d'extubation (suppression du tube endotrachéal) par rapport au midazolam et au propofol;
- une diminution de la durée de ventilation mécanique (respiration assistée) par rapport au midazolam.

Par ailleurs, l'ACMTS résume dans des messages-clés les informations suivantes :

- L'utilisation de la dexmédétomidine en USI peut améliorer les taux de délirium par rapport au midazolam et au propofol; cependant, elle peut aussi augmenter les taux de bradycardie par rapport aux sédatifs traditionnels (midazolam, lorazépam et propofol).

- L'utilisation de la dexmédétomidine peut diminuer le temps consacré à la ventilation mécanique par rapport au midazolam. Elle peut également diminuer le temps d'extubation (suppression du tube endotrachéal) par rapport au midazolam et au propofol.
- La dexmédétomidine peut être économique en comparaison des sédatifs traditionnels; cependant, cet énoncé repose sur des hypothèses concernant les coûts des USI, des soins infirmiers et de la ventilation mécanique, et de la durée d'un épisode de délirium.

### **4.3 INESSS**

#### **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**

En 2014, l'INESSS a refusé pour une troisième fois la dexmédétomidine pour valeur économique et pharmacoéconomique. Quant à la valeur thérapeutique, elle est reconnue pour la sédation à l'USI des adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique. L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler la recommandation au ministre dans son dernier avis :

- 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

### **4.4 Formulaires provinciaux et autres organismes**

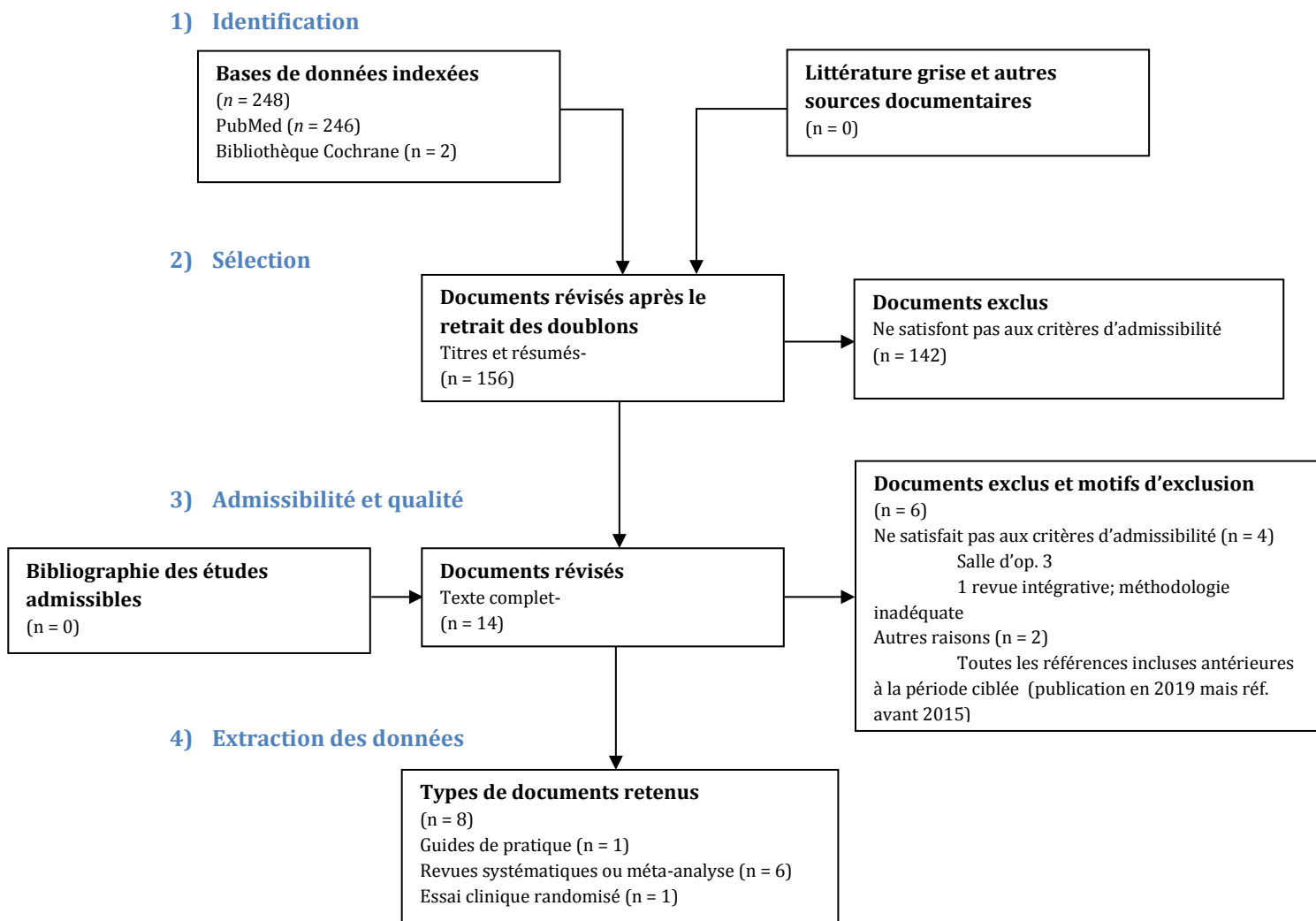
### **4.5 Liste de médicaments du Québec (RAMQ)**

La dexmédétomidine ne figure pas à la « Liste des médicaments – Établissements ».

## SECTION 5 RÉSULTAT DE LA RECHERCHE

### 5.1 Efficacité et innocuité

Figure 1. Diagramme de processus de sélection des documents



Recherche effectuée en mai 2020

## **5.2 Description des études retenues pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité**

Parmi les publications retenues, on trouve un guide de pratique américain, spécifique à l'USI et publié en 2018. À ce guide, s'ajoutent plusieurs revues systématiques et méta-analyses (N = 6). L'essai clinique randomisé « SPICE III »<sup>12</sup>, publié en 2019, qui n'a pas été inclus dans les méta-analyses ou les revues systématiques de ce rapport, a été pris en compte dans le présent rapport. En raison de l'importance des résultats apportés par cette étude de grande envergure, le PGTM se devait de le prendre en considération. En effet, les objectifs de cette étude ainsi que le grand nombre de participants (N = 4000) permettent de contribuer de façon significative à répondre aux questions décisionnelles et d'évaluation. À titre comparatif, les essais cliniques randomisés ayant évalué la dexmédétomidine à l'USI comportent un nombre variable de patients, mais rarement plus de 500 patients (souvent environ 200).

## **5.3 Guide de pratique**

**DEVLIN JW, SKROBIK Y, GÉLINAS C ET COLL. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE PREVENTION AND MANAGEMENT OF PAIN, AGITATION/SEDATION, DELIRIUM, IMMOBILITY, AND SLEEP DISRUPTION IN ADULTS PATIENTS IN THE ICU.**

Ce guide de pratique a pour but de mettre à jour les dernières lignes directrices qui dataient de 2013. Un groupe de travail, formé de 32 experts, 4 méthodologistes et 4 patients (survivants de soins intensifs) ont émis des recommandations basées sur les preuves. Cinq sections ont été développées, soit douleur, agitation et sédation, délirium, immobilisation et sommeil. Seules les sections d'intérêt pour ce document ont été retenues et critiquées. Les auteurs ont décrit de façon adéquate chacune des étapes de la méthodologie et ont respecté les standards reconnus. La recherche de littérature était complète et couvrait de 1990 à 2015. La qualité des données a été évaluée et une gradation des recommandations a eu lieu selon la méthode *GRADE*<sup>\*</sup>. Les points qui manquent de preuves claires ont été bien établis. La déclaration des conflits d'intérêts a été faite en bonne et due forme.

### **5.3.1 Sédation**

Les auteurs soulignent l'importance de procéder dès le début à une bonne évaluation du degré de sédation requis et de le réévaluer objectivement et fréquemment en fonction de l'évolution de la condition clinique. La profondeur de la sédation peut avoir un impact important sur la récupération d'un malade après un séjour à l'USI. Par ailleurs, la sédation influence d'autres aspects, notamment la facilité des interventions et la mobilisation. La mortalité et la récupération physique, neurocognitive ou psychologique sont toutes influencées par le degré de sédation. Finalement, les médicaments sédatifs présentent des caractéristiques pharmacologiques différentes et un profil d'effets indésirables, qui doivent être pris en compte pour sélectionner l'agent optimal selon la situation clinique.

#### **Choix du sédatif**

Parmi les médicaments disponibles, le propofol ou la dexmédétomidine sont préférables aux benzodiazépines (midazolam ou lorazepam) pour les patients recevant des soins critiques et ventilés mécaniquement, en

---

<sup>\*</sup> GRADE : *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working's group methodology.*

raison d'un meilleur profil à court terme des indicateurs, tels que la durée de séjour à l'USI, la durée de la ventilation mécanique et le délirium.

### ***Propofol ou dexmédétomidine***

- Trois études cliniques randomisées (N = 850) n'ont pas montré de différence entre la dexmédétomidine et le propofol quant au temps requis avant l'extubation d'un patient;
- Bien que les données soient de faible qualité, on note un léger avantage de la dexmédétomidine et du propofol sur les benzodiazépines quant au temps nécessaire pour atteindre une sédation légère et au délai d'extubation. Aucune différence importante sur ces indicateurs n'a pu être démontrée entre la dexmédétomidine et le propofol;
- Les patients devant subir une chirurgie cardiaque planifiée présentent des caractéristiques différentes des patients médicaux ou de ceux subissant d'autres actes chirurgicaux. Ils ont été évalués séparément, et seuls le propofol et les benzodiazépines ont été comparés et positionnés.
- Le rôle des benzodiazépines par rapport au propofol ou à la dexmédétomidine pour les patients hémodynamiquement instables, qui nécessitent une sédation profonde, qui sont exposés au risque de délirium ou qui présentent des symptômes de sevrage alcoolique reste encore à être établi;
- La dexmédétomidine ne devrait pas être utilisée pour une sédation profonde (avec ou sans bloc neuromusculaire);
- Le coût variant grandement entre les pays, les auteurs n'ont pas voulu se positionner sur cet aspect;
- Les avantages et inconvénients d'utiliser le propofol ou la dexmédétomidine s'équivalent, d'où la position prise d'utiliser l'un ou l'autre pour la sédation à l'USI.

#### **5.3.1.1 Recommandations : AGITATION, SÉDATION**

- Pour la population médicale ou chirurgicale (sauf la chirurgie cardiaque planifiée) admise à l'USI, il est possible d'utiliser le propofol ou la dexmédétomidine de préférence aux benzodiazépines pour la sédation en soins critiques de l'adulte ventilé mécaniquement. (faible niveau de preuve)

### **5.3.2 Délirium**

Le délirium est une affection fréquente, bien connue des experts en soins intensifs. Le délirium peut être très inquiétant pour le patient ou pour ses proches. Par ailleurs, il est associé à une moins bonne récupération, à une durée de séjour aux soins intensifs et hospitaliers prolongée, de même qu'à des coûts supplémentaires. Des données probantes bien appuyées démontrent que l'usage des benzodiazépines pour les patients admis à l'USI représente un facteur de risque associé au délirium.

#### ***Prévention***

Les auteurs ne recommandent pas l'usage de la dexmédétomidine pour la prévention du délirium en raison de la faible qualité des preuves. Bien qu'une étude ait démontré que l'administration nocturne d'une faible dose de dexmédétomidine était associée à une proportion significativement plus importante de patients sans délirium (84 % vs 54 %;  $p = 0,008$ ), cela ne se traduisait pas de façon statistiquement ou cliniquement



significative sur les autres indicateurs évalués, soit la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour à l'USI et la mortalité.

### **Traitement**

Une seule étude randomisée et contrôlée avec placebo (N = 71/21 500 patients) a évalué l'usage de la dexmédétomidine pour traiter l'agitation empêchant un sevrage du ventilateur. Cette étude a dû être interrompue prématurément, faute de fonds de la part du manufacturier. Bien que des résultats préliminaires tendent à démontrer un nombre faible, mais significativement plus élevé d'heures sans ventilation, la dexmédétomidine n'a pas eu d'impact sur la durée de séjour à l'USI ou à l'hôpital, ni sur l'endroit de convalescence où est dirigé le patient après son hospitalisation. Il faut souligner que les patients n'avaient pas reçu d'opioïdes de façon régulière; des cas d'agitation pourraient avoir été associés à de la douleur. De même, le nombre de patients enrôlés présentant un sevrage alcoolique n'est pas rapporté.

Malgré le peu de données, les auteurs ont jugé que les avantages d'utiliser la dexmédétomidine pour traiter le délirium de patients adultes ventilés mécaniquement et dont l'agitation empêchait le sevrage du ventilateur surpassent les risques. Par contre, ils mentionnent que le rôle de la dexmédétomidine demeure incertain pour :

- le traitement du délirium d'une population adulte ventilée mais non agitée;
- les malades présentant une agitation n'empêchant pas le sevrage du ventilateur.

#### **5.3.2.1 Recommandations : DÉLIRIUM**

➤ Prévention

La dexmédétomidine ne devrait pas servir à la prévention du délirium, faute de preuves.

➤ Traitement

La dexmédétomidine peut être utilisée pour le traitement du délirium du patient adulte ventilé mécaniquement lorsque l'agitation empêche le sevrage ou l'extubation. (faible niveau de preuve)

## **5.4 Revues systématiques et méta-analyses**

**CHEN P, JIANG J, ZHANG Y, ET COLL. EFFECT OF DEXMEDETOMIDINE ON DURATION OF MECHANICAL VENTILATION IN SEPTIC PATIENTS : A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.**

### **Objectifs**

Cette revue systématique et méta-analyse avait pour objectif primaire de déterminer l'influence de la dexmédétomidine sur la durée de la ventilation mécanique de patients adultes ayant reçu un diagnostic de sepsis ou de choc septique.

Les objectifs secondaires évalués étaient :

- la mortalité à 28 jours
- le nombre de jours sans ventilation

Ce dernier objectif était défini comme étant le nombre de jours où le patient est vivant et libre de ventilation pendant 28 jours après l'enrôlement dans l'étude.

## **Méthodologie**

Les auteurs ont appliqué la méthodologie *PRISMA*<sup>\*</sup>. Ils ont décrit de façon adéquate chacune des étapes et ont respecté les standards reconnus. Les critères d'admissibilité, la sélection des études et l'extraction de données sont conformes aux standards reconnus. La recherche de littérature était complète et couvrait de 1990 à 2019 (dates variables selon les bases de données retenues), sans restriction sur le plan de la langue. Seules les études randomisées et contrôlées (ECR) prospectives étaient admissibles. Les risques de biais ont été évalués à l'aide de l'outil de Cochrane. Les auteurs ont expliqué les analyses statistiques et l'évaluation des risques de biais et d'hétérogénéité. Ils ont évalué la qualité des données probantes selon le système *GRADE*. La déclaration des conflits d'intérêts a eu lieu en bonne et due forme.

## **Résultats**

Quatre essais cliniques randomisés prospectifs ont été inclus dans la méta-analyse (N = 349). Parmi ceux-ci, trois ont rapporté comme un objectif la durée de ventilation mécanique. Les auteurs ont noté quelques biais dans la façon dont certains résultats sont rapportés. Dans trois études, la comparaison portait sur la dexmédétomidine par rapport au propofol et à l'association propofol-midazolam. Une étude a formé deux groupes témoins, soit le propofol ou le midazolam. Les données ont dû être agglomérées. Les résultats suivants ont été rapportés :

- Groupe propofol : l'usage de la dexmédétomidine n'a pas permis de diminuer significativement la durée de la ventilation mécanique (IC 95 % : -0,13 à 1,42; p = 0,10; I2 = 47 %)†
- Groupe midazolam : la sédation avec la dexmédétomidine n'a pas permis de diminuer significativement la durée de la ventilation mécanique (IC 95 % : -1,58 à 1,72; p = 0,94; I2 = 60 %)
- Les résultats relatifs à l'objectif secondaire du nombre de jours sans ventilation ont été rapportés dans deux études et sont contradictoires. Après la méta-analyse, il ressort que les patients n'ayant pas reçu la dexmédétomidine auraient une durée sans soutien ventilatoire significativement plus courte IC 95 % : 0,26 à 6,89; p = 0,03; I2 = 0 %).
- Toutes les études ont évalué la mortalité à 28 jours. Les résultats de la méta-analyse rapportent que l'usage de la dexmédétomidine améliorerait les résultats sur la mortalité à court terme (RR‡ 0,61; IC 95 % : 0,49 à 0,94; p = 0,02; I2 = 0 %).

Les résultats d'une publication ont dû être retirés en raison de valeurs aberrantes. Malgré tout, ce retrait n'a pas influencé les résultats. Par ailleurs, aucun biais de publication n'a été observé, selon une évaluation basée sur le graphique en entonnoir.

## **Discussion**

Les auteurs comparent leurs résultats avec ceux précédemment publiés et remarquent que certains sont contradictoires. Les hypothèses émises pour expliquer cette différence mentionneraient principalement le fait que les analyses de patients atteints de sepsis ou de choc septique représentent une sous-population qui

---

\* PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

† IC : intervalle de confiance; I<sup>2</sup> : test d'hétérogénéité

‡ RR : risque relatif

n'a pas nécessairement été sous-analysée dans les résultats antérieurs, alors qu'il s'agit de la population cible de cette méta-analyse.

Les limites rapportées sont les suivantes :

- Seules quatre publications ayant étudié les patients souffrant de sepsis ou de choc septique ont été prises en compte. Ainsi, les résultats ne sont pas solidement appuyés et ne suffisent pas à garantir ceux d'une future étude à plus large échelle. Cet aspect doit être pris en considération avant l'utilisation de ces résultats en clinique.
- Une publication a inclus des patients sous ventilation mécanique invasive et non invasive, ce qui pourrait biaiser les résultats.
- Des résultats concernant la durée de ventilation mécanique de trois patients décédés manquent dans une étude.
- Une estimation de certaines moyennes à partir de médianes a été nécessaire en raison de données manquantes portant sur certains patients.

### **Conclusion**

- La dexmédétomidine n'influence pas la durée de la ventilation mécanique. Cependant, elle diminue la mortalité à 28 jours et augmente le nombre de jours sans ventilation pour les patients adultes présentant un sepsis ou un choc septique.

### **DUPUIS S, BRINDAMOUR D, KARZON S ET COLL. A SYSTEMATIC REVIEW OF INTERVENTIONS TO FACILITATE EXTUBATION IN PATIENTS DIFFICULT-TO-WEAN DUE TO DELIRIUM, AGITATION, OR ANXIETY AND A META-ANALYSIS OF THE EFFECT OF DEXMEDETOMIDINE.**

Cette revue systématique et méta-analyse visait à déterminer des interventions efficaces et sécuritaires pour sevrer les patients « difficiles à sevrer » de la ventilation mécanique en raison d'un délirium, d'une agitation ou d'anxiété. Les objectifs primaires étaient de décrire :

- le délai requis pour permettre l'extubation, défini comme le délai nécessaire entre le moment de l'intubation et celui d'une extubation efficace;
- le nombre de jours sans ventilation, après une semaine, défini comme étant la période pendant laquelle le patient est vivant et ne reçoit pas de ventilation.

Les objectifs secondaires étaient :

- la durée de séjour à l'USI;
- la durée de séjour à l'hôpital;
- l'évaluation des effets indésirables spécifiques à l'intervention.

## **Méthodologie**

Les auteurs ont appliqué la méthodologie *PRISMA*<sup>\*</sup>. Ils ont décrit de façon adéquate chacune des étapes et ont respecté les standards reconnus. La définition des critères d'admissibilité, la sélection des études et l'extraction des données sont conformes aux standards reconnus. La recherche de littérature était complète et couvrait la période de 2013 à 2018. Les publications retenues concernaient les études randomisées et contrôlées (ECR) ainsi que les études observationnelles. L'outil de Cochrane a servi à l'évaluation des risques de biais. Les auteurs ont fourni une explication des analyses statistiques et de l'évaluation des risques de biais et d'hétérogénéité. L'évaluation de la qualité des données probantes s'appuie sur un formulaire standardisé et validé. La déclaration des conflits d'intérêts a été faite en bonne et due forme.

## **Résultats**

Huit essais cliniques randomisés ont été inclus dans la méta-analyse (N = 437), dont six incluant la dexmédétomidine (N = 303). Les études ont surtout examiné la dexmédétomidine. La comparaison portait sur la dexmédétomidine par rapport à des perfusions de midazolam, de propofol, d'haloperidol ou de placebo. Toutes les études retenues ont évalué le temps requis avant l'extubation. Les auteurs rapportent les résultats suivants concernant la dexmédétomidine :

- Elle a permis une réduction du délai d'extubation de 10,9 h comparativement aux groupes contrôle (IC 95 % : -15,7 à -6,1; I<sup>2</sup> = 68 %);
- Elle a augmenté de façon statistiquement significative de 17 h le temps passé sans ventilation (IC 95 % : 4 à 33,2) durant les sept jours qui ont suivi la randomisation (résultat rapporté par une seule étude);
- Elle a diminué la durée de séjour à l'USI de 2,6 jours (IC 95 % : 1,9 à 3,3 ; I<sup>2</sup> = 0 %), alors que la durée de séjour hospitalier n'était statistiquement pas différente (indicateur évalué dans deux études);
- La prévalence de délirium au moment de l'extubation a été réduite de 45 % à 20 % (p = 0,017) dans une étude, et le temps médian de résolution du délirium a été plus court dans une autre étude (23,3 h vs 40 h, p = 0,01);
- L'utilisation concomitante d'antipsychotique a été rapportée moins fréquemment (36,8 % vs 65,6 %, p = 0,02);
- Une analyse ayant exclu les études non à l'insu a observé une diminution du temps d'extubation de 31,6 h dans deux études (IC 95 % : 18,0 à 45,2, p < 0,001);
- Le suivi des effets indésirables n'était pas un objectif prévu dans la plupart des études. De la bradycardie a été rapportée dans trois études et deux études ont indiqué une baisse de tension.

Une seule étude a démontré un risque de biais faible, alors que la plupart présentaient un risque élevé ou incertain. Les co-interventions, le manque d'information sur le recrutement des patients et les essais ouverts représentent les principaux problèmes de validité. Par ailleurs, un biais de publication ne peut être exclu en raison de la distribution asymétrique des études selon le graphique en entonnoir.

## **Discussion**

Les auteurs expliquent les effets bénéfiques de la dexmédétomidine, notamment par la sédation consciente induite par cet agent, permettant une meilleure collaboration du patient. Les avantages peuvent aussi résulter

---

\* PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

de l'atténuation du sevrage iatrogénique des opioïdes. Par ailleurs, l'absence de dépression respiratoire et les propriétés anxiolytiques de la dexmédétomidine pourraient permettre une extubation plus rapide et plus sécuritaire, en raison d'une diminution de l'asynchronie entre le patient et le respirateur.

On rapporte un délai modeste lié à l'extubation par rapport à la diminution importante observée du temps de séjour à l'USI. Un contrôle plus rapide du délirium pourrait mener à une sortie plus rapide de l'USI. Cependant, cette explication demeure hypothétique, puisque le délirium n'a pas été spécifiquement évalué dans cette étude. L'effet modeste de la dexmédétomidine sur le délai d'extubation pourrait aussi s'expliquer par le fait que les conditions neuropsychologiques étudiées ont été rapidement contrôlées. Dans plusieurs études, la dexmédétomidine a mené à un raccourcissement du délai d'extubation et à moins de cas de délirium comparativement aux benzodiazépines ou au propofol, lorsqu'elle était utilisée comme sédatif à long terme. Finalement, les auteurs soulignent que bien que les différences de durée de séjour à l'USI dans ces essais n'étaient pas significativement différentes, l'ordre de grandeur rapporté dans ces publications est similaire à celui observé dans cette revue.

Les forces et limites rapportées sont les suivantes :

- Il s'agit de la première revue systématique visant à déterminer les interventions qui pourraient procurer des avantages cliniques pour les patients difficiles à sevrer;
- Cette revue a permis d'inclure de nombreuses interventions;
- Une méthodologie rigoureuse a été appliquée. Plusieurs analyses de sensibilité ont toutes mené aux mêmes résultats, ce qui appuie les effets mesurés;
- Puisque les études incluses dans la revue comportaient différentes étiologies et définitions de « sevrage difficile », de même que des comparateurs différents, on note une hétérogénéité statistique et cliniquement significative;
- Les avantages observés avec la dexmédétomidine peuvent avoir été surestimés en raison de la faible qualité des études et du petit nombre de participants;
- Un biais de publication ne peut être exclu, notamment dans des études ayant obtenu des résultats négatifs, qui n'auraient peut-être pas été publiées;
- La plupart des résultats publiés dans les études retenues ont été présentés sous forme de médianes et d'intervalles interquartiles (probablement en raison de la petite taille des études) et une distribution non paramétrique des résultats, ce qui limite la méta-analyse; les moyennes et les écarts-types ont dû être estimés;
- La plupart des études n'ont pas évalué systématiquement l'innocuité;
- Les études ne donnaient pas d'information sur les co-interventions non pharmacologiques.

## **Conclusion**

- Les auteurs concluent que les résultats « procurent une preuve de faible qualité pour proposer la dexmédétomidine pour la sédation des patients difficiles à sevrer en raison d'un délirium, d'agitation ou d'anxiété. Les données probantes concernant les autres interventions ont été jugées insuffisantes pour permettre des recommandations ».

**BURRY L, HUTTON B, WILLIAMSON DR ET COLL. PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS FOR THE TREATMENT OF DELIRIUM IN CRITICALLY ILL PATIENTS.**

## **Méthodologie**

La méthodologie Cochrane qui a été appliquée sert de référence aux auteurs de revues systématiques et de méta-analyses. Toutes les étapes reconnues sont bien décrites, très détaillées, ont été respectées et sont conformes au plus haut standard. La recherche de littérature était complète, sans restriction sur le plan de la langue. Les études randomisées et contrôlées (ECR) étaient admissibles. L'évaluation du risque de biais repose sur l'outil de Cochrane. L'explication des analyses statistiques et de l'évaluation des risques de biais et d'hétérogénéité est exhaustive. L'évaluation de la qualité des données probantes est basée sur le système *GRADE*. La déclaration des conflits d'intérêts a eu lieu en bonne et due forme.

## **Résultats**

Quatorze essais cliniques randomisés ont été inclus dans cette analyse (N = 1844), dont onze (N = 1153) ont servi à analyser l'objectif primaire. L'évaluation a porté sur six classes de médicaments différentes. Seule la dexmédétomidine a été évaluée dans la classe des agonistes alpha<sub>2</sub>. Elle a été testée dans trois études : une contrôlée avec placebo et deux l'ont comparée à d'autres traitements (1-haloperidol et 2-halopéridol ou ondansetron). Les auteurs rapportent que la plupart des études incluses dans la revue étaient de petite taille, mais de bonne qualité. Le risque de biais de neuf des quatorze études a été qualifié de faible, mais deux études, dont une portant sur la dexmédétomidine, étaient considérées comme comportant un réel risque de biais. Les résultats de la méta-analyse ont démontré que :

- La dexmédétomidine réduit la durée du délirium lorsqu'on la compare à un placebo (IC 95 % : 0,43 à 0,79; résultat issu d'une étude). Les autres médicaments étudiés ont soit augmenté la durée du délirium, soit n'ont eu aucun effet sur celle-ci. (niveau de preuve modéré à élevé)
- La dexmédétomidine est l'intervention qui a démontré le plus petit rapport des moyennes (c.-à-d. le médicament le plus apprécié comparativement au placebo (RoM\* 0,58; ICr 95 % : 0,26 à 1,27 ; niveau de preuve modéré);
- La dexmédétomidine est le seul médicament à avoir été associé à une diminution de la durée de ventilation mécanique (RoM 0,55; ICr 95 % : 0,34 à 0,89; niveau de preuve modéré)
- Aucun des médicaments n'a démontré d'amélioration sur la durée du coma, la durée de séjour, les effets cognitifs à long terme ou la mortalité;
- Les effets indésirables n'ont pas ou ont rarement été rapportés dans les études examinées. Une analyse qui en a rapporté ne démontre pas de différence avec le placebo;
- Une analyse appariée évaluant la prolongation du QTc dans sept études n'a pas démontré de différence significative entre les différents médicaments, dont la dexmédétomidine, les antipsychotiques, l'ondansetron et le placebo.

## **Discussion**

Les auteurs ont calculé les ICr 95 % selon la méthode bayésienne, ce qui, de façon générale, démontre des résultats plus modérés. Ils mentionnent qu'ils auraient souhaité inclure plus de 14 études, mais que plusieurs essais cliniques multicentriques et de grande taille sont en cours et permettront de mieux répondre à la question. Les auteurs soulignent que les analyses ont permis de répondre adéquatement à l'objectif primaire,

\* RoM : *ratio of means* (rapport des moyennes). Un RoM inférieur à 1 favorise le traitement ; ICr : intervalle crédible

mais que le manque de données relatives aux objectifs secondaires a limité les conclusions possibles. De même, l'information n'était pas suffisante pour permettre des analyses de sous-groupes.

Les forces et limites rapportées sont les suivantes :

- En raison du processus systématique et de la méthodologie appliquée, les auteurs mentionnent que les données probantes sont complètes et conformes à la population visée;
- La définition de délirium étant très variable dans la littérature, il a fallu s'en tenir uniquement à la durée du délirium pour permettre la mise en commun des résultats. Certains auteurs considéraient une résolution des symptômes après 24 h sans délirium, d'autres après 48 h et certains ne la précisaient pas;
- Les résultats des études n'ont pas tous été rapportés de la même façon. Des calculs statistiques ont été nécessaires pour adapter et comparer les résultats, notamment ceux des variables continues. Ces calculs ont pu mener à des RoM<sup>7</sup> dont l'estimation est moins précise.

Les auteurs ont comparé leurs résultats à ceux d'autres revues systématiques. Certains résultats diffèrent.

### **Conclusion**

- Les données probantes démontrent que la dexmédétomidine pourrait jouer un rôle dans la réduction de la durée du délirium. L'effet observé était faible et basé sur les résultats d'une seule étude.

### **PEREIRA JV, SANJANWALA RM, MOHAMMED MK, ET COLL. DEXMEDETOMIDINE VERSUS PROPOFOL SEDATION IN REDUCING DELIRIUM AMONG OLDER ADULTS IN THE ICU.**

Cette revue systématique et méta-analyse avait comme objectif primaire de déterminer si la dexmédétomidine comparée au propofol était associée à une incidence réduite de délirium dans la population âgée de 60 ans ou plus, admise dans une unité de soins intensifs. Elle avait aussi comme objectifs secondaires de comparer la dexmédétomidine et le propofol sur le plan de :

- l'innocuité pour la bradycardie et l'hypotension;
- la durée de séjour à l'USI;
- la durée de séjour à l'hôpital;
- la durée de la ventilation mécanique.

### **Méthodologie**

Les auteurs ont fait une description exhaustive de la méthodologie utilisée. La recherche de littérature était complète, sans restriction sur le plan de la langue. Les études randomisées et contrôlées (ECR) de même que des études de cohorte étaient admissibles. L'application des critères d'admissibilité, la sélection des études et l'extraction des données sont conformes aux standards reconnus. L'évaluation des risques de biais repose sur la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). Les auteurs ont fourni une explication des analyses statistiques et de

<sup>7</sup> RoM : *Ratio of means* (rapport des moyennes). Un RoM inférieur à 1 favorise le traitement

l'estimation du risque d'hétérogénéité. Ils n'ont pas précisé le niveau de preuve des recommandations. La déclaration des conflits d'intérêts a été faite en bonne et due forme.

## Résultats

Huit études ont été analysées (N = 1 407; six ECR et deux études de cohorte). Les populations comprenaient des patients ayant subi une chirurgie cardiaque (n = 4 études), des patients médicaux ou chirurgicaux (n = 2), des patients ayant subi une chirurgie abdominale majeure (n = 1) et des patients ayant subi une chirurgie générale (n = 1). L'évaluation de l'incidence de délirium selon une méthode reconnue (CAM-ICU ou CAM\*) a porté sur sept études, mais une étude n'a pas précisé l'échelle utilisée. Le risque de biais variait grandement entre les études, risque coté entre faible et élevé. À noter que le risque de biais des deux études de cohorte a été estimé à faible. Une analyse du graphique en entonnoir révèle un risque de biais de publication possible pour l'incidence de délirium. Cependant, les auteurs considèrent que le faible nombre d'études, leur distribution inégale et l'impossibilité d'effectuer des analyses statistiques complémentaires limitent les conclusions possibles de ce tracé.

## Délirium

**Les huit études ont évalué cet indicateur (n = 1249).**

Comparativement au propofol, la dexmédétomidine a été associée à un risque de délirium significativement inférieur parmi les personnes âgées (RR† : 0,7; IC 95 % 0,52 à 0,95; p = 0,02; I<sup>2</sup> = 0 %).

- Une analyse de sensibilité portant uniquement sur les ECR, sans les études de cohorte, a démontré que l'effet estimé demeure statistiquement significatif.

## Hypotension

**Six études ont évalué cet indicateur (n = 867).**

Aucune différence significative n'a été observée entre la dexmédétomidine et le propofol. RR: 1,12; IC 95 % : 0,86 à 1,45; p = 0,42; I<sup>2</sup> = 43 %).

- Une analyse de sensibilité portant uniquement sur les ECR, sans les études de cohorte, a démontré que l'effet estimé demeure non statistiquement significatif.

## Bradycardie

**Trois études ont évalué cet indicateur (n = 279).**

Aucune différence significative n'a été observée entre la dexmédétomidine et le propofol. RR 1,52; IC 95 % : 0,85 à 2,72; p = 0,16; I<sup>2</sup> = 0 %).

- Une analyse de sensibilité portant uniquement sur les ECR, sans les études de cohorte, n'a pas été effectuée en raison du faible nombre d'études ayant évalué l'incidence d'hypotension.

## Durée de séjour à l'USI

**Les huit études ont évalué cet indicateur, bien que les auteurs aient dû en exclure deux en raison de données manquantes (n = 1293).**

---

\* CAM : *Confusion Assessment Method*

† RR : *risk ratio* (risque relatif)



Une différence moyenne de durée de séjour à l'USI de 0,19 jour a été observée entre la dexmédétomidine et le propofol, ce qui n'est pas significatif (IC 95 % : -0,39 à 0,77;  $p = 0,25$ ;  $I^2 = 92$  %). Une hétérogénéité significativement élevée a été observée.

- Une analyse de sensibilité portant uniquement sur les ECR, sans les études de cohorte, a démontré que l'hétérogénéité demeure significativement élevée même après l'exclusion des études de cohorte ( $I^2 = 77$  %).

### ***Durée de séjour à l'hôpital***

**Cinq études ont évalué cet indicateur (n = 1204).**

Une différence moyenne de durée de séjour à l'USI de -0,85 jour a été observée entre la dexmédétomidine et le propofol, ce qui n'est pas significatif (IC 95 % : -5,45 à 3,74;  $p = 0,52$ ;  $I^2 = 97$  %). Une hétérogénéité significativement élevée a été observée.

- Une analyse de sensibilité portant uniquement sur les ECR, sans les études de cohorte, a démontré une réduction statistiquement significative de la durée de séjour en faveur de la dexmédétomidine, soit -3,42 jours (IC 95 % : -6,68 à -0,17;  $p = 0,04$ ;  $I^2 = 90$  %). L'hétérogénéité demeure significativement élevée.
- Étant donné l'hétérogénéité élevée et le fait que trois études seulement ont été prises en compte, puisque les deux études de cohorte ont été retirées, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, tel que le soulignent les auteurs.

### ***Durée de la ventilation mécanique***

**Quatre études ont évalué cet indicateur (n = 1047).**

Une différence moyenne de la durée de la ventilation mécanique de -0,14 jour a été observée entre la dexmédétomidine et le propofol, ce qui n'est pas significatif (IC 95 % : -0,26 à 0;  $p = 0,05$ ;  $I^2 = 86$  %). Une hétérogénéité significativement élevée a été observée.

- Une analyse de sensibilité portant uniquement sur les ECR, sans les études de cohorte, n'a pas été effectuée en raison du faible nombre d'études ayant évalué la durée de la ventilation mécanique.

### ***Discussion***

Les auteurs soulignent l'impact que peut avoir une diminution de l'incidence de délirium dans cette population, notamment en raison du nombre croissant d'admissions à l'USI de patients plus âgés. Le mécanisme d'action pour expliquer les effets de la dexmédétomidine sur le délirium demeure hypothétique et incertain. Des études antérieures avaient rapporté une incidence accrue d'hypotension et de bradycardie en présence de la dexmédétomidine, comparativement au propofol. Puisqu'un bolus de dexmédétomidine était possible dans seulement deux des études de cette analyse, il est possible que cela explique ces résultats. Les différentes populations étudiées influencent aussi probablement ces effets, puisque les risques hémodynamiques varient selon les situations cliniques (p. ex. patient en période postopératoire de chirurgie cardiaque). Selon les évaluations, l'hétérogénéité ne s'est pas révélée significative dans l'évaluation de l'incidence de délirium, d'hypotension ou de bradycardie. Ces effets sont davantage liés aux caractéristiques pharmacologiques des médicaments, contrairement aux durées de séjour à l'USI, à l'hôpital et de la ventilation mécanique, pour lesquelles on rapporte une hétérogénéité significative. Les caractéristiques des populations incluses peuvent influencer les résultats d'hétérogénéité.

Les limites rapportées sont les suivantes :

- Les différences entre les niveaux de sédation visés pourraient avoir mené à l'usage de doses variables.
- L'usage de médication concomitante et la présence de comorbidités peuvent avoir influencé les résultats.
- Les différents protocoles de soins entre les hôpitaux pour les patients admis à l'USI peuvent contribuer à influencer les durées de séjour et de ventilation mécanique.
- Le nombre insuffisant de patients n'a pas permis d'effectuer des analyses de sous-groupes, notamment pour différencier les populations chirurgicale et médicale, ce qui aurait pu influencer les sources d'hétérogénéité.
- En raison de la grande hétérogénéité et du faible nombre de patients, les résultats des durées de séjour et de la durée de la ventilation mécanique doivent être interprétés avec prudence.

### **Conclusion**

- Comparativement à la sédation au propofol, la dexmédétomidine est associée à une incidence moindre de délirium parmi les patients de 60 ans ou plus, sans augmentation significative du risque de bradycardie ou d'hypotension. (Aucune différence significative n'a été observée quant à la durée de séjour à l'USI, à l'hôpital ou sous ventilation mécanique.)

### **KIM MS, RHIM HC, PARK A ET COLL. COMPARATIVE EFFICACY AND ACCEPTABILITY OF PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF DELIRIUM: A SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS.**

Cette revue systématique et méta-analyse a été faite dans le but d'établir une hiérarchie claire de l'efficacité et de l'innocuité des interventions pharmacologiques pour le traitement et la prévention du délirium chez l'adulte. Elle avait comme objectifs primaires :

- le traitement : le taux de réponse, défini comme étant la résolution des symptômes de délirium
- la prévention : incidence de délirium

Les objectifs secondaires comportaient :

- la tolérance au médicament (arrêt toutes causes confondues et le taux d'arrêt)
- la mortalité hospitalière (médiane à 30 jours)
- la mortalité posthospitalière (3 mois à 5 ans)
- la durée de séjour à l'USI (jours)
- la durée du délirium (heures)
- l'innocuité du traitement

## **Méthodologie**

Les auteurs ont amplement décrit la méthodologie utilisée. La recherche de littérature était complète, sans restriction sur le plan de la langue. Les études randomisées et contrôlées (ECR) étaient admissibles. L'application des critères d'admissibilité, de la sélection des études et de l'extraction de données est conforme aux standards reconnus. L'outil de Cochrane a servi à évaluer les risques de biais. L'explication des analyses statistiques et de l'estimation du risque d'hétérogénéité est exhaustive et détaillée. L'établissement du niveau de preuve se fonde sur l'Agency for health research quality (AHRQ). Le délirium lié à un sevrage alcoolique, à une atteinte cognitive ou à une démence a été exclu. Les analyses effectuées selon des sous-groupes avaient comme objectifs primaires :

- unité de soins : USI ou autre unité
- population : chirurgicale ou médicale

La déclaration des conflits d'intérêts a eu lieu en bonne et due forme.

## **Résultats**

Un total de 108 ECR ont été inclus dans la méta-analyse et répartis de la manière suivante :

- Traitement : 24 ECR (n = 1 846)
- Prévention : 84 ECR (n = 28 089)

Une seule étude a évalué le traitement et la prévention. La taille moyenne des études prises en compte pour le traitement était de 83 patients et pour les études en prévention, de 322 patients. Les auteurs ne mentionnent d'aucune façon le nombre de patients inclus dans leur analyse, qui ont reçu de la dexmédétomidine ainsi que les régimes posologiques utilisés dans ces études.

Les résultats suivants portent sur l'ensemble des traitements évalués :

- Durée médiane du suivi pour l'incidence ou la résolution du délirium : 7 jours (8 h à 30 jours).
- Durée médiane de suivi pour la mortalité intrahospitalière : 30 jours (21 à 45 jours)
- Durée médiane de suivi pour la mortalité extrahospitalière : 6 mois (3 mois à 5 ans)

Le risque de biais dans l'évaluation des objectifs primaires de ces études a été qualifié de faible, de même que l'hétérogénéité pour le traitement ou la prévention. Quant aux objectifs secondaires, une hétérogénéité

## **Traitement**

La dexmédétomidine s'est démontrée significativement supérieure au placebo pour le traitement du délirium des patients admis à l'USI (OR\* : 2,66; IC 95 % : 1,05-6,77; niveau de preuve modéré).

## **Prévention**

Parmi les patients de soins chirurgicaux admis à l'USI :

- l'association de la dexmédétomidine avec de l'acétaminophène a démontré l'incidence la plus faible de délirium (OR 0,09; IC 95 % : 0,02 à 0,55; niveau de preuve faible);
- La dexmédétomidine seule s'est aussi démontrée efficace, mais de façon moins marquée que la combinaison avec l'acétaminophène (OR 0,46; IC 95 % : 0,32 à 0,66, niveau de preuve élevé);

---

\* OR : *odds ratio* (rapport de cotes)

- L'association diazepam, flunitrazepam et pethidine a démontré une efficacité similaire à l'association dexmédétomidine et acétaminophène (OR 0,1, IC 95 % : 0,01 à 0,96; niveau de preuve faible).

Parmi les patients admis à l'USI et recevant des soins médicaux :

- Une incidence plus faible de délirium a été observée parmi ces patients en présence de la dexmédétomidine, mais elle n'était pas statistiquement significative.

### ***Tolérance et mortalité***

Comparativement au placebo, la dexmédétomidine a entraîné un plus grand nombre d'arrêts de traitement (OR 1,45; IC 95 % : 1 à 2,32; niveau de preuve élevé). La raison de ces arrêts n'est pas précisée. Il n'est donc pas possible d'évaluer s'ils sont attribuables au retrait des mesures de maintien des fonctions vitales ou s'ils sont directement liés à la dexmédétomidine.

Aucune différence de mortalité intra ou extra hospitalière n'a été notée comparativement au groupe témoin.

### ***Durée du délirium***

L'association dexmédétomidine et acétaminophène a diminué la durée du délirium (heures) de façon statistiquement significative (SMD\* -0,56; IC 95 % : -1,07 à 0,05, niveau de preuve modéré).

L'association dexmédétomidine et propofol a aussi diminué la durée du délirium (heures) de façon statistiquement significative (SMD -1,44; IC 95 % : -2,79 à -0,09; niveau de preuve faible).

### ***Durée de séjour à l'USI***

La dexmédétomidine a diminué la durée de séjour (jours) aux soins intensifs (SMD -0,22; IC 95 % : -0,41 à -0,04; faible niveau de preuve).

La dexmédétomidine en association avec l'acétaminophène a aussi diminué la durée de séjour à cette unité (SMD -0,96; IC 95 % : -1,63 à -0,28; niveau de preuve insuffisant).

### ***Effets indésirables***

L'incidence de bradycardie a été significativement plus élevée en présence de la dexmédétomidine (OR 1,84; IC 95 % : 1,14 à 2,96; niveau de preuve élevé).

L'incidence d'hypotension a été significativement plus élevée en présence de la dexmédétomidine (OR 1,50; IC 95 % : 1,15 à 1,94; niveau de preuve élevé).

### ***Discussion***

Le délirium implique plusieurs mécanismes sous-jacents. Cette méta-analyse est la plus grosse synthèse disponible sur la prise en charge du délirium. Il en ressort que la dexmédétomidine est un médicament à prendre en considération à la fois comme moyen de prévention et pour le traitement des patients admis à l'USI en période postopératoire, malgré les effets hémodynamiques rapportés. Comme plusieurs études le mentionnent, une bonne gestion des bolus et des doses perfusées contrôle mieux ces effets. Les auteurs comparent leurs résultats à ceux publiés précédemment. Bien que plusieurs résultats soient similaires, les différences peuvent s'expliquer par le nombre plus important d'études incluses dans cette méta-analyse ainsi que par les analyses de sous-groupes plus spécifiques qui ont été effectuées. Les auteurs confirment que

---

\* SMD : *standardized mean difference* (différence moyenne standardisée)

plusieurs facteurs influencent l'incidence de délirium, tels que les caractéristiques de la population, l'étiologie, etc.

Les limites rapportées par les auteurs sont les suivantes :

- L'analyse du traitement du délirium représente une intervention sur la résolution des symptômes plutôt que sur des agents thérapeutiques. Ainsi, les résultats de la méta-analyse ne garantissent pas la guérison du délirium.
- Les résultats observés avec l'association de dexmédétomidine et d'acétaminophène pour l'analyse de la prévention du délirium sont issus d'un seul ECR. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence (faible niveau de preuve). Cependant, d'autres ECR de bonne qualité appuient ce résultat.
- Certains des résultats sont issus d'un seul ECR ou d'ECR présentant des risques de biais importants. On observe parfois des résultats contradictoires.
- Les données à comparer dans cette méta-analyse sont nombreuses et complexes. Il est donc difficile de présenter les résultats pour qu'ils soient facilement compréhensibles. Par ailleurs, il est possible que certaines conclusions soient inadéquates si des différences importantes entre les études n'ont pas été suffisamment prises en compte.

### **Conclusion**

- La dexmédétomidine est un agent de choix qui pourrait être utilisé pour le traitement ou la prévention du délirium qui survient aux soins intensifs et celui des patients après une chirurgie, lorsque le risque d'instabilité hémodynamique peut être contrôlé adéquatement (niveau de preuve modéré à élevé). Une diminution de la durée de séjour (niveau de preuve faible) et de la durée du délirium (niveau de preuve modéré), modeste et peu cliniquement significative, a aussi été observée.
- La dexmédétomidine ne s'est pas démontrée significativement efficace pour la prévention du délirium des patients recevant des soins médicaux.

### **NG KT, SHUBASH CJ, CHONG JS. THE EFFECT OF DEXMEDETOMIDINE ON DELIRIUM AND AGITATION IN PATIENTS IN INTENSIVE CARE: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS WITH TRIAL SEQUENTIAL ANALYSIS.**

Cette revue systématique et méta-analyse avait comme objectif primaire de déterminer l'incidence de délirium et d'agitation à l'USI. Les objectifs secondaires étaient :

- Mortalité à 30 jours toutes causes confondues;
- Durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital;
- Temps requis pour permettre l'extubation;
- Durée de la ventilation;
- Effets indésirables : incidence de bradycardie et d'hypotension

## **Méthodologie**

Les auteurs ont appliqué la méthodologie *PRISMA*<sup>\*</sup>. Ils ont décrit de façon adéquate chacune des étapes et respecté les standards reconnus. Les critères d'admissibilité, la sélection des études et l'extraction de données sont conformes aux standards reconnus. La recherche de littérature était exhaustive. Seules les études randomisées et contrôlées (ECR) avec placebo étaient admissibles. Les publications retenues étaient rédigées ou traduites en anglais. L'outil de Cochrane a servi à l'évaluation des risques de biais. L'explication des analyses statistiques et de l'évaluation des risques de biais était exhaustive. Le système *GRADE* a permis d'évaluer la qualité des données probantes. La déclaration des conflits d'intérêts a eu lieu en bonne et due forme.

## **Résultats**

Au total, 25 ECR (N = 3 240) ont été inclus dans la méta-analyse. À l'exception de deux ECR qui ont évalué l'effet thérapeutique de la dexmédétomidine, les autres ont évalué son usage en prophylaxie. Vingt études comprenaient des patients admis aux soins intensifs chirurgicaux, trois études portaient sur des patients recevant des soins médicaux et deux avaient les deux types de patientèles. Le risque de biais de la plupart des études était qualifié de faible, à l'exception de six ECR dont le risque de biais était qualifié d'élevé, en raison d'une séquence inadéquate de la répartition dans les groupes. Le délirium et l'agitation ont été évalués à l'aide de plusieurs outils validés, qui variaient entre les études : ICDSC<sup>†</sup>, RASS, CAM-ICU, Riker Sedation-Agitation scale. Les auteurs n'ont pas séparé les résultats selon les populations ou selon un traitement ou une prophylaxie.

## **Délirium**

Huit études (n = 1 425) ont été combinées dans la méta-analyse pour évaluer cet objectif. Les résultats du groupe dexmédétomidine démontrent une réduction significative de l'incidence de délirium : dexmédétomidine 7,6 %, placebo 18,5 % (OR 0,36; IC 95 % : 0,26-0,51; p < 0,001; I<sup>2</sup> = 0 %; niveau de preuve élevé). Ces résultats sont concluants selon les différentes analyses. Il est toutefois important de noter que, dans cette analyse, une seule étude comptait pour 61,5 % des participants. Dans cette étude, les patients ont reçu de la dexmédétomidine à faible dose (0,1 mcg/kg/h) pendant une courte période (≤ 24 h) après une chirurgie non cardiaque.

## **Agitation**

Quatre études (n = 718) ont été combinées dans la méta-analyse pour l'évaluation de cet objectif. Les résultats du groupe dexmédétomidine démontrent une réduction significative de l'incidence d'agitation : dexmédétomidine 6,8 %, placebo 15,5 % (OR 0,34; IC 95 % : 0,20-0,59; p < 0,001; I<sup>2</sup> = 42 %; niveau de preuve modéré). Cependant, les auteurs soulignent qu'il n'est pas possible de tirer des conclusions claires à partir de ces résultats, en raison du nombre trop faible de patients. Selon les calculs statistiques, un minimum de 741 participants auraient été nécessaires.

## **Mortalité**

Quinze études (n = 2 426) ont été combinées dans la méta-analyse pour évaluer cet objectif. Aucune différence n'est apparue dans les données probantes concernant la diminution de la mortalité en présence de la dexmédétomidine et du placebo (OR 0,86; IC 95 % : 0,66 à 1,10; p = 0,23; I<sup>2</sup> = 0 %). Selon les calculs statistiques, il aurait fallu inclure 29 134 patients pour pouvoir obtenir des résultats concluants.

---

\* PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

† ICDSC : Intensive Care Delirium Screening Checklist; RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale

## **Durée de séjour**

Comparativement au placebo, les patients attribués au groupe dexmédétomidine ont séjourné moins longtemps à l'hôpital, avec une différence moyenne de -0,87 jour (IC 95 % : -1,42 à -0,32;  $p = 0,002$ ;  $I^2 = 99\%$ ).

De même, les patients du groupe dexmédétomidine ont séjourné moins longtemps à l'USI, avec une différence moyenne de -0,11 jour (IC 95 % : -0,14 à -0,08;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 98\%$ ).

À noter la grande hétérogénéité statistique mesurée pour ces deux indicateurs.

## **Extubation**

La méta-analyse regroupe huit études ( $n = 1\,090$ ) pour l'évaluation de cet objectif. Les résultats démontrent une différence moyenne de -1,74 h du temps requis pour l'extubation des patients, en faveur du groupe dexmédétomidine. (IC 95 % : -2,64 à -0,84;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 100\%$ ). Encore une fois, l'hétérogénéité était très élevée.

## **Durée de la ventilation mécanique**

La méta-analyse regroupe six études ( $n = 747$ ) pour l'évaluation de cet objectif. Les résultats démontrent une différence moyenne de -0,20 jour de la durée de la ventilation mécanique, en faveur du groupe dexmédétomidine. (IC 95 % : -0,36 à -0,05;  $p = 0,01$ ;  $I^2 = 93\%$ ). Encore une fois, l'hétérogénéité était très élevée.

## **Bradycardie et hypotension**

La méta-analyse regroupe dix-sept études ( $n = 2\,501$ ) pour l'évaluation de l'incidence de la bradycardie. Les patients qui ont reçu la dexmédétomidine ont présenté un nombre plus élevé de bradycardie (OR 2,18; IC 95 % : 1,46 à 3,25;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 28\%$ ; niveau de preuve modéré).

La méta-analyse regroupe dix-huit études ( $n = 2\,568$ ) pour l'évaluation de l'incidence d'hypotension.

Les patients qui ont reçu la dexmédétomidine ont présenté plus d'hypotension (OR 1,86; IC 95 % : 1,23 à 2,80;  $p = 0,003$ ;  $I^2 = 47\%$ ; niveau de preuve élevé).

Les auteurs précisent que des analyses de sensibilité supplémentaires portaient sur la durée des séjours (à l'USI et à l'hôpital) et sur le temps requis pour l'extubation. Ces estimations demeurent inchangées. Par ailleurs, en comparant les données avec celles des études plus récentes, les auteurs ont observé des différences majeures dans les résultats statistiques sur la durée des séjours (à l'USI et à l'hôpital), le temps requis pour l'extubation et la durée de la ventilation mécanique, ce qui confirme l'impact sur les résultats qu'a la grande hétérogénéité de l'ensemble des études. Les auteurs n'ont pas précisé l'information touchant seulement les données plus récentes.

## **Discussion**

Les auteurs mentionnent qu'il s'agit de la première méta-analyse évaluant l'incidence de délirium à l'USI en présence de la dexmédétomidine comparativement au placebo. D'autres publications ont comparé la dexmédétomidine à des agents, tels que les opioïdes ou des benzodiazépines, agents qui sont reconnus pour induire un délirium dans cette population, ce qui introduit un biais important. Les auteurs font remarquer que les différents outils utilisés dans les études pour évaluer le délirium peuvent avoir influencé les résultats. Cette revue ne permet pas d'établir une relation causale entre l'usage de la dexmédétomidine et le délirium, puisque de nombreux facteurs confondants doivent être pris en compte (p. ex. population médicale ou

chirurgicale, protocole d'ajustement de la dexmédétomidine, dose totale, etc.). Par ailleurs, les auteurs soulignent que les résultats doivent être interprétés avec prudence avant de conclure à des avantages cliniques, en raison de la grande hétérogénéité relative à certains objectifs (durées de séjour, temps requis pour l'extubation, durée de ventilation mécanique).

Cette méta-analyse démontre malgré tout que l'usage de la dexmédétomidine est associé à une diminution de l'incidence de délirium et d'agitation chez les patients admis à l'USI, comparativement au placebo. Les résultats relatifs à l'incidence de bradycardie et d'hypotension sont semblables à ceux d'autres études. La puissance de l'étude n'a pas été suffisante pour conclure sur le plan de la mortalité.

Les limites rapportées sont les suivantes :

- Différences entre les caractéristiques des populations
- Différence entre les protocoles et les ajustements de doses de la dexmédétomidine
- Usage de médication concomitante ou de combinaison de sédatifs
- Difficulté à contrôler les facteurs confondants

### **Conclusion**

- La dexmédétomidine a démontré des avantages statistiquement significatifs sur la réduction de l'incidence de délirium et d'agitation à l'USI comparativement au placebo. Cependant, on observe une incidence plus importante de bradycardie et d'hypotension, sans toutefois qu'un impact sur la mortalité ne soit noté.

**SHEHABI Y, HOWE BD, BELLOMO YM ET COLL. (SPICE III) EARLY SEDATION WITH DEXMEDETOMIDINE IN CRITICALLY ILL PATIENTS.**

### **But et objectifs**

Cette étude avait pour but d'évaluer l'effet de la dexmédétomidine utilisée seule ou comme agent sédatif de première intention pour les patients recevant une assistance ventilatoire mécanique

### **Objectifs primaire**

- Mortalité toutes causes confondues 90 jours après la randomisation.

### **Objectifs secondaires**

- Mortalité toutes causes confondues 180 jours après la randomisation;
- Transfert à temps plein dans une maison de repos ou un centre de réadaptation;
- Évaluation des fonctions cognitives;
- Qualité de vie rapportée par le patient;
- Nombre de jours sans coma;
- Nombre de jours sans délirium;
- Nombre de jours sans assistance respiratoire, au jour 28 après la randomisation.



## Objectifs tertiaires

- Résultats sur l'échelle RASS;
- Médications sédatives ou analgésiques adjuvantes;
- Nécessité d'une sédation profonde;
- Effets indésirables et effets indésirables sérieux (non colligés de façon systématique).

## Méthodologie

Il s'agit d'une étude ouverte, randomisée, multicentrique.

Les critères d'inclusion et caractéristiques de l'étude se résument ainsi :

- Patients adultes ventilés mécaniquement depuis un maximum de 12 h, pour qui on prévoit un soutien ventilatoire pendant encore au moins une journée;
- Les patients avec une lésion cérébrale aigüe étaient exclus;

Randomisation en deux groupes soit :

- dexmédétomidine seule
- soins usuels (propofol, midazolam ou autres sédatifs)

Niveau de sédation visé : RASS -2 à +1;

- Interventions :
  - dexmédétomidine débutée à 1 mcg/kg/h sans bolus et ajustée jusqu'à un maximum de 1,5 mcg/kg/h
  - sédation usuelle avec du propofol, du midazolam ou un autre sédatif selon le médecin traitant

L'emploi de propofol était possible dans le groupe dexmédétomidine en l'absence de sédation adéquate, mais l'utilisation de benzodiazépines était déconseillée sauf exceptions. Dans le groupe soins usuels, l'emploi de dexmédétomidine était possible en cas d'échec des thérapies usuelles.

## Résultats

- N = 4000 patients randomisés; 3918 patients analysés selon l'intention de traiter modifiée (dexmédétomidine : n = 1948; soins usuels : n = 1956)
- Pas de différence de mortalité démontrée : 29,1 % dans les deux groupes (IC 95 % : -2,9 à 2,8; p = 0,98)
- Nombre de jours sans coma ou délirium à 28 jours : dexmédétomidine : 24; soins usuels : 23. Différence du risque ajusté = 1 (IC 95 % : 0,5 à 1,5);
- Nombre de jours sans ventilation mécanique à 28 jours : dexmédétomidine : 23; soins usuels : 22. Différence du risque ajusté = 1 (IC 95 % : 0,4 à 1,6);
- Dans le groupe dexmédétomidine, des patients ont dû recevoir des doses supplémentaires d'autres agents pendant les deux premiers jours pour atteindre le niveau de sédation désiré:
  - propofol 64,7 %
  - midazolam 2,9 %

- propofol et midazolam : 6,9 %.
- Pas de différence notée sur le délirium (dexmédétomidine : 40,7 %; soins usuels 42,5 % (OR = 0,93; IC 95 % : 0,82 à 1,06);
- Pas de différence de durée de séjour aux soins intensifs ou à l'hôpital;
- Pas de différence de durée de ventilation mécanique;
- Plus d'asystolies rapportées avec la dexmédétomidine (0,7 % contre 0,1 %; p = 0,003).

### **Discussion**

Les résultats de l'étude « SPICE III »<sup>12</sup> n'ont pas permis de démontrer une diminution de la mortalité à 90 jours avec l'usage de la dexmédétomidine en première intention ou comme seul agent sédatif pour les patients recevant une ventilation mécanique à l'USI. Afin d'atteindre le niveau de sédation désiré, un pourcentage important de patients (67,6 %) a dû recevoir un ou deux agents sédatifs supplémentaires. L'étude « SPICE III »<sup>12</sup> démontre une différence significative en faveur de la dexmédétomidine d'une journée sans ventilation sur la période d'observation de 28 jours. Il en est de même pour le coma et le délirium, indicateurs pour lesquels une différence significative d'un jour sans coma ou délirium est aussi rapportée en faveur de la dexmédétomidine. Les auteurs mentionnent que plusieurs de ces indicateurs de publications antérieures, qui démontraient des résultats en faveur de la dexmédétomidine, comportaient des limites importantes, notamment le délai d'intervention trop long (p. ex. études permettant une randomisation allant jusqu'à 96 h), le niveau de sédation désiré non spécifié, le niveau de sédation visé plus profond que ce qui est usuellement recommandé, la durée de traitement trop courte, le manque de suivi quotidien du niveau de sédation des patients, la puissance de l'étude trop faible pour évaluer la mortalité ou d'autres indicateurs.

Les limites rapportées sont les suivantes :

- Étude ouverte, non à l'insu ;
- Inclusion de patients nécessitant une sédation profonde;
- Absence de protocole précis sur la gestion de la sédation ou sur la stratégie de gestion du délirium;
- Absence de directives sur d'autres aspects de la prise en charge d'un patient admis à l'USI (p. ex. vasopresseurs, administration de solutés, thérapie de remplacement rénale).

### **Conclusion**

- La dexmédétomidine utilisée seule ou comme agent sédatif de première intention pour les patients recevant une assistance ventilatoire mécanique à l'USI n'améliore pas la mortalité par rapport aux soins usuels (propofol ou midazolam). La dexmédétomidine seule ou comme agent sédatif de première intention est souvent insuffisante pour atteindre le niveau de sédation désiré. Par ailleurs, elle est plus souvent associée à des effets indésirables que les soins usuels.

## SECTION 6 SOMMAIRE DES DONNÉES ÉCONOMIQUES

### 6.1 Coûts en médicament

Les coûts d'acquisition (ou d'approvisionnement) des principaux médicaments utilisés pour le traitement sont présentés au tableau suivant. La dexmédétomidine demeure un sédatif dont le coût d'acquisition est plus élevé que ceux utilisés couramment. L'enjeu économique est toutefois moins important en raison de la diminution des coûts d'approvisionnement qui s'élevaient respectivement à 64 \$ et à 44 \$ par fiole en 2010 et en 2016, comparativement à 9,12 \$ en 2020 (McKesson en date du 8 mai 2020).

Médicaments	COÛT FIOLE (\$)	COÛT D'UNE PERFUSION DE 24 HEURES SELON LE DÉBIT <sup>A</sup>
<b>Dexmédétomidine 100 mcg/mL (2mL)</b>	9,12 \$/fiole	Débit de 1,4 mcg/kg/h = 109 \$ <sup>B</sup>
<b>Midazolam 5 mg/mL (10 mL)</b>	4,12 \$/fiole	Débit de 0,2 mg/kg/h = 30 \$
<b>Propofol 10 mg/mL (100 mL)</b>	5,20 \$/fiole	Débit de 4 mg/kg/h = 36 \$ <sup>C</sup>

A : coût pour un patient de 70 kg. À noter que les doses de propofol sont élevées par rapport à celles utilisées habituellement.

B : aucun bolus administré, coût de 12 fioles

C : coût de 7 fioles

En complément de ces informations, une analyse économique de l'ACMTS est détaillée à l'annexe 4.

## **SECTION 7 ANALYSES / RECOMMANDATIONS**

---

La sédation des patients admis à l'USI fait partie des soins fréquents<sup>3</sup>. Il est important d'établir clairement le niveau de sédation désiré, puisqu'une sédation adéquate peut faciliter le rétablissement du patient, réduire la durée de séjour et faciliter la ventilation mécanique<sup>3</sup>, alors qu'une sédation profonde assure une immobilisation du patient et limite les communications. La dexmédétomidine, un agoniste  $\alpha_2$  hautement sélectif, est utilisée pour viser des niveaux de sédation légère<sup>5,6</sup>.

La définition de délirium est très variable dans la littérature, ce qui complique l'analyse des résultats dans les méta-analyses<sup>8,9</sup>. L'incidence de délirium rapportée parmi les patients aux USI varie de 20 % parmi les patients non intubés à un taux aussi élevé que 83 % parmi les patients intubés<sup>11</sup>. Sur le plan économique, le délirium augmente les coûts des soins intensifs de 1,4 fois et les coûts hospitaliers de 1,3 fois<sup>9</sup>. Les benzodiazépines sont souvent des facteurs contribuant au développement du délirium<sup>5,9</sup>. Ainsi, l'usage d'un agent permettant de mieux contrôler ce problème pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients, tout en réduisant la morbidité et la mortalité. Par ailleurs, à l'USI, on s'attend à une augmentation de l'incidence de délirium, puisqu'on y soigne de plus en plus de personnes vieillissantes et davantage de malades présentant plusieurs comorbidités<sup>9</sup>.

Ce rapport avait pour but de revoir la littérature afin de positionner la place actuelle de la dexmédétomidine dans l'arsenal thérapeutique au regard de la sédation et du délirium. Pour ce faire, la révision portait sur un guide de pratique<sup>5</sup>, six revues systématiques<sup>6-10</sup>, un rapport de l'ACMTS<sup>3</sup> ainsi qu'un essai clinique<sup>12</sup> de grande envergure. Il est intéressant de souligner que, bien que certains résultats diffèrent, les publications disponibles permettent malgré tout de mieux positionner la place de la dexmédétomidine. Il n'en demeure pas moins que souvent la taille des échantillons dans les études ne permet pas d'atteindre une puissance suffisante pour démontrer des différences entre les médicaments par rapport à certains indicateurs (p. ex. mortalité). Le niveau de preuve des recommandations peut varier de faible à élevé, selon l'indicateur évalué, mais globalement, les conclusions ou recommandations reposent souvent sur des niveaux de preuve faibles. Par ailleurs, les estimations de l'hétérogénéité étaient aussi très variables. De façon générale, la durée de séjour aux soins intensifs ou à l'hôpital, le temps requis pour l'extubation et la durée de ventilation mécanique sont des indicateurs pour lesquels l'hétérogénéité a souvent été rapportée comme étant modérée à élevée. À l'inverse, l'hétérogénéité n'influence que peu ou pas l'incidence de bradycardie, d'hypotension ou de mortalité. Finalement, d'autres facteurs peuvent aussi influencer les résultats, notamment les protocoles de prise en charge des patients aux USI qui varient selon les hôpitaux, les protocoles de sédation, dont les critères de sédation visés et d'ajustement de la dexmédétomidine<sup>9,11</sup>, les protocoles de prise en charge du délirium, la médication concomitante, etc.

### **7.1 Efficacité**

Le guide de pratique publié en 2018<sup>5</sup> positionne la dexmédétomidine ou le propofol comme agents de première intention, de préférence aux benzodiazépines, pour la sédation à l'USI de l'adulte ventilé mécaniquement. Bien que cette recommandation se base sur un faible niveau de preuve, des revues systématiques et des méta-analyses publiées en 2019-2020<sup>6-10</sup> sont venues l'appuyer avec des niveaux de données variables. Il faut souligner que les résultats de l'étude « SPICE III »<sup>12</sup>, étude de grande envergure publiée après la parution du dernier guide de pratique, sont d'une importance majeure pour positionner la dexmédétomidine par rapport aux autres agents. Les preuves actuellement disponibles ne permettent pas d'en recommander un usage élargi comme seul agent de première intention. Les effets rapportés sur les différents indicateurs sont très variables selon les publications.

### **7.1.1 DURÉE DE LA VENTILATION MÉCANIQUE**

Dans sa synthèse des preuves, l'ACMTS<sup>3</sup> rapporte une diminution de la durée de ventilation mécanique (respiration assistée) par rapport au midazolam. Chen et coll.<sup>6</sup> ont évalué cette durée chez les patients présentant un diagnostic de sepsis ou de choc septique, sans toutefois démontrer une influence de la dexmédétomidine. Cependant, puisqu'il s'agit souvent d'une sous-population évaluée dans les études et compte-tenu du petit nombre d'études incluses, ce résultat n'est pas surprenant. Dupuis et coll.<sup>7</sup> ont quant à eux rapporté une diminution statistiquement significative de 17 h, de même que Burry et coll.<sup>8</sup> qui mentionnent que la dexmédétomidine est le seul médicament de leur analyse à avoir été associé à une diminution de la durée de ventilation mécanique, avec un niveau de preuve modéré. Si la durée de 0,14 jour mentionnée par Pereira et coll.<sup>9</sup> est statistiquement significative, l'impact clinique peut être remis en question, tout comme les résultats de Ng et coll.<sup>11</sup>, qui ont rapporté une diminution de 0,2 jour. L'étude « SPICE III »<sup>12</sup> démontre une différence significative d'une journée sans ventilation sur la période d'observation de 28 jours en faveur de la dexmédétomidine.

Ainsi, les résultats sont variables mais tendent généralement tous vers une diminution de la durée de ventilation mécanique associée à la dexmédétomidine, avec un niveau de preuve variable.

### **7.1.2 TEMPS REQUIS POUR L'EXTUBATION**

Le guide de pratique<sup>5</sup> indique que les ECR n'ont pas montré de différence entre la dexmédétomidine et le propofol portant sur le temps requis avant l'extubation d'un patient, mais qu'ils ont conclu à un léger avantage de ces deux médicaments par rapport aux benzodiazépines (faible niveau de preuve). L'ACMTS<sup>3</sup> rapporte une diminution du temps d'extubation (suppression du tube endotrachéal) par rapport au midazolam et au propofol. Bien que cet indicateur n'ait pas été spécifiquement étudié dans plusieurs revues systématiques, toutes celles qui l'ont évalué corroborent les résultats, lesquels sont tous statistiquement significatifs et varient de 1,74 h à 31,6 h.

### **7.1.3 DÉLIRIUM**

Le délirium associé à l'USI a souvent été étudié dans les dernières années, comme en témoignent les nombreuses publications sur le sujet. Certains auteurs<sup>11</sup> ont préféré comparer la dexmédétomidine à un placebo pour obtenir des résultats plus objectifs, puisque plusieurs agents usuellement utilisés, telles les benzodiazépines, sont reconnus pour précipiter ou aggraver le délirium<sup>11</sup>. Il faudrait utiliser régulièrement un outil d'évaluation du délirium validé pour ces patients<sup>5</sup>. L'évaluation de l'impact de la dexmédétomidine sur le délirium a été réalisée en prévention et en traitement.

Le guide de pratique de 2018<sup>5</sup> recommande de ne pas utiliser la dexmédétomidine en prévention du délirium, faute de preuves. Le traitement à la dexmédétomidine pourrait être administré au patient adulte ventilé mécaniquement lorsque l'agitation empêche le sevrage ou l'extubation (niveau de preuve faible). L'ACMTS<sup>3</sup> rapporte une diminution de l'incidence du délirium sous l'effet de la dexmédétomidine par rapport au midazolam et au propofol. L'analyse de Cochrane<sup>8</sup>, qui avait pour but de valider les effets d'interventions pharmacologiques sur le traitement et la durée du délirium soulève des questions. En effet, une seule étude avait un lien avec l'objectif principal des auteurs (N = 71). Il s'agit de l'étude DAHLIA, qui a démontré l'avantage de la dexmédétomidine pour favoriser l'extubation des patients en délirium. Il est difficile de comprendre les résultats de Cochrane et la raison d'une méta-analyse pour étudier cet objectif. Dupuis et coll.<sup>7</sup> ont remarqué une diminution significative du délirium sous l'effet de la dexmédétomidine. Ils soulignent que, malgré un niveau de preuve faible, seules les données sur la dexmédétomidine étaient suffisantes pour

leur permettre d'émettre des recommandations. Burry<sup>8</sup> ainsi que Kim et coll.<sup>10</sup>, ont eux aussi démontré une efficacité significative de la dexmédétomidine en phase de traitement. Pereira et coll.<sup>9</sup> ainsi que Ng et coll.<sup>11</sup> ont observé une diminution de l'incidence de délirium avec l'usage de la dexmédétomidine en phase de prévention. Kim et coll.<sup>10</sup> ont rapporté une efficacité statistiquement significative comme moyen de prévention uniquement pour les patients en soins chirurgicaux. Dans cette même étude, l'association diazepam, flunitrazepam et pethidine a rapporté une efficacité similaire à l'association dexmédétomidine et acétaminophène. Ces résultats portent à réflexion, puisque les benzodiazépines sont souvent des agents cités comme étant des facteurs aggravant le délirium<sup>11</sup>. Par ailleurs, bien qu'ils soient statistiquement significatifs, les résultats portant sur la durée du délirium ne suscitent pas vraiment d'intérêt en clinique, puisque la différence de durée est trop courte (30 min à moins de 2 h). L'étude « SPICE III »<sup>12</sup> a, quant à elle, trouvé une différence significative d'une journée en faveur de la dexmédétomidine sur la durée du coma avec délirium.

Ainsi, les résultats relatifs à la dexmédétomidine sont plutôt favorables pour le traitement du délirium. En ce qui concerne la prévention, ils sont plus contradictoires et peu convaincants, mais ils sont un peu mieux appuyés pour la population des soins chirurgicaux.

#### **7.1.4 TEMPS DE SÉJOUR AUX SOINS INTENSIFS ET À L'HÔPITAL**

Les auteurs du guide de pratique<sup>5</sup> ne se positionnent pas clairement sur l'impact qu'a la sédation à la dexmédétomidine sur la durée de séjour. Ils mentionnent que le guide de 2013 avait affirmé que le maintien d'une sédation légère était associée à une extubation plus rapide et ainsi, à un séjour plus bref à l'USI. Ils soulignent également que le délirium est un facteur pouvant augmenter la durée de séjour à l'USI, ce que corroborent plusieurs autres auteurs<sup>7,11</sup>. La plupart des méta-analyses ont évalué l'impact de la dexmédétomidine sur la durée des séjours. Certains rapportent une diminution significative<sup>7,10,11</sup> alors que d'autres n'ont pas observé de différence avec le placebo ou d'autres traitements<sup>8,9</sup>. Bien qu'elle soit statistiquement significative, cette diminution ne l'est pas toujours d'un point de vue clinique (p. ex. diminution de 4 h dans l'étude de Kim et coll.<sup>10</sup>). L'hétérogénéité estimée est très variable (de 0 % à 99 %).

Ainsi, les résultats rapportés sont très variables et difficiles à interpréter. Le temps de séjour aux soins intensifs dépend de plusieurs facteurs et non seulement du traitement pharmacologique. Les études n'ont pas bien décrit les facteurs externes pouvant influencer cet indicateur, ce qui pourrait expliquer la divergence des résultats.

#### **7.1.5 INNOCUITÉ**

Les publications n'ont pas systématiquement évalué l'innocuité, qui représentait toujours un objectif secondaire. Il faut souligner que le contexte clinique des soins intensifs, y compris les nombreuses interventions effectuées auprès de patients gravement malades, complique l'analyse des effets indésirables associés aux médicaments, puisque plusieurs facteurs confondants peuvent interférer. De façon générale, les auteurs du guide de pratique rapportent que les effets indésirables associés soit à la dexmédétomidine, soit au propofol ne sont pas cliniquement significatifs et que les avantages de ces agents surpassent les risques.

#### **7.1.6 MORTALITÉ**

L'impact de la dexmédétomidine sur la mortalité est un indicateur particulièrement difficile à évaluer dans une étude. La taille d'échantillon est souvent trop faible pour permettre de conclure. Quatre méta-analyses publiées ont calculé des résultats sur la mortalité. Chen<sup>6</sup> a rapporté que la dexmédétomidine diminue la mortalité à 28 jours dans une sous-population, soit celle d'adultes souffrant de sepsis ou de choc septique. Les

trois autres analyses<sup>8,10,11</sup> n'ont pas été en mesure de conclure ou de démontrer d'amélioration. L'étude « SPICE III »<sup>12</sup> a conclu à une absence de différence de mortalité entre la dexmédétomidine utilisée en première intention et les autres sédatifs.

Au regard des résultats disponibles, il est difficile de préciser l'impact de la dexmédétomidine sur la mortalité lorsqu'elle est utilisée autrement qu'en première intention.

### **7.1.7 BRADYCARDIE**

Comme le mentionne le guide de pratique<sup>5</sup>, la dexmédétomidine est souvent associée à des épisodes de bradycardie, qui ne nécessitent que rarement une intervention. L'évaluation de l'ACMTS<sup>3</sup> rapporte une incidence accrue de bradycardie par rapport aux sédatifs traditionnels, soit le midazolam, le lorazépam et le propofol. L'étude de Kim et coll.<sup>10</sup> a démontré un taux statistiquement plus élevé, de même que Ng et coll.<sup>11</sup>. Il faut souligner que cette dernière revue ne comportait que des études contrôlées avec un placebo. Les deux autres méta-analyses, soit celle de Burry et coll.<sup>8</sup> et celle de Pereira et coll.<sup>9</sup> n'ont pas observé de différence entre la dexmédétomidine et le propofol. L'étude « SPICE III »<sup>12</sup> a trouvé une différence significative sur les asystolies, bien que cela ne se soit pas traduit en une augmentation de la mortalité.

Globalement, la dexmédétomidine semblerait statistiquement associée à une augmentation du risque de bradycardie, sans cependant que cette dernière soit cliniquement très problématique.

### **7.1.8 HYPOTENSION**

À l'instar de la bradycardie, l'hypotension est un effet indésirable qui pourrait être associé à la dexmédétomidine. Trois revues systématiques ont rapporté une augmentation des risques d'hypotension associés à la dexmédétomidine<sup>7,10,11</sup>, alors que l'ACMTS<sup>3</sup> et Pereira et coll.<sup>9</sup> n'ont pas observé de différence avec le propofol. L'hypotension pourrait être influencée notamment par l'administration ou non de bolus, qui varie selon les études.

Les données actuelles ne permettent pas de tirer de conclusion claire à ce sujet.

## **7.2 Faits à prendre en considération**

- L'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de la dexmédétomidine utilisée pour la sédation des adultes initialement intubés et sous ventilation mécanique à l'unité des soins intensifs.
- L'INESSS n'a pas reconnu la valeur économique de la dexmédétomidine pour la sédation par rapport au midazolam ou au propofol. Depuis, le coût d'acquisition de la dexmédétomidine a diminué considérablement, passant de 64 \$ (2010) à 44 \$ (2016) puis à 9 \$ (2020) pour une fiole de 200 mcg.
- Depuis la dernière évaluation de l'INESSS (2014) et celle du PGTM (2016), de nombreuses publications ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la dexmédétomidine pour la sédation ou le délirium aux soins intensifs, dont un guide de pratique, une synthèse de l'ACMTS<sup>16</sup> et plusieurs revues systématiques et méta-analyses de bonne qualité méthodologique.
- Le guide de pratique qui sert actuellement de référence aux cliniciens recommande que :

---

<sup>16</sup> ACMTS: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

- pour la population médicale ou chirurgicale (sauf la chirurgie cardiaque planifiée) admise à l'USI, le propofol et la dexmédétomidine puissent être utilisés de préférence aux benzodiazépines, pour la sédation en soins critiques de l'adulte ventilé mécaniquement; (faible niveau de preuve)
- la dexmédétomidine ne soit pas utilisée en prévention du délirium, faute de preuves;
- la dexmédétomidine puisse être utilisée pour le traitement du délirium du patient adulte ventilé mécaniquement lorsque l'agitation empêche le sevrage ou l'extubation. (Niveau de preuve faible)
- La revue de synthèse de l'ACMTS rapporte que la dexmédétomidine à l'USI :
  - peut améliorer les taux de délirium par rapport au midazolam et au propofol; cependant, elle peut aussi augmenter les taux de bradycardie par rapport aux sédatifs traditionnels;
  - peut diminuer le temps consacré à la ventilation mécanique par rapport au midazolam;
  - peut diminuer le temps d'extubation (suppression du tube endotrachéal) par rapport au midazolam et au propofol;
  - peut être économique en comparaison des sédatifs traditionnels; cependant, cet énoncé repose sur des hypothèses concernant les coûts des USI, des soins infirmiers et de la ventilation mécanique, et de la durée d'un épisode de délirium.
- Les résultats de l'étude « SPICE III »<sup>12</sup>, qui comptait 4 000 patients, ne démontrent pas d'avantage de la dexmédétomidine sur la mortalité et rapportent qu'une sédation supplémentaire avec d'autres agents est souvent nécessaire. Des avantages de la dexmédétomidine par rapport au propofol ou au midazolam n'ont pas été démontrés pour tous les indicateurs évalués, quoique la façon d'analyser les données sur la durée du délirium et de la ventilation mécanique laisse perplexe.
- Les résultats des méta-analyses diffèrent selon les indicateurs évalués, tout comme les niveaux de preuve (faibles à élevés) ou l'estimation de l'hétérogénéité (0 % à 99 %). Plusieurs raisons peuvent expliquer ces différences, notamment :
  - le protocole de prise en charge des patients aux USI qui varie selon les hôpitaux;
  - le protocole de sédation, y compris les critères de sédation visés et d'ajustement de la dexmédétomidine, qui varient selon les hôpitaux;
  - la définition du délirium qui varie selon les publications;
  - le protocole de prise en charge du délirium qui varie selon les hôpitaux;
  - l'influence de facteurs externes (p. ex. la médication concomitante autorisée);
  - la taille des échantillons souvent insuffisante;
  - les grandes différences de population entre les diverses études.
- Par rapport aux différents indicateurs d'efficacité, on observe certaines tendances :
  - durée de la ventilation mécanique : les résultats varient, mais tous tendent généralement vers une diminution de la durée de la ventilation mécanique associée à la dexmédétomidine, avec un niveau de preuve variable;
  - temps requis pour l'extubation : indicateur que plusieurs publications n'ont pas évalué, mais les résultats de toutes celles qui l'ont étudié rapportent une diminution statistiquement significative mais avec un impact clinique variable (de 1,74 à 31,6 h) ;



- durée du délirium : les résultats de la dexmédétomidine sont favorables pour le traitement du délirium. Pour la prévention, ils sont plus contradictoires, mais ils sont mieux appuyés par des preuves pour la population des soins chirurgicaux;
- temps de séjour à l'USI ou à l'hôpital : les résultats rapportés sont très variables et difficiles à interpréter. Certains auteurs rapportent une diminution significative alors que d'autres n'ont pas observé de différence avec le placebo ou d'autres traitements. L'hétérogénéité estimée est très variable (de 0 % à 99 %);
- Par rapport aux différents indicateurs d'innocuité :
  - Mortalité : au regard des résultats disponibles, il est difficile de conclure. Une seule revue a réussi à démontrer une diminution à 28 jours dans une sous-population (patients avec sepsis ou choc septique). L'étude « SPICE III »<sup>12</sup> ne trouve aucune différence de mortalité à 90 jours.
  - les effets indésirables de bradycardie, d'hypotension ou d'asystolie, associés soit à la dexmédétomidine, soit au propofol, ne sembleraient pas cliniquement significatifs. Les avantages de la dexmédétomidine surpasseraient les risques.
- Si seul le coût d'acquisition est pris en considération, une perfusion de dexmédétomidine demeure environ trois fois plus chère qu'une perfusion de propofol ou de midazolam.

### **7.3 RECOMMANDATIONS SCIENTIFIQUES DU PGTM**

À la lumière des données disponibles, le comité scientifique du PGTM recommande que :

- La dexmédétomidine puisse être un choix de première intention lorsque le propofol ne peut être utilisé, pour la sédation en soins critiques de l'adulte ventilé mécaniquement. La dexmédétomidine devrait être prescrite pour une sédation légère à modérée.
- La dexmédétomidine puisse être utilisée pour le traitement du délirium du patient adulte ventilé mécaniquement lorsque l'agitation empêche le sevrage ou l'extubation;
- La dexmédétomidine ne soit pas utilisée dans l'unique but de prévenir un délirium, faute de preuves suffisantes.
- La surveillance et la documentation prospectives des effets indésirables, notamment la bradycardie et l'asystolie, aient lieu afin de mieux évaluer l'impact de la dexmédétomidine sur ces effets, par rapport à l'ensemble des autres interventions.

**Note :**

Puisqu'il n'y a pas de nouvelles données qui nécessitent une révision des recommandations antérieures au regard du sevrage alcoolique\*, le PGTM maintient la position qu'il avait prise dans le document de 2016, soit :

- 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.

\* « 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.

## SECTION 8 AUTEURS ET RÉVISEURS

---

### **Rédaction du document PGTM**

Marie-Claude Michel, CHU de Québec-Université Laval

### **Révision du document PGTM**

Martin Turgeon, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

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

### **Révision expert**

Dr Samuel Tétrault, anesthésiologiste-intensiviste, CHU de Québec-Université Laval

### **Titre du document**

Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>) Utilisation aux soins intensifs (population adulte) 2<sup>e</sup> mise à jour

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 7 juillet 2020**

Les membres du comité scientifique du PGTM et les réviseurs n'ont rapporté aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.

### **Mise en page du document**

Lisa Côté, agente administrative, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

### **Membres du comité scientifique :**

Ghislain Bérard, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Dre Louise Deschênes, CHU de Québec-Université Laval

Dr Paul Farand, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Philippe Ovetchkine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Marie-Claude Michel, CHU de Québec- Université Laval

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 en : SEPTEMBRE 2020**

Disponible sur le site web du PGTM : [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)

## SECTION 9 BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

---

1. Dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>) Utilisation aux soins intensifs (population adulte) – mise à jour. Programme de gestion thérapeutique des médicaments, 2016.  
[http://pgtm.org/documentation/FSW/20160216\\_ES%20DEX%20SI\\_version%20finale.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/20160216_ES%20DEX%20SI_version%20finale.pdf)
2. Pfizer Canada. Monographie de la dexmédétomidine (Précédex<sup>MD</sup>). Kirkland, Québec. Juillet 2020.  
[https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202007/Precedex\\_PM\\_F\\_2Jul2020.pdf](https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202007/Precedex_PM_F_2Jul2020.pdf)
3. ACMTS. La dexmédétomidine pour la sédation en contexte de soins intensifs. Synthèse des preuves. Juin 2017. <https://www.cadth.ca/fr/la-dexmedetomidine-aux-fins-de-sedation-en-soins-intensifs>
4. INESSS. Precedex<sup>MC</sup> Sédation aux soins intensifs. Octobre 2014.  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2014/Precedex\\_SSI\\_2014\\_10\\_CAV.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2014/Precedex_SSI_2014_10_CAV.pdf)
5. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C et coll. Clinical Practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adults patients in the ICU. *Critical Care Med* 2018; 46 :e825-73.
6. Chen P, Jiang J, Zhang Y, et coll. Effect of dexmedetomidine on duration of mechanical ventilation in septic patients : a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2020 20:42.
7. Dupuis S, Brindamour D, Karzon S et coll. A systematic review of interventions to facilitate extubation in patients difficult-to-wean due to delirium, agitation, or anxiety and a meta-analysis of the effect of dexmedetomidine. *Can J Anesth* 2019; 66: 318-27.
8. Burry L, Hutton B, Williamson D<sup>R</sup> et coll. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 9. Art. No.:CD011749.
9. Pereira JV, Sanjanwala RM, Mohammed MK, et coll. Dexmedetomidine versus propofol sedation in reducing delirium among older adults in the ICU. *Eur J Anesthesiol* 2020;37:121-31.
10. Kim MS, Rhim HC, Park A et coll. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological interventions for the treatment and prevention of delirium: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychiatric Research* 2020;125:164-76.
11. Ng Kt, Shubash CJ, Chong JS. The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2019: 380-92.
12. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo YM, et coll. (SPICE III) Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *N Engl J Med* 2019; 380:2506-17.
13. ACMTS. Dexmedetomidine for sedation in the critical care setting : an economic assessment. Mars 2017
14. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/HT0015\\_Dexmedetomidine\\_Economic\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/HT0015_Dexmedetomidine_Economic_Report.pdf)

# **ANNEXE 1      SITES CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE LITTÉRATURE GRISE**

## **ACMTS**

Dexmédétomidine (2015 et ss)

## **COCHRANE LIBRARY**

Dexmédétomidine (2015 et ss)

## **INESSS**

Dexmédétomidine (2010 et ss)

## ANNEXE 2 STRATÉGIES DE RECHERCHE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES

### PUBMED 5 MAI 2020

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
<a href="#">#19</a>	<a href="#">Add</a>	Search (14) AND analgesia Filters: <b>Meta-Analysis; Practice Guideline; Systematic Reviews; Guideline; published in the last 5 years; Humans</b>	<a href="#">134</a>	16:21:17
<a href="#">#18</a>	<a href="#">Add</a>	Search (14) AND sedation Filters: <b>Meta-Analysis; Practice Guideline; Systematic Reviews; Guideline; published in the last 5 years; Humans</b>	<a href="#">55</a>	16:20:51
<a href="#">#17</a>	<a href="#">Add</a>	Search (#14) AND delirium Filters: <b>Meta-Analysis; Practice Guideline; Systematic Reviews; Guideline; published in the last 5 years; Humans</b>	<a href="#">26</a>	16:12:56
<a href="#">#16</a>	<a href="#">Add</a>	Search (#14) AND 15 Filters: <b>Meta-Analysis; Practice Guideline; Systematic Reviews; Guideline; published in the last 5 years; Humans</b>	<a href="#">31</a>	16:12:22
<a href="#">#15</a>	<a href="#">Add</a>	Search intensive care Filters: <b>Meta-Analysis; Practice Guideline; Systematic Reviews; Guideline; published in the last 5 years; Humans</b>	<a href="#">5268</a>	16:11:45
<a href="#">#14</a>	<a href="#">Add</a>	Search dexmedetomidine Filters: <b>Meta-Analysis; Practice Guideline; Systematic Reviews; Guideline; published in the last 5 years; Humans</b>	<a href="#">156</a>	16:10:44
<a href="#">#0</a>	<a href="#">Add</a>	pubmed clipboard	<a href="#">4</a>	15:49:23

### DÉLIRIUM

("dexmedetomidine"[MeSH Terms] OR "dexmedetomidine"[All Fields]) AND ("delirium"[MeSH Terms] OR "delirium"[All Fields]) AND ("prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields]) AND ("critical care"[MeSH Terms] OR ("critical"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "critical care"[All Fields] OR ("intensive"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "intensive care"[All Fields])

## ANNEXE 3 SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Shehabi et coll (SPICE III) 2019	4 000	<p>Étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire</p> <p><b>Objectif primaire :</b> Mortalité toutes causes à 90 jours</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mortalité à 180 jours</li> <li>• transfert dans un centre de réadaptation ou maison de repos à temps complet</li> <li>• questionnaire de fonction cognitive effectué après 180 jours</li> <li>• questionnaire sur la qualité de vie après 180 jours</li> <li>• nombre de jours sans coma ou délirium et nombre de jours sans ventilateur à 28 jours.</li> </ul>	<p>Patients adultes ventilés mécaniquement depuis 12h ou moins et pour qui un support ventilatoire d'au moins 24h est prévu</p> <p><b>Exclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moins de 18 ans</li> <li>• Ventilation mécanique débutée depuis plus de 12h</li> <li>• lésion cérébrale aiguë prouvée ou suspectée</li> </ul> <p>Groupe dexmédétomidine seule Vs Ajout de propofol, si dexmédétomidine insuffisante</p> <p>Benzodiazépine déconseillée, mais autorisée si besoin</p>	<p><b>Dexmédétomidine :</b> 1mcg/kg/h sans bolus ad maximum de 1,5 mcg/kg/h</p> <p>Comparée à Propofol, midazolam ou autres sédatifs selon médecin traitant</p>	<p>Analyse selon l'intention de traiter modifiée chez 3904 patients</p> <p>Deux groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexmédétomidine seule (N=1948)</li> <li>• Sédation usuelle : propofol, midazolam ou autres sédatifs (N=1956)</li> </ul> <p><b>Objectif primaire :</b> Pas de différence de mortalité démontrée : 29,1 % dans les deux groupes (IC 95 % : -2,9 à 2,8; p = 0,98) Pas de différence si les résultats sont ajustés selon des covariables ou pour des sous-groupes.</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b> Nombre de jours sans coma-délirium à 28 jours: dexmédétomidine : 24; soins usuels : 23. Différence du risque ajusté = 1 (IC95 % : 0,5 à 1,5) Nombre de jours sans ventilation mécanique à 28 jours: dexmédétomidine : 23; soins usuels : 22. Différence du risque ajusté = 1 (IC95 % : 0,4 à 1,6)</p> <p>Dans le groupe dexmédétomidine, des patients ont dû recevoir en ajout pendant les deux premiers jours pour atteindre le niveau de sédation désiré: propofol 64,7 %, midazolam 2,9 %, propofol et midazolam : 6,9 %.</p> <p>Pas de différence notée sur le delirium (dexmédétomidine : 40,7%; soins usuels 42,5 % (OR = 0,93; IC95 % : 0,82 à 1,06)</p> <p>Pas de différence de durée de séjour aux soins intensifs ou à l'hôpital</p> <p>Pas de différence de durée de ventilation mécanique</p>	<p>Plus d'asystolies rapportées avec la dexmédétomidine (0,7 % contre 0,1 %; p = 0,003)</p> <p>Le niveau de sédation désiré est variable selon les conditions cliniques à traiter d'où le besoin de parfois ajouter un 2<sup>e</sup> agent.</p>

Tableau 2. Caractéristiques des revues systématiques et méta-analyses

Premier auteur, Année de publication, Pays	devis des études, Nombre d'études incluses, Objectifs	Caractéristiques de la population	Intervention et Comparateur	Issues cliniques
ACMTS 2017 Canada	<p><b>ECR</b></p> <p>4 ECR ont rapporté des résultats sur la durée de la ventilation mécanique</p> <p>5 ECR ont rapporté le taux de ré intubation dans les 24 premières suivant l'extubation</p> <p>5 ECR ont rapporté les épisodes d'agitation</p> <p>7 ECR ont rapporté l'incidence de délirium</p> <p>11 ECR ont rapporté la durée de séjour à USI</p> <p>12 ECR ont rapporté le temps pour extubation</p>	Adultes admis à USI médical, chirurgical ou post chirurgie cardiaque et nécessitant une sédation pour faciliter la ventilation	Dexmédétomidine comparée à lorazépam, midazolam ou propofol	<p><b>Objectifs primaires :</b></p> <p>Durée de la ventilation mécanique</p> <p>Taux de ré intubation dans les premières 24h suivant l'extubation</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <p>Incidence de délirium</p> <p>Durée du délirium</p> <p>Durée de séjour à l'USI</p> <p>Temps pour extubation</p> <p>Incidence d'hypotension et de bradycardie</p>
Chen 2020, Chine	<p><b>4 ECR (N = 349)</b></p> <p>3 ECR ont rapporté des résultats sur la ventilation mécanique</p> <p>4 ECR avec résultats sur la mortalité</p> <p>2 ECR avec résultats pour nombre de jours sans ventilation</p>	Patients avec diagnostic de sepsis ou choc septique	<p>Dexmédétomidine comparée au propofol et Dexmédétomidine comparée au propofol et midazolam (3 ECR)</p> <p>Dexmédétomidine comparée au propofol et dexmédétomidine comparée au midazolam (1 ECR)</p>	<p><b>Objectif primaire :</b></p> <p>Durée de la ventilation mécanique</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Mortalité à 28 jours</li> <li>Nombre de jours sans ventilation</li> </ol>



Année de publication, Pays	devis des études, Nombre d'études incluses, Objectifs	Caractéristiques de la population	Intervention et Comparateur	Issues cliniques
Premier auteur, Dupuis 2019, Canada	<p><b>8 ECR (N = 437)</b></p> <p>6 ECR évaluent la dexmédétomidine (N = 303)</p> <p>2 ECR évaluent la loxapine et biofeedback</p>	<p>Patients « difficiles à sevrer » de la ventilation mécanique en raison d'un délirium, agitation ou anxiété</p>	<p>Dexmédétomidine en perfusion (ad max : 1,5 mcg/kg/h) comparée à des perfusions de :</p> <p>propofol (0,3-4 mg/kg/h), midazolam (0,04-0,2 mg/kg/h)</p> <p>halopéridol (0,5-2 mg/h) ou placebo</p>	<p><b>Objectifs primaires :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Délai pour permettre extubation</li> <li>Nombre de jours sans ventilation à 7 jours</li> </ol> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Durée de séjour à l'USI</li> <li>Durée de séjour à l'hôpital</li> <li>Effets indésirables</li> </ol>
	<p><b>14 ECR (N = 1844)</b> dont 10 ECR avec placebo et 4 ECR avec des médicaments (antipsychotiques n=10, morphine n=1, ondansétron n=1, rivastigmine n=1, statines n=2 dexmédétomidine n=3)</p> <p>11 ECR (N = 1153) évaluent l'objectif primaire</p> <p>Le but de l'étude est de valider les effets d'interventions pharmacologiques sur le traitement et la durée du délirium</p>	<p>Patients gravement malade et avec risque élevé confirmé ou documenté de délirium i.e. patients d'une unité de soins intensifs ou d'unité de dépendance élevée</p>	<p>Dexmédétomidine comparée au placebo (1 ECR)</p> <p>Dexmédétomidine comparée à l'halopéridol et</p> <p>Dexmédétomidine comparée à l'halopéridol et ondansétron (2 ECR)</p> <p>1 seul ECR évalue la dexmédétomidine vs l'objectif primaire</p>	<p><b>Objectif primaire :</b></p> <p>Valider les effets d'interventions pharmacologiques sur le traitement et la durée du délirium de patients adultes gravement malades et présentant un risque élevé, confirmé ou documenté de délirium</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Nombre de jours sans délirium et sans coma</li> <li>Nombre de jours dans le coma</li> <li>Rechutes de délirium</li> <li>Durée de la ventilation mécanique</li> <li>Durée de séjour à l'USI et durée de séjour hospitalier</li> <li>Mortalité</li> <li>Résultats à long terme (ex. effet cognitif, modalités de départ, qualité de vie)</li> <li>Innocuité des traitements</li> </ol>
Burry 2019, Canada				

Premier auteur, Année de publication, Pays	devis des études, Nombre d'études incluses, Objectifs	Caractéristiques de la population	Intervention et Comparateur	Issues cliniques
Pereira 2020, Canada	<p><b>8 études (N = 1407)</b> dont 6 ECR et 2 études de cohorte</p> <p>Délirium (N = 1249) 6 ECR, 2 cohortes</p> <p>Durée de séjour à l'USI (N = 1293) 6 ECR, 2 cohortes</p> <p>Durée de séjour à l'hôpital (N = 1204) 3 ECR, 2 cohortes</p> <p>Durée de la ventilation mécanique (N = 1047) 3 ECR, 1 cohorte</p> <p>Hypotension (N = 867) 5 ECR, 1 cohorte</p> <p>Bradycardie (N = 279) 2 ECR, 1 cohorte</p>	<p>Âge moyen ou médian de 60 ans ou plus, admis sur une unité de soins intensifs</p>	<p>Dexmédétomidine comparée au propofol</p>	<p><b>Objectif primaire :</b> Incidence du délirium</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Durée de séjour à l'USI</li> <li>2. Durée de séjour à l'hôpital</li> <li>3. Durée de la ventilation mécanique</li> <li>4. Innocuité : bradycardie et hypotension</li> </ol>
Kim 2020, Corée et USA	<p><b>108 ECR</b></p> <p>Traitement : 24 ECR (N= 1846, N moyen = 83)</p> <p>Prévention : 84 ECR (N= 28 089, N moyen = 322)</p> <p>Les auteurs ne mentionnent d'aucune façon le nombre de patients inclus dans leur analyse qui ont reçu de la dexmédétomidine ainsi les régimes posologiques utilisés dans les études incluses.</p> <p>Le but de l'étude est d'établir une hiérarchie claire de l'efficacité et de l'innocuité des interventions pharmacologiques pour le traitement et la prévention du délirium chez l'adulte</p>	<p><b>Critères d'exclusion :</b> Patients de moins de 18 ans, délirium relié au sevrage alcoolique, à la démence et à une déficience cognitive</p>	<p><b>Prévention ou traitement :</b> Interventions pharmacologiques diverses dont antipsychotiques, anesthésiques et sédatifs</p>	<p><b>Objectifs primaires :</b> Traitement : le taux de réponse Prévention : incidence du délirium</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mortalité hospitalière (médiane à 30 jours)</li> <li>2. Mortalité post hospitalière (3 mois à 5 ans)</li> <li>3. Durée de séjour à l'USI (jours)</li> <li>4. Durée du délirium (heures)</li> <li>5. Innocuité du traitement</li> <li>6. Tolérance au médicament (arrêt toute cause et le taux d'arrêt)</li> </ol>

Premier auteur, Année de publication, Pays	devis des études, Nombre d'études incluses, Objectifs	Caractéristiques de la population	Intervention et Comparateur	Issues cliniques
NG 2019, Malaisie	<p><b>25 ECR (N = 3240)</b> Dont 11 multicentriques</p> <p>Délirium (N = 1425) 8 ECR</p> <p>Agitation (N = 718) 4 ECR</p> <p>Mortalité (N = 2 426) 15 ECR</p> <p>Durée de la ventilation mécanique (N = 747) 6 ECR</p> <p>Hypotension (N = 2568) 18 ECR</p> <p>Bradycardie (N = 2 501) 17 ECR</p> <p>Le but de l'étude est de déterminer l'incidence de délirium et d'agitation à l'USI</p>	Patients âgés de 18 ans ou plus, hospitalisés à l'unité des soins intensifs	Dexmédétomidine comparée au placebo  Les études comparant la dexmédétomidine avec un autre médicament ont été exclues.	<p><b>Objectifs primaires :</b> Incidence de délirium et d'agitation à l'USI</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mortalité toute cause à 30 jours</li> <li>2. Durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital</li> <li>3. Temps requis pour permettre l'extubation</li> <li>4. Durée de la ventilation</li> <li>5. Effets indésirables : incidence de bradycardie et d'hypotension</li> </ol>

**Tableau 3. Caractéristiques du guide pratique**

Premier auteur, année, pays		Recherche de littérature		Catégories d'évidence	Validation du guide de pratique
Titre	Population de patients	Méthodologie			
<b>Devin 2018, Australie, Canada, Europe et USA</b>	La prévention et le traitement de la douleur, agitation/sédation, mobilisation/réhabilitation et perturbation du sommeil chez les patients adultes à l'unité de soins intensifs.	Consensus d'un groupe d'experts (n=32) incluant méthodologistes (n=4) et des patients survivants de l'USI (n=4)  Recommandations émises à la suite d'une recherche systématique de la littérature	Cinq bases de données électroniques consultées de 1990- 2015	Système de gradation des recommandations GRADE	Ce guide de pratique est approuvé par:  American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Clinical Pharmacy, American Delirium Society, Australian College of Critical Care Nurses Canadian Critical Care Society, Eastern Association for the Surgery of Trauma, European Delirium Association, European Federation of Critical Care Nursing Associations, Neurocritical Care Society, Society of Critical Care Anesthesiologists.

## ANNEXE 4 SOMMAIRES DES DONNÉES ÉCONOMIQUES

Il faut noter que les auteurs n'ont pas effectué de recherche systématique pour déterminer toutes les données économiques. Celles paraissant dans ce document reposent sur la seule l'évaluation de l'ACMTS de 2017 en contexte canadien.

### *ANALYSE ÉCONOMIQUE DE L'ACMTS*

ACMTS. *Dexmedetomidine for sedation in the critical care setting : an economic assessment*. Mars 2017

de l'usage de la dexmédétomidine pour la sédation aux soins intensifs. L'analyse visait à comparer d'un point de vue coût-efficacité la dexmédétomidine par rapport aux sédatifs traditionnels (propofol, lorazepam, midazolam) pour la sédation de patients canadiens admis à l'USI, afin de faciliter la ventilation invasive ou non invasive. Face au manque de données comparatives et à la complexité des preuves cliniques, ce rapport met l'accent sur l'analyse des coûts plutôt que sur l'aspect coût-efficacité de l'utilisation de la dexmédétomidine pour les adultes aux soins intensifs. Le rapport prend en compte les données de trois études cliniques. En plus des données publiées dans la littérature, l'ACMTS s'est appuyée sur l'opinion d'un expert et de diverses parties prenantes pour émettre ses recommandations.

Les paramètres cliniques suivants ont été déterminés pour évaluer les études retenues :

- Dosage du médicament et durée d'utilisation (y compris, au besoin, les caractéristiques des patients)
- Durée de séjour à l'USI
- Incidence de délirium
- Durée du délirium
- Incidence d'agitation
- Durée de l'agitation

Les paramètres suivants ont été examinés dans l'analyse économique :

- coûts associés au médicament
- coût du séjour à l'USI
- coût de la ventilation mécanique (non compris dans le coût de séjour à l'USI)
- Ce coût a été extrapolé d'une publication américaine. L'auteur estimait que 31,9 % des coûts de séjour à l'USI pouvaient être attribuables à la ventilation mécanique.
- coût du traitement d'un délirium à l'USI

L'incidence de bradycardie et d'hypotension n'a pas été prise en compte dans l'analyse des coûts, car les experts qualifient ces traitements de mineurs. Les données relatives à l'hôpital proviennent principalement de sources ontariennes, alors que les coûts associés à la durée de séjour aux soins intensifs ont été estimés à partir de données fournies par l'Institut canadien de l'information sur la santé.

Les hypothèses suivantes ont été émises :

- le coût de la durée de séjour à l'USI est le même, quel que soit le sédatif utilisé;
- le coût de la ventilation mécanique a été ajouté aux coûts du séjour à l'USI, ce qui peut l'avoir un peu surestimé, mais une autre stratification n'était pas possible;
- les coûts additionnels liés à la prise en charge d'un épisode de délirium ou de l'agitation sont exclus du coût de séjour à l'USI;
- la durée d'un épisode de délirium est estimée à trois jours.

## RÉSULTATS

### L'ACMTS rapporte :

#### *Lorazepam :*

Selon l'étude Pandharipandale et coll. en 2007, qui a servi à l'analyse, les coûts estimés par patient sont de 27 209 \$ pour la dexmédétomidine et de 32 366 \$ pour le lorazepam, soit une différence de coût de 5 157 \$. Cette différence s'explique par la durée de séjour plus courte (non statistiquement significative) dans le groupe dexmédétomidine (dexmédétomidine : 7,5 jours; lorazepam : 9 jours;  $p = 0,92$ ).

#### *Midazolam :*

Selon l'étude de Riker et coll. en 2009, qui a servi à l'analyse, les coûts estimés par patient sont de 26 762 \$ pour la dexmédétomidine et de 34 012 \$ pour le midazolam, soit une différence de coût de 7 250 \$. Cette différence s'explique par la durée de séjour plus courte non statistiquement significative) dans le groupe dexmédétomidine (dexmédétomidine : 5,7 jours; lorazepam : 7,6 jours;  $p = 0,24$ ).

#### *Propofol*

Selon l'étude de Djaiani et coll. en 2016, qui a servi à l'analyse, les coûts estimés par patient sont de 7 148 \$ pour la dexmédétomidine et de 5 587 \$ pour le propofol, soit une différence de coût de 1 561 \$. La dexmédétomidine a été associée à un coût de médicament plus élevé que le propofol, mais à des coûts moindres pour le traitement du délirium, puisque la durée du délirium a été plus courte dans le groupe dexmédétomidine (2 jours; propofol, 3 jours;  $p = 0,04$ ). Cependant, la durée de séjour aux soins intensifs a été plus longue dans le groupe dexmédétomidine (43 h par rapport à 29 h avec le propofol; pas de valeur de  $p$  rapportée), ce qui explique les coûts finaux plus élevés.

### *Analyse et conclusion*

Dans son analyse des différents scénarios, l'ACMTS rapporte que la dexmédétomidine pourrait être moins coûteuse que les sédatifs traditionnels, selon les situations et les hypothèses cliniques. L'indicateur principal influençant les coûts est le temps de séjour à l'USI, lequel est basé sur des résultats variables qui ne sont pas tous statistiquement significatifs. L'inclusion des coûts associés à la prise en charge de l'agitation seule n'a pas influencé les résultats. Cependant, selon l'opinion de l'expert consulté par l'ACMTS, la présence de délirium, associée ou non à de l'agitation, peut ne pas avoir été pleinement évaluée dans cette analyse, puisque plusieurs facteurs peuvent influencer cette condition.

En conclusion, l'ACMTS mentionne que la dexmédétomidine est associée à des coûts supérieurs aux sédatifs traditionnels, mais son usage pourrait résulter en des coûts inférieurs en raison de la plus courte durée de séjour à l'USI et d'une incidence moindre de délirium. Cependant, ces constats varient considérablement selon le comparateur, la population étudiée et les hypothèses sous-jacentes (plus particulièrement celle concernant la diminution de la durée de séjour à l'USI).