



HAL
open science

**La dexmedetomidine, une nouvelle approche en
sédation-analgésie : étude prospective et
observationnelle des patients sous ventilation mécanique
au sein des réanimations adultes du CHU de Rouen
durant la première année d'utilisation**

Audrey Leroux

► **To cite this version:**

Audrey Leroux. La dexmedetomidine, une nouvelle approche en sédation-analgésie : étude prospective et observationnelle des patients sous ventilation mécanique au sein des réanimations adultes du CHU de Rouen durant la première année d'utilisation. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01232154

HAL Id: dumas-01232154

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01232154>

Submitted on 23 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

**MÉMOIRE du DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES (DES) de
PHARMACIE Option PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE et
RECHERCHE**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 27 avril 2015

Par Audrey LEROUX

Née le 21 juillet 1987 à Corneilles-en-Parisis (95)

**LA DEXMEDETOMIDINE, UNE NOUVELLE APPROCHE EN SEDATION-ANALGESIE :
ETUDE PROSPECTIVE ET OBSERVATIONNELLE DES PATIENTS SOUS VENTILATION
MECANIQUE AU SEIN DES REANIMATIONS ADULTES DU C.H.U. DE ROUEN DURANT
LA PREMIERE ANNEE D'UTILISATION**

Président du jury : **Pr Rémi VARIN**, *Pharmacien, PU-PH*

Membres du jury : **Pr Benoît VEBER**, *Médecin, PU-PH*

Pr Bertrand DECAUDIN, *Pharmacien, PU-PH*

Dr Gaëlle DEMEILLIERS PFISTER, *Médecin, PH*

Dr Marc LAURENT, *Pharmacien, PH (Directeur de thèse)*

UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

**MÉMOIRE du DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES (DES) de
PHARMACIE Option PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE et
RECHERCHE**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 27 avril 2015

Par Audrey LEROUX

Née le 21 juillet 1987 à Corneilles-en-Parisis (95)

**LA DEXMEDETOMIDINE, UNE NOUVELLE APPROCHE EN SEDATION-ANALGESIE :
ETUDE PROSPECTIVE ET OBSERVATIONNELLE DES PATIENTS SOUS VENTILATION
MECANIQUE AU SEIN DES REANIMATIONS ADULTES DU C.H.U. DE ROUEN DURANT
LA PREMIERE ANNEE D'UTILISATION**

Président du jury : **Pr Rémi VARIN**, *Pharmacien, PU-PH*

Membres du jury : **Pr Benoît VEBER**, *Médecin, PU-PH*

Pr Bertrand DECAUDIN, *Pharmacien, PU-PH*

Dr Gaëlle DEMEILLIERS PFISTER, *Médecin, PH*

Dr Marc LAURENT, *Pharmacien, PH (Directeur de thèse)*

Remerciements

A mon jury :

A Monsieur le Docteur Marc Laurent,

Pour m'avoir dirigée dans ce travail,
Pour tes compétences, ton implication et ta réactivité,
Pour ton dynamisme, ton franc-parler et la confiance que tu m'as accordée,
Pour tout cela, je te remercie infiniment et te témoigne mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Rémi Varin,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,
Pour vos conseils durant mon internat et votre soutien dans la réalisation de mon M2,
Veuillez trouver ici mon entière reconnaissance.

A Madame le Docteur Gaëlle Demeilliers Pfister,

Pour votre disponibilité et votre passion contagieuse du sujet,
Pour votre aide à l'initiation de ce travail et au delà,
Et pour nos échanges nostalgiques sur le Québec,
Veuillez trouver ici ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Benoit Veber,

Pour vous être rendu disponible afin de juger ce travail,
Pour votre implication dans notre enseignement,
Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Bertrand Décaudin,

Pour avoir accepté de juger ce travail,
Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements respectueux.

A toutes les personnes qui m'ont aidée dans le recueil ou le traitement des données :

A Xavier pour m'avoir remplacé durant 6 mois, aux externes en pharmacie pour leur aide dans le recueil des données, aux internes, chefs de cliniques et PH des différentes réanimations pour avoir toujours trouvé le temps de répondre à mes questions et à André pour la réalisation des statistiques.
Ce travail n'aurait pas été possible sans votre aide, je vous en remercie sincèrement.

A ma famille,

A mes parents, pour m'avoir soutenue et encouragée durant mes études.

A mon frère, ma cousine, même si t'es une sale fille, mes grands-parents... pour avoir supporté mon caractère toutes ces années.

A Denis, pour ton soutien inconditionnel, pour être venu sans hésitation vivre à Rouen et être là au quotidien et pour avoir mis en pratique ton talent de graphiste dans ce manuscrit !

A mes amis,

Aux copines : Camille, Annaë et Fiona. Pour ces fous rires à la fac et ailleurs, ces moments partagés, vos conseils et votre soutien en toutes circonstances. Merci d'être là les copines et merci particulièrement à Camille.

Au Canada et aux liens tissés là-bas.

A Angéline, Lara et mon filleul Timéo, pour avoir gardé contact même si nos vies ont pris des horizons différents et m'avoir donné ce lien de Marraine.

A Anne-Sophie, pour avoir relu mes résultats.

Aux amis internes et assistants de la pharmacie, et plus particulièrement ma promo dont je ne citerais qu'Elodie et Anaïs, pour avoir rendu ces 4 années d'internat moins longues et pour avoir partagé nos expériences.

A tous ceux que j'ai côtoyé pendant la fac et mon internat et qui ont participé à ce que je suis aujourd'hui en tant que pharmacien.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 – 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY (<i>Surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>Surnombre</i>)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND (<i>Surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (<i>Surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>Surnombre</i>)	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

M. Jean DOUCET Gériatrie.	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne -
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépat – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC Traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN (Surnombre)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE (Surnombre)	HCN	Urologie
M. Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d’urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépat – Gastro - Entérologie

M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON (<i>Surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Matthieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
M. Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie Clinique
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques

Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
M. Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

M. Jérémie MARTINET	Immunologie
Mme Sandrine DAHOT	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
M. François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
M. Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

<p style="text-align: center;">LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</p>
--

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB Santé	Législation, Economie de la
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

III- MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M. Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine Générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

M. Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
M. Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH (med) moléculaire	Biochimie et biologie (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) moléculaire	Biochimie et biologie (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
M. Frédéric PASQUET orthophonie	Sciences du langage,
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR – Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien

Table des matières

Liste des tableaux	18
Liste des figures	18
Listes des abréviations	19
I – INTRODUCTION	20
II - LA SEDATION EN REANIMATION.....	21
1. La réanimation	21
1.1. Définition	21
1.2. Présentation du C.H.U. de Rouen, profil patients des 4 réanimations adultes	22
2. La sédation	23
2.1 Définition	23
2.2. Evolution des pratiques de sédation en réanimation.....	24
3. Evaluation de la sédation et de l’analgésie.....	27
3.1. Outils d’évaluation de la conscience.....	27
3.2. Outils d’évaluation de la douleur.....	31
3.3 Autre outil : évaluation du <i>delirium</i>	33
3.4. Recommandations nationales.....	34
4. Les différents agents de sédation analgésie.....	35
4.1. Caractéristiques de l’agent de sédation idéal.....	35
4.2. Les principaux hypnotiques et analgésiques utilisés en réanimation.....	35
5. Complications liées à une sédation profonde.....	40
5.1. Allongement de la durée de ventilation mécanique, durée de séjour et mortalité	40
5.2. Complications neurologiques et cognitives	42
III - LA DEXMEDETOMIDINE.....	44
1. Pharmacologie de la dexmedetomidine	44
1.1. Classe pharmacologique et mécanisme d’action	44
1.2. Caractéristiques de la dexmedetomidine	47
1.3. Effets indésirables.....	49
2. Mise sur le marché	49
2.1. Autorisation de mise sur le marché.....	49
2.2. Avis de la commission de Transparence.....	50
2.3. Référencement au CHU de Rouen.....	51
2.4. Perspectives d’évolution en France	52
3. Place dans la sédation coopérative.....	52
3.1. Efficacité de la sédation	52
3.2. Durée de ventilation mécanique, délai d’extubation, durée de séjour en réanimation.....	54

3.3. Etat confusionnel	55
3.4. Coopération patient	57
3.5. Effets indésirables	57
3.6. Données médico-économiques	58
4. Autres utilisations	59
4.1. Autres utilisations chez l'adulte	59
4.2. Utilisations chez l'enfant (hors AMM)	61
IV - ETUDE PROSPECTIVE ET OBSERVATIONNELLE DE L'UTILISATION DE LA DEXMEDETOMIDINE AU SEIN DES REANIMATIONS DU CHU DE ROUEN	63
1. Introduction	63
2. Matériel et méthodes	64
2.1. Présentation de l'étude et inclusion des patients	64
2.2. Fiche de recueil	65
2.3. Statistiques	68
3. Résultats	69
3.1. Description de la population et données liées au séjour	69
3.2. Sédation-analgésie sous dexmedetomidine	74
3.3. Conduite du traitement : extubation, agitation, effets indésirables	80
3.4. Satisfaction médicale	86
4. Discussion	87
4.1. Répartition des patients	87
4.2. Profil patients	88
4.3. Evaluation de la sédation-analgésie et conditions de prescriptions	88
4.4. Conformité par rapport à l'AMM	91
4.5. Effets indésirables	92
4.6. Extubation	92
4.7. Agitation	93
4.8. Satisfaction médicale	94
4.9. Coût des traitement	95
4.10. Limites de l'étude	95
V – CONCLUSION	97
ANNEXES	98
Annexe 1 : Avis du CERNI	98
Annexe 2 : Fiche de recueil	99
Annexe 3 : Aide à la prescription et à l'administration de dexmedetomidine	103
BIBLIOGRAPHIE	104

Liste des tableaux

Tableau I : Echelle de Ramsay	28
Tableau II : Echelle RASS	29
Tableau III : Echelle ATICE	30
Tableau IV : Echelle SAS	31
Tableau V : Echelle BPS	33
Tableau VI : Caractéristiques patients	70
Tableau VII : Motifs d'hospitalisations	71
Tableau VIII : Données liées au séjour	72
Tableau IX : Conditions de prescription de la dexmedetomidine	75
Tableau X : Posologies initiales et moyennes par services de réanimation	76
Tableau XI : Agitation sous dexmedetomidine	83
Tableau XII : Satisfaction équipe médicale	86

Liste des figures

Figure 1 : EVA	32
Figure 2 : Structure chimique de la dexmedetomidine	44
Figure 3 : Classification des récepteurs adrénergiques	45
Figure 4 : Récepteur α -2 pré-synaptique.....	46
Figure 5 : Répartition des patients selon le type de réanimation	69
Figure 6 : Evolution de la quantité d'unités consommées de midazolam et propofol.....	73
Figure 7 : Evolution de la quantité d'unités consommées de dexmedetomidine.....	74
Figure 8 : Evolution du score RASS sous dexmedetomidine	78
Figure 9 : Echelles d'évaluation de la douleur utilisées	80
Figure 10 : Conditions d'extubation	81
Figure 11 : Causes d'arrêt de la dexmedetomidine ou d'emploi simultané d'un autre sédatif..	82
Figure 12 : Effets indésirables cardio-vasculaires et attitude médicale	85

Listes des abréviations

AIT : accident ischémique transitoire
AMM : autorisation de mise sur le marché
ASMR : amélioration du service médical rendu
ATICE : échelle d'adaptation à l'environnement de réanimation (adaptation to the intensive care environment)
BPS : échelle comportementale de la douleur (behaviour pain scale)
CAM-ICU : échelle d'évaluation de l'altération des fonctions cognitives (confusion assessment method for the intensive care unit)
CC : conférence de consensus
CHU : centre hospitalo-universitaire
COMEDIMS : commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
DRA : détresse respiratoire aiguë
EN : échelle numérique
EVA : échelle visuelle analogique
EVS : échelle visuelle simple
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA : hypertension artérielle
IDE : infirmier diplômé d'Etat
IGS : indice de gravité simplifié
IOT : intubation oro-trachéale
PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
PRIS : propofol infusion syndrom
PTSD : syndrome de stress *post*-traumatique
RAS : réanimations anesthésie SAMU
RASS : échelle de vigilance agitation de Richmond (Richmond agitation sedation scale)
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RPC : recommandations de pratique clinique
SA : sédation-analgésie
SAMU : service d'aide médicale d'urgence
SAS : échelle de sédation agitation (sedation agitation scale)
SFAR : société française d'anesthésie et réanimation
SMR : service médical rendu
SMUR : structure mobile d'urgence et de réanimation
SRLF : société de réanimation de langue française
USI : unité de soins intensifs

I – INTRODUCTION

La sédation-analgésie est essentielle dans la prise en charge des patients ventilés en réanimation. Elle est centrée sur le confort du patient et doit permettre à celui-ci de demeurer calme, de soulager sa douleur et de faciliter la ventilation mécanique. Une sédation insuffisante peut être source d'inconfort et d'agitation alors qu'une sédation excessive peut être source d'allongement de la durée de ventilation mécanique, de durée de séjour et de morbidité. Hors contre-indications (traumatismes crâniens, détresse respiratoire aiguë, *etc.*), la sédation passe désormais par un niveau de profondeur et un temps les plus courts possibles compatibles avec une pratique de sédation dite « coopérative ». La dexmedetomidine est un sédatif α -2 agoniste sélectif des récepteurs α -2 pré-synaptiques centraux. Elle est indiquée chez des patients ventilés de réanimation nécessitant une sédation légère à modérée. Elle représente une alternative thérapeutique au midazolam et au propofol, traitements de référence dans la sédation en réanimation.

L'objectif de ce travail est de décrire, après une mise au point sur la sédation-analgésie et la place de la dexmedetomidine au sein de celle-ci, l'utilisation de la molécule chez des patients sous ventilation mécanique au sein des réanimations adultes du CHU de Rouen.

La première partie de ce travail constitue un tour d'horizon sur la sédation-analgésie en réanimation, l'évolution des pratiques, les échelles d'évaluation, les agents utilisés ainsi que les complications. Elle est complétée par une revue de la littérature ciblée sur la dexmedetomidine, sa pharmacologie et sa place dans la sédation coopérative.

La deuxième partie de ce travail est la présentation d'une étude prospective, observationnelle des patients adultes sous ventilation mécanique traités par dexmedetomidine au sein des réanimations chirurgicale, médicale, chirurgicale cardiaque et neurochirurgicale du CHU de Rouen durant la première année de référencement.

II - LA SEDATION EN REANIMATION

1. La réanimation

1.1. Définition

La définition réglementaire de la réanimation est fixée à l'article R. 6123-33 du Code de la Santé Publique : "les soins de réanimation sont destinés à des patients qui présentent ou sont susceptibles de présenter plusieurs défaillances viscérales aiguës mettant directement en jeu le pronostic vital et impliquant le recours à des méthodes de suppléance." La réanimation est une activité de soins soumise à autorisation. Elle est à différencier de l'unité de soins intensifs et de surveillance continue.

Les soins intensifs sont définis par l'article D. 6124-104 comme des soins pratiqués dans les établissements de santé comprenant une ou plusieurs unités organisées pour prendre en charge des patients qui présentent ou sont susceptibles de présenter une défaillance aiguë de l'organe concerné par la spécialité au titre de laquelle ils sont traités mettant directement en jeu à court terme leur pronostic vital et impliquant le recours à une méthode de suppléance". La définition de l'activité de surveillance continue est fixée à l'article D. 6124-117 : "la surveillance continue est pratiquée dans les établissements de santé comprenant une ou exceptionnellement plusieurs unités, si la taille de l'établissement le justifie, organisées pour prendre en charge des malades qui nécessitent, en raison de la gravité de leur état, ou du traitement qui leur est appliqué, une observation clinique et biologique répétée et méthodique".

Les défaillances viscérales peuvent comprendre les défaillances respiratoires, hémodynamiques, hépatiques, rénales, neurologiques ou encore hématologiques. Leur prise en charge demande une connaissance approfondie de la ventilation artificielle, de l'exploration et du monitoring.

Différentes techniques de ventilation mécanique cohabitent en réanimation selon l'état clinique du patient. Ces techniques sont séparées en ventilation non invasive (dont le principal mode est la ventilation spontanée avec aide inspiratoire) et ventilation invasive (dont le principal mode est l'intubation oro ou nasotrachéale).

Il existe en réanimation un ensemble de scores de gravité destinés à stratifier le patient et évaluer la gravité de sa pathologie souvent multiple. Un score de gravité est un indice établi à partir de paramètres cliniques et biologiques corrélés statistiquement à l'issue¹. Les scores généraux couvrent plusieurs pathologies et ont pour objectif la prédiction du pronostic vital ou mortalité prédite. Le score le plus connu et le plus utilisé en France et en Europe est l'Indice de Gravité Simplifié (IGS) créé par Le Gall *et al.* et mis à jour (IGS_{II})². La définition de ces paramètres s'est effectuée sur un panel de 13 152 malades de réanimation, originaires de 12 pays différents et comprenant 137 unités de réanimation différentes. L'IGS_{II} comporte 17 paramètres tels que l'âge, le motif d'admission, l'état neurologique et 3 maladies sous-jacentes (SIDA, cancer métastasé et maladie hématologique). Le poids de ces paramètres oscille entre 1 et 26 et leur cotation se fait à partir des données les plus péjoratives survenant au cours des 24 premières heures passées dans le service de réanimation. Le score IGS_{II} permet de définir une probabilité de décès de 0 à 99,9% selon un score allant de 0 à 163 points. L'utilisation de ces scores est à visée épidémiologique et descriptive. Ainsi, le rapport mortalité observée dans une unité de réanimation sur mortalité prédite par le score IGS_{II} pourrait être un indicateur de performance d'un service de réanimation.

1.2. Présentation du C.H.U. de Rouen, profil patients des 4 réanimations adultes

Le Centre Hospitalo-Universitaire (C.H.U.) – Hôpitaux de Rouen est organisé en 5 sites et regroupe 11 pôles dont 8 pôles d'activité clinique et 3 pôles d'activité médico-technique. C'est un hôpital de 2 441 lits dont 1 298 lits sur le site principal Charles Nicolle situé à Rouen. Parmi les pôles d'activité clinique, le pôle Réanimations Anesthésie et SAMU (RAS) se compose des services d'anesthésies, de réanimation adulte chirurgicale, médicale, neurochirurgicale et chirurgicale cardiaque et des services d'urgence (définis par le SAMU et le SMUR) et regroupe 98 lits. En 2014, le pôle RAS totalisait 28 586 journées d'hospitalisation réparties en 8 772 séjours. La durée moyenne de séjour était de 3,3 jours. Le C.H.U – Hôpitaux de Rouen possède aussi une réanimation pédiatrique et un service de néonatalogie.

Ces unités de réanimation sont spécialisées et dévolues à la prise en charge de population et pathologies spécifiques. L'ensemble des réanimations est défini par une continuité de la surveillance biologique et clinique et des soins.

La réanimation médicale comprend le diagnostic et la prise en charge des défaillances vitales d'origine médicale. Une pathologie répandue est le choc septique défini par une défaillance circulatoire aiguë entraînant des désordres hémodynamiques, métaboliques et viscéraux causée par un agent infectieux. La réanimation médicale assure la prise en charge de patients atteints de pathologies graves comme les pneumonies communautaires, les méningites ou encore les paludismes compliqués et dont le traitement n'est pas chirurgical.

La réanimation chirurgicale assure la prise en charge de deux grands types de patients : les patients ayant subi une intervention chirurgicale lourde ou à risques élevés et les patients dits traumatisés comme les polytraumatismes liés aux accidents de la voie publique. Elle est souvent couplée à l'anesthésiologie.

La réanimation neurochirurgicale assure la prise en charge des patients atteints de pathologies neurologiques graves ou des patients traumatisés crâniens graves nécessitant une chirurgie du système nerveux.

Enfin la réanimation chirurgicale cardiaque assure la prise en charge des patients en *post* chirurgie cardiaque.

2. La sédation

2.1 Définition

La sédation en réanimation regroupe l'ensemble des moyens, pharmacologiques ou non, mis en œuvre pour assurer le confort et la sécurité de la prise en charge du patient dans un milieu source d'agressions physiques et/ou psychologiques. La sédation-analgésie de confort et la sédation-analgésie thérapeutique sont différenciées. Les objectifs de la sédation-analgésie « de confort » sont de soulager en priorité la douleur et d'améliorer la tolérance à l'environnement. La sédation-analgésie « thérapeutique », plus profonde, est un élément à part entière du traitement dans certaines circonstances pathologiques (pression intracrânienne élevée, détresse respiratoire aiguë, *etc.*)³. Les buts d'une sédation-analgésie sont centrés sur le confort du patient, qui doit être non douloureux, calme et conscient ou facilement réveillable et son adaptation au ventilateur.

Une sédation trop importante peut avoir des effets délétères risquant d'aggraver la morbidité et d'augmenter les coûts indirects par la prolongation de la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour. Une sédation insuffisante ou une sédation intermittente, définie par un arrêt quotidien de la sédation-analgésie (le plus souvent après les soins du matin et une reprise en fin de journée aux signes d'inconfort du patient) peuvent présenter des risques d'auto-extubation et un rebond de la douleur et de l'inconfort.

2.2. Evolution des pratiques de sédation en réanimation

La perception de la sédation a changé dans le temps. Ainsi, les recommandations en matière de gestion de la sédation ont évolué au cours des dernières années. Le terme de sédation a disparu pour laisser la place au terme de sédation-analgésie (SA) et sa prise en charge est devenue protocolisée et multidisciplinaire. Une évaluation systématique et régulière de la sédation et de l'analgésie s'est imposée pour privilégier, en dehors de toute contre-indication, une sédation légère.

Entre les années 1980 et 2000, la sédation profonde était perçue comme un bénéfice pour le patient sous ventilation mécanique. La Conférence de Consensus (CC) de 1993 introduit la sédation comme une pratique de routine mais support de grande variabilité, avec un niveau de sédation généralement profond permettant l'adaptation au ventilateur⁴. La sédation profonde et prolongée est préconisée dans certaines situations, comme le syndrome de détresse respiratoire aigu (DRA) où le rapport bénéfice-risque est jugé favorable pour l'utilité de l'adaptation au ventilateur. La durée de ventilation allongée est reconnue comme un facteur de risque. Les échelles d'évaluation sont encore peu utilisées et leur emploi n'est pas encore recommandé en raison de l'absence de précision de service rendu.

En 2000, l'étude de Kress *et al.* montre que l'allègement de la sédation améliore le devenir du patient⁵. Dans un essai randomisé et contrôlé conduit chez 128 patients de réanimation médicale, le groupe « intervention » (n=68 patients) bénéficiait d'une interruption journalière de la sédation jusqu'à un réveil des patients comparé au groupe contrôle (n=60 patients) où la sédation était arrêtée à la discrétion des cliniciens. La durée moyenne de ventilation mécanique était diminuée significativement de 7,3 jours dans le groupe contrôle à 4,9 jours dans le groupe intervention (p=0,004). La durée moyenne de séjour en réanimation était aussi

réduite dans le groupe « intervention » avec 6,4 jours *versus* 9,9 jours pour le groupe contrôle ($p=0,02$). Il y avait moins de patients avec une confusion mentale dans le groupe intervention (9% *versus* 27%, $p=0,02$). Ainsi, les auteurs montraient que la sédation intermittente, définie dans le cadre d'un protocole d'interruption quotidien de la sédation, diminuait la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation, facteurs de risque de morbidité et mortalité.

A partir de 2000, la sédation devient protocolisée par algorithme. Ces algorithmes optimisent l'emploi des sédatifs et opioïdes, ils définissent le niveau de vigilance souhaité, le choix des outils d'évaluation et leur fréquence. Le personnel soignant (infirmières, kinésithérapeutes) devient impliqué dans le contrôle de la douleur et de la sédation et une stratégie d'équipe est formalisée.

Les Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) sur la sédation, analgésie et curarisation en réanimation élaborées en 2000⁶ définissent l'indication de la sédation par l'analyse des besoins du patient et la fixation d'objectifs précis de qualité (analgésie, anxiolyse ou sédation proprement dite), d'intensité (sédation légère ou profonde) et de durée. L'évaluation régulière de la douleur et de la profondeur de la sédation, au travers d'échelles d'évaluation, est une nécessité pour adapter les posologies et éviter une sédation trop profonde ou au contraire trop légère, sources de morbidité. Ces RPC introduisent la notion de recommandations écrites sur la stratégie et un protocole écrit permettant l'analyse et l'évaluation de la sédation.

La dernière CC de 2007 « Sédation et analgésie en réanimation (nouveau-nés exclus) » rédigée par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) renforce l'évaluation de la SA³. La SA de confort est distinguée de la SA thérapeutique, plus profonde, mais l'adaptation du patient au ventilateur est toujours recherchée. Les outils d'évaluation doivent assurer la traçabilité de l'évaluation et l'adéquation entre la réponse au traitement et les besoins prédéfinis. La titration doit être réalisée à intervalles réguliers afin d'éviter une SA insuffisante (source d'inconfort) ou excessive (source de complications). Les algorithmes de modification des posologies sont basés sur une évaluation objective des besoins aussi bien au niveau de sédation que de douleur. En plus de cela, une recherche quotidienne, systématique, des critères d'arrêt de la sédation est effectuée.

En 2010, apparaît le concept de sédation coopérative. Le contrôle du *delirium* (cf. 3.3. *Autre outils : évaluation du delirium*), auparavant peu évalué, est mis en avant pour diminuer la morbidité et le travail sur la physiothérapie du patient améliore son devenir à long terme. La sédation coopérative est définie par une titration de la sédation, l'utilisation de protocoles écrits et une implication multidisciplinaire pour une sédation optimale, c'est-à-dire la plus légère possible en fonction des besoins du patient.

En 2012, Mehta *et al.* comparaient, dans un essai randomisé contrôlé et multicentrique, deux stratégies de SA pour les patients de réanimation sous ventilation mécanique : une sédation protocolisée (n=209 patients) et une sédation protocolisée associée à une interruption quotidienne (n=214 patients)⁷. La sédation était évaluée par les infirmiers diplômés d'état (IDE) au moyen de l'échelle de sédation agitation RASS qui ajustaient la perfusion de sédatif. L'objectif de sédation était un score compris entre 0 et -3. Le critère primaire était le délai d'extubation réussie après randomisation. Les critères secondaires étaient la durée de séjour, les doses utilisées de sédatifs et opioïdes, les ablations accidentelles de matériel, le *delirium* et la charge de travail des IDE. Le délai médian d'extubation réussie était de 7 jours dans les deux groupes (HR=1,08 ; IC_{95%} = [0,86-1,35] ; p=0,52). La durée de séjour en réanimation était de 10 jours dans les deux groupes (p=0,36). Le groupe interruption quotidienne était associé à de plus fortes doses de sédatifs (midazolam) et opioïdes (fentanyl) (respectivement 102mg midazolam/perfusion *versus* 82mg/perfusion, p=0,04 et 550 µg fentanyl *versus* 260 µg, p<0,001). Les différences entre le nombre d'ablations de cathéters et le taux de *delirium* n'étaient pas significatives. Enfin, la charge de travail des IDE était augmentée dans le groupe interruption quotidienne (score échelle visuelle analogique 4,22 *versus* 3,8, p=0,001) ; résultats cependant à modérer du fait d'un essai en ouvert. Cette étude a démontré qu'une sédation protocolisée avec interruption quotidienne par rapport à une sédation protocolisée ne réduisait pas la durée de ventilation mécanique, n'offrait pas de bénéfice supplémentaire pour les patients, augmentait l'utilisation de sédatif et opioïde et augmentait la charge de travail des équipes infirmières.

En 2013, les recommandations Nord Américaines⁸ en lien avec la *Society of Critical Care Medicine* (société multidisciplinaire internationale), préconisent de mettre en place, par une approche multidisciplinaire, un programme de formation ainsi que des protocoles écrits. Il est également fortement recommandé de titrer les sédatifs afin de maintenir une sédation légère plutôt que profonde pour les patients adultes de réanimation. Les recommandations

françaises³ et internationales convergent ainsi et préconisent un niveau de sédation léger chez le patient intubé et ventilé non cérébrolé, sauf contre-indication.

Ainsi, l'évolution des pratiques en SA tend vers une rationalisation de la sédation, à la recherche d'une diminution de la durée de séjour et des complications, en protocolisant. L'optimisation de la sédation passe par un niveau de profondeur et un temps de sédation continuellement diminués. Le niveau de sédation cible doit être le niveau minimal compatible avec la ventilation mécanique et le confort et doit préserver le patient des effets secondaires.

3. Evaluation de la sédation et de l'analgésie

Les dernières recommandations françaises tirées de la CC de 2007 précisent qu'il faut évaluer la sédation-analgésie du patient en réanimation. Les besoins en analgésiques et sédatifs doivent être définis afin d'assurer l'adéquation entre la réponse au traitement instauré et les besoins prédéfinis et réévalués régulièrement. L'évaluation couvre l'analgésie (réponse à un stimulus douloureux), la conscience (réponse à un stimulus d'éveil), le confort, l'anxiété, l'agitation et l'adaptation du patient au ventilateur. L'évaluation *a minima* de la conscience et de l'analgésie doit être protocolisée, inclure l'algorithme d'adaptation des doses et réalisée à intervalles réguliers. Quelle que soit l'échelle de mesure choisie, l'important est de répéter la mesure des besoins en analgésiques au cours du temps.

De nombreuses échelles d'évaluation de la douleur ou de la conscience existent, seules celles testées au niveau de la fiabilité inter opérateur et la validité sont décrites.

3.1. Outils d'évaluation de la conscience

3.1.1. Echelle de RAMSAY

L'échelle de Ramsay est l'échelle historique décrite en 1974, initialement pour l'utilisation de l'alphaxalone-alphadolone (alfatésine[®], anesthésique stéroïde intraveineux retiré du marché en 1984 du fait de réactions allergiques dues au diluant) en sédation *post*-opératoire et testée chez 30 patients⁹. Ce score décrit la façon dont un patient est réveillable en 6 stades, de 1 (patient agité) à 6 (patient non réveillable). En revanche il ne tient pas compte du confort du

patient et repose sur la capacité de ce dernier à répondre à un stimulus auditif ou tactile. Les niveaux sont détaillés dans le tableau I.

Tableau I : Echelle de Ramsay

Score	Description
1	Patient anxieux ou agité
2	Patient coopérant, orienté, calme
3	Patient répondant aux ordres
4	Patient endormi mais avec une réponse nette à la stimulation à un bruit intense
5	Patient endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus
6	Pas de réponse

L'échelle de Ramsay présente une bonne reproductibilité et spécificité, est simple d'utilisation mais elle ne prend en compte ni l'analgésie, ni l'adaptation au respirateur. L'inconvénient principal avec l'échelle de Ramsay réside dans l'absence d'évaluation détaillée de l'activité motrice, contrairement à l'échelle de sédation - agitation RASS. Il reste cependant un score très largement utilisé dans le monde.

3.1.2. Echelle de vigilance – agitation RASS

L'échelle de vigilance - agitation de Richmond (Richmond agitation sedation scale, RASS) a été définie par Sessler en 2002¹⁰. Cette échelle comporte 10 niveaux, de +4 « combatif » à -5 « non réveillable » dont la fiabilité et la validité ont été mesurées en 2 étapes. La fiabilité inter-évaluateur a d'abord été évaluée et démontrée avec 2 médecins, 2 infirmières et un pharmacien chez 192 patients issus de populations différentes (médicale, chirurgicale, chirurgicale cardiaque et neurochirurgicale). La deuxième étape a évalué et démontré la fiabilité inter-évaluateur d'une infirmière chef d'équipe et de ses 27 infirmières formées chez 101 patients. La corrélation entre l'échelle RASS et l'échelle de Ramsay a confirmé la validité de l'échelle RASS. C'est la seule échelle à avoir été testée chez des patients intubés et non intubés c'est-à-dire bénéficiant de ventilation mécanique ou non et sédatisés ou non.

L'échelle RASS permet un *continuum* entre sédation (hypovigilance) et agitation (hypervigilance). C'est la seule échelle possédant une traduction française (Chanques 2006¹¹). Les niveaux sont détaillés dans le tableau II.

Tableau II : Echelle RASS

Score	Description	Définition
+4	Combatif	Combatif ou violent, danger immédiat envers l'équipe
+3	Très agité	Tire, arrache tuyaux ou cathéters et/ou agressif envers l'équipe
+2	Agité	Mouvements fréquents sans buts précis et/ou désadaptation respirateur
+1	Ne tient pas en place	Anxieux ou craintif mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux
0	Eveillé et calme	
-1	Somnolent	Non complètement éveillé mais contact visuel à l'appel (>10s)
-2	Diminution légère de la vigilance	Eveil bref avec contact visuel à l'appel (<10s)
-3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel mais pas de contact visuel
-4	Diminution profonde de la vigilance	Aucune réponse à l'appel mais n'importe quel mouvement à la stimulation physique (secousse ou friction non nociceptive)
-5	Non réveillable	Aucune réponse, ni à l'appel ni à la stimulation physique

3.1.3. Echelle d'adaptation à l'environnement ATICE

L'échelle d'adaptation à l'environnement de réanimation (adaptation to the intensive care environment, ATICE) a été décrite par De Jonghe *et al.* en 2003¹². Il s'agit de la seule échelle d'évaluation adulte qui permet une évaluation de la douleur et de la conscience. Cinq items sont évalués, l'éveil et la compréhension pour la conscience et les mouvements, la ventilation et la relaxation du visage pour la tolérance. Chaque sous-item rempli donne un score ou une somme de points. Un score ATICE élevé (15 à 20) reflète une sédation analgésie confort. La fiabilité inter-opérateur a été démontrée chez 10 praticiens et 20 infirmières répartis en 3 groupes avec les infirmières impliquées dans le développement de l'échelle ATICE chez 80 patients. Une forte corrélation avec plusieurs échelles dont l'échelle de Ramsay a démontré la validité de l'échelle ATICE. Les niveaux sont détaillés dans le tableau III.

Tableau III : Echelle ATICE

Description		Score	Items
Conscience	Eveil	Score de 0 à 5	<ul style="list-style-type: none"> - Yeux fermés, pas de mimique = 0 - Yeux fermés, mimiques lors de la stimulation douloureuse forte = 1 - Ouverture des yeux après stimulation douloureuse forte = 2 - Ouverture des yeux après stimulation douloureuse légère = 3 - Ouverture des yeux après stimulation douloureuse verbale = 4 - Ouverture spontanée des yeux = 5
	Compréhension	Somme des points (1 point par ordre exécuté)	<ul style="list-style-type: none"> « Ouvrez (ou fermez) les yeux » « Ouvrez la bouche » « Regardez par ici » « Faites oui de la tête » « Fermez les yeux et ouvrez la bouche »
Tolérance	Mouvements	Score de 0 à 3	<ul style="list-style-type: none"> - Agitation majeure dangereuse = 0 - Agitation non calmée par les commandes verbales = 1 - Agitation calmée par les commandes verbales = 2 - Calme = 3
	Ventilation	Somme des points (1 point par vérité)	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de blocage de la phase inspiratoire du ventilateur par le patient - Pas de toux - Fréquence respiratoire < 30 - Pas de tirage (dépression des muscles sus-claviculaires et/ou intercostaux)
	Relaxation du visage	Score de 0 à 3	<ul style="list-style-type: none"> - Grimace permanente = 0 - Grimace provoquée (par la mise en décubitus latéral) sévère = 1 - Grimace provoquée modérée = 2 - Visage relaxé = 3

3.1.4. Echelle SAS

L'échelle de sédation agitation (sédation agitation scale SAS) a été décrite et testée par Rikker en 1999 sur un échantillon de 45 patients de soins intensifs médicaux et chirurgicaux¹³. La corrélation inter-opérateur et la corrélation au score de Ramsay ont été démontrées. L'échelle SAS comporte 7 niveaux pour lesquels les niveaux 1 à 4 permettent d'apprécier l'état de sédation et les niveaux 5 à 7 l'état d'agitation. Les niveaux sont détaillés dans le tableau IV.

Tableau IV : Echelle SAS

Score	Description
1	Non réveillable
2	Très sédaté
3	Sédaté
4	Calme et coopérant
5	Agité
6	Très agité
7	Agitation dangereuse

3.2. Outils d'évaluation de la douleur

L'évaluation régulière de la douleur en réanimation participe à la gestion de la SA. Elle permet une adaptation constante des doses d'antidouleurs de façon à avoir une analgésie et un confort optimal du patient.

3.2.1. Auto-évaluation : EVA, EVS

Chez le patient coopérant et communiquant, l'indicateur de douleur le plus fiable et le plus validé est l'opinion du patient lui-même. Cette auto-évaluation doit être privilégiée chez l'adulte et chez l'enfant dès 5 ans. Les échelles validées par la conférence de consensus de 2007 sont l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle verbale simple (EVS) et l'échelle numérique (EN). La figure 1 représente l'outil utilisé pour l'EVA.

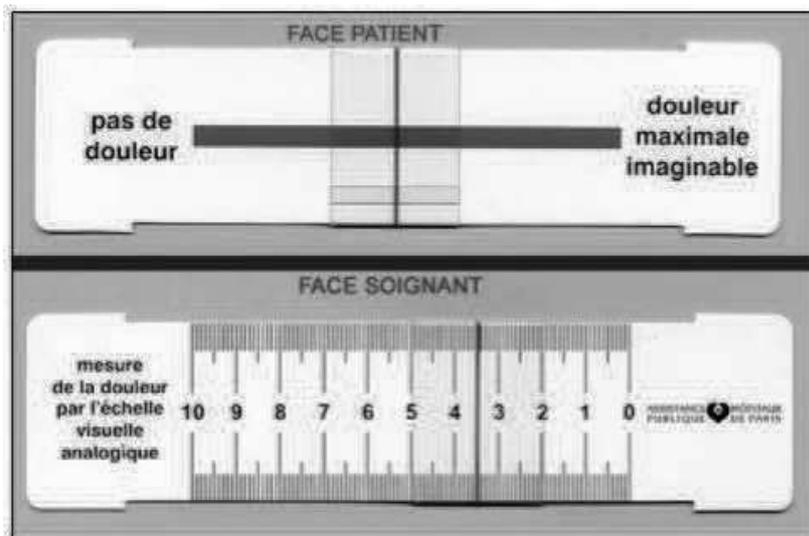


Figure 1 : EVA

L'outil utilisé pour l'EVA est une réglette à double face sur laquelle se déplace un curseur. La face destinée au patient représente une ligne horizontale orientée de gauche à droite, de « pas de douleur » à « douleur maximale imaginable ». Le score de la douleur s'affiche sur la face mesure de la réglette destinée à l'opérateur et est gradué de 0 à 10. Il existe des supports adaptés pour les patients de réanimation avec des réglettes aux dimensions plus larges permettant d'évaluer la douleur chez 25% des patients intubés et ventilés et 70% des patients non intubés¹⁴.

L'EN se présente sous la forme d'une réglette simple face avec un curseur, graduée de 0 à 10. Elle permet au patient d'évaluer l'intensité de sa douleur au travers d'une note correspondant de gauche à droite à « pas de douleur » à « douleur maximale imaginable ». Sa présentation peut être verbale ou écrite.

L'EVS est un score de 0 à 4 avec 5 items descriptifs ordonnés : absence de douleur, douleur faible, douleur modérée, douleur intense, douleur extrêmement intense. Le patient choisit le qualificatif correspondant à l'intensité de sa douleur auquel est attribué un score. Cette échelle est moins sensible que l'EVA ou l'EN car il n'y a que 5 réponses possibles.

3.2.2. Echelle BPS

L'échelle comportementale BPS (Behavioral Pain Scale) est utilisée chez le patient inconscient ou incapable de communiquer. Elle a été décrite par Payen *et al.* en 2001. La validité par rapport à l'échelle de Ramsay et la fiabilité ont été démontrées chez 30 patients de soins intensifs médicaux et chirurgicaux¹⁵. L'échelle BPS se compose de 3 items : expression du visage, tonus des membres supérieurs et adaptation au ventilateur qui s'échelonnent chacun sur 4 niveaux notés de 1 à 4. Les niveaux sont détaillés dans le tableau V. Le score total s'étend de 3 (patient confortable) à 12 (patient extrêmement inconfortable).

Tableau V : Echelle BPS

Critère	Aspect	Score
Expression du visage	Détendu	1
	Plissement du front	2
	Fermeture des yeux	3
	Grimace	4
Tonus des membres supérieurs	Aucun	1
	Flexion partielle	2
	Flexion complète	3
	Rétraction	4
Adaptation au ventilateur	Agité	1
	Déclenche ponctuellement	2
	Lutte contre le ventilateur	3
	Non ventilable	4

3.3 Autre outil : évaluation du *delirium*

Le *delirium* est défini comme une perturbation du champ de la conscience caractérisée par une installation brutale et une évolution fluctuante, s'exprimant par l'altération des capacités d'un patient à recevoir, stocker ou rappeler des informations. L'évaluation du *delirium* est encore très peu faite chez les patients de réanimation. Pourtant il existe une échelle standardisée non verbale dont la fiabilité et la validité ont été testées par Ely *et al.* chez 96 patients ventilés : l'échelle d'évaluation de l'altération des fonctions cognitives (Confusion

Assessment Method for the Intensive Care Unit CAM-ICU)¹⁶. L'évaluation du *delirium* était faite quotidiennement par 2 infirmières de réanimation et comparée à l'appréciation d'experts d'après les recommandations de référentiel « Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition ». Sur les 471 évaluations quotidiennes complétées par les 2 infirmières, la sensibilité était de 100% et 93% et la spécificité était de 98% et 100% par rapport aux appréciations d'experts. Il y avait une forte fiabilité inter-opérateur (mesure de l'accord entre observateur lors d'un codage qualitatif par le test du kappa, $\kappa=0,96$, IC95% [0,92-0,99]).

La CAM-ICU se compose de 4 critères :

- 1) la modification aiguë ou la variation de l'état mental basal (appréciée par la variation ou non du score RASS au cours des 24 dernières heures),
- 2) l'inattention (nombre d'erreurs où le patient ne sert pas la main au son « a » du mot épilé « abracadabra »),
- 3) le niveau de conscience (score RASS au moment de l'évaluation),
- 4) la pensée incohérente (nombre d'erreurs à une série de questions logiques).

Chaque réponse à un critère permet de définir soit une absence de confusion mentale, soit un passage au critère d'évaluation suivant, soit un état confusionnel. L'évaluation de l'altération des fonctions cognitives ne peut s'effectuer que chez des patients ayant un RASS strictement supérieur à -4, c'est à dire entre -3 et +4.

3.4. Recommandations nationales

Les dernières recommandations nationales de la SFAR et de la SRLF dans la CC de 2007³ préconisent l'utilisation des échelles Ramsay, RASS ou ATICE pour l'évaluation de la conscience. Les objectifs recommandés, pour une SA de confort en ventilation mécanique, sont un score de Ramsay 2 à 3, un score RASS -2 à 0 ou ATICE 15 à 20.

L'EVA est recommandée chez le patient vigile et coopérant et le BPS ou ATICE chez le patient inconscient ou incapable de communiquer. Les objectifs, pour une SA de confort en ventilation mécanique, sont un score $EVA \leq 30$, $EVS \leq 2$ ou $EN \leq 3$.

4. Les différents agents de sédation analgésie

4.1. Caractéristiques de l'agent de sédation idéal

L'agent de sédation analgésie idéal doit être à la fois anxiolytique, amnésiant, analgésique et n'entraîner aucune dépression respiratoire ou troubles hémodynamiques. Il doit permettre de répondre à l'ensemble des besoins de confort et de sécurité des patients ventilés. Sa demi-vie et sa durée d'action doivent être courtes pour permettre une titration adaptable à un objectif et une évaluation neurologique rapide du patient. Il présente une homogénéité inter et intra-individuelle afin d'apprécier les effets de façon prévisible. Il ne s'accumule pas et sa concentration plasmatique ne varie pas en fonction de la durée de perfusion, notamment pour des durées de perfusion continue pendant des jours voire des semaines. Ses effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont prédictibles y compris chez un sujet avec des défaillances hémodynamiques, rénales ou hépatiques. Enfin, il ne doit pas favoriser la survenue de *delirium* et doit préserver le sommeil physiologique.

La molécule idéale n'existe pas en sédation-analgésie et l'association d'un morphinique et d'un hypnotique est souvent requise³.

4.2. Les principaux hypnotiques et analgésiques utilisés en réanimation

Aujourd'hui, en France, les choix de sédation recommandés en première intention sont le midazolam ou le propofol, sans que cela n'ait de pertinence clinique sur la durée de ventilation mécanique³. Selon l'enquête DOLOREA menée en France en 2007 sur les pratiques de sédation analgésie chez 1 381 patients ventilés issus de 44 unités de soins intensifs ou réanimations, les agents hypnotiques les plus utilisés pour la sédation en réanimation étaient le midazolam (65-70 %) et le propofol (20 %)¹⁷.

4.2.1. Propofol

Le propofol (Diprivan[®]) est un anesthésique du système nerveux central intraveineux, d'action rapide (délai d'environ 30 secondes), de courte durée et permettant un contrôle facile du niveau d'anesthésie et un réveil généralement rapide¹⁸. Le mécanisme d'action passe par la

modulation positive du neurotransmetteur inhibiteur GABA. Le propofol peut être utilisé en induction ou en entretien d'anesthésie générale, en sédation en cas de procédure à visée diagnostique ou intervention chirurgicale ou en sédation chez le patient ventilé adulte en soins intensifs ou réanimation. Dans cette dernière indication, la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu un avis de service médical rendu (SMR) de niveau important le 12 juin 2002¹⁹. L'excipient du Diprivan[®] est une émulsion lipidique dosée à 0,1g/ml en lipides (huile de soja) pour la spécialité à 1%. La posologie chez l'adulte est de 1 à 3 mg/kg en dose de charge et <5mg/kg/h en dose d'entretien³.

Les effets secondaires principaux sont hémodynamiques (hypotension), métaboliques (hypertriglycéridémie liée à l'excipient de la spécialité) et infectieux. La forme à 2% est privilégiée pour réduire l'apport lipidique. Le risque infectieux supposé est lié à l'émulsion lipidique dans laquelle le propofol est véhiculé, milieu favorable à la croissance des micro-organismes. Aucune étude, cependant, ne rapporte d'infection ou de colonisation pouvant être attribuées à la perfusion de propofol lorsque les règles d'hygiène habituelles étaient respectées. D'une manière générale, les épisodes d'hypotension sont fréquents lors de la perfusion d'hypnotiques ou anesthésiques. Ils sont contrôlables par l'adaptation progressive du débit de perfusion, le contrôle de la volémie et l'utilisation d'agents vaso-actifs si nécessaire.

La complication principale est la survenue du « Propofol Infusion Syndrom » (PRIS). Un PRIS se traduit par des troubles du rythme associés à un ou plusieurs symptômes parmi une acidose métabolique sévère, une cytopathie mitochondriale associant une défaillance cardiaque, une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë. L'accumulation extracellulaire d'acides gras libres favoriserait la survenue d'arythmie, et l'altération du métabolisme énergétique mitochondrial contribuerait à la défaillance cardiaque et à la rhabdomyolyse²⁰. Le PRIS est un événement rare (61 cas rapportés dans la littérature de 1963 à 2006) mais engageant le pronostic vital (environ 30% de mortalité chez l'adulte). Les facteurs de risques du PRIS sont des doses supérieures à 5 mg/kg/h pendant plus de 48h, un déficit en L-carnitine, des lésions intracrâniennes ou atteintes respiratoires sévères, un syndrome inflammatoire de réponse systémique, une corticothérapie et enfin une administration de vasopresseurs³. Il peut cependant survenir à des doses plus faibles et des durées plus courtes.

4.2.2. Midazolam

Le midazolam (Hypnovel[®]) utilisé en réanimation est un sédatif injectable dérivé des benzodiazépines. Il exerce son activité au niveau des récepteurs GABAergiques centraux en augmentant leur affinité pour le neurotransmetteur GABA (modulation allostérique). Ses propriétés pharmacodynamiques sont une action sédatrice et hypnotique intense et des activités anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante ; propriétés communes aux benzodiazépines. Ses propriétés pharmacocinétiques sont marquées par une durée d'action courte liée à une dégradation rapide. Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 1,5 et 2,5 h et son élimination est principalement rénale. Il apparaît une amnésie antérograde de courte durée²¹. Sa demi-vie contextuelle s'allonge au cours d'une administration prolongée, particulièrement chez l'insuffisant rénal avec une accumulation du métabolite actif 1 α -OH-midazolam et de son dérivé glucuronoconjugué pouvant entraîner un retard de réveil à l'arrêt de la perfusion. Un effet plateau peut être constaté. Dans ce cas il ne faut pas poursuivre l'augmentation des doses³. Il existe aussi un risque d'accumulation lors de perfusion prolongée en cas d'insuffisance hépatique. Chez le sujet âgé, la demi-vie d'élimination peut être prolongée jusqu'à 4 fois, et jusqu'à 6 fois chez le sujet en réanimation. Les indications sont une sédation en cas de procédure à visée diagnostique ou intervention chirurgicale, une induction d'anesthésie générale, une anesthésie analgésie chez l'adulte en association à d'autres sédatifs et une sédation en soins intensifs. Pour toutes ses indications, pour le service médical rendu est jugé important (avis HAS du 7 mai 2003²²). La posologie recommandée chez l'adulte est de 0,05 à 0,2mg/kg en dose de charge et 0,10 à 0,15 mg/kg/h en dose d'entretien³.

Les effets secondaires principaux sont une hypotension, une accumulation et un effet plateau. L'accumulation peut se traduire par un retard de réveil en cas de perfusion prolongée à forte concentration ou en cas d'insuffisance rénale par défaut d'élimination du métabolite actif. De part son effet myorelaxant, le midazolam peut entraîner une dépression respiratoire centrale dose dépendante.

4.2.3 Kétamine

La kétamine utilisée en réanimation est un anesthésique général injectable d'action centrale, non barbiturique. Elle a une action rapide et entraîne une anesthésie dite « dissociative » par diminution de l'activité au niveau du néocortex et des structures sous-corticales du thalamus et par augmentation de l'activité au niveau du système limbique et de la substance réticulée. L'état anesthésique est caractérisé par une analgésie profonde et prolongée, une perte de connaissance se traduisant par une déconnexion du patient, la conservation des reflexes pharyngés et laryngés, du tonus musculaire et une habituelle stimulation cardiovasculaire et respiratoire²³. La durée de l'anesthésie est variable avec la dose et la voie d'administration intraveineux ou intramusculaire. Le réveil est précoce mais un délai peut être nécessaire avant la récupération d'un comportement normal. L'analgésie *post*-anesthésique se prolonge après la reprise de conscience. La demi-vie d'élimination est d'environ 3h.

Les indications de la kétamine sont une anesthésie générale en cas d'intervention chirurgicale ou en obstétrique, elle peut être utilisée comme seul agent anesthésique, en inducteur avant l'administration d'autres anesthésiques ou en potentialisateur de faible puissance.

Dans la pratique, elle peut être utilisée en réanimation, notamment pour ses propriétés anti-hyperalgésiques, son respect de la motricité intestinale et de l'hémodynamique, mais elle ne doit pas être utilisée seule comme hypnotique³. La posologie recommandée est de 0,5 à 2 mg/kg en dose de charge et 0,12 à 3 mg/kg/h en dose d'entretien.

4.2.4. Clonidine

La clonidine (Catapressan[®]) est un agoniste partiel des récepteurs α -2 à l'imidazoline. C'est un antihypertenseur d'action centrale. Elle agit en abaissant le tonus sympathique du centre bulbaire de contrôle de la tension artérielle en fonction de la posologie. Les résistances périphériques et la fréquence cardiaque sont également diminuées²⁴.

La demi-vie d'élimination est d'environ 13h. La clonidine est métabolisée par le rein et majoritairement éliminée par voie urinaire sous forme inchangée. La demi-vie de la clonidine est augmentée en cas d'insuffisance rénale. Selon l'autorisation de mise sur le marché, la seule indication de la clonidine par voie intraveineuse est l'urgence hypertensive. Cependant,

de part son mécanisme d'action sur les récepteurs α -2 centraux, la clonidine peut avoir un effet sédatif. Elle n'est pas conseillée en tant qu'hypnotique mais elle peut avoir une place au moment du sevrage, particulièrement lors des orages neurovégétatifs (définis par un ensemble de symptômes notamment tachycardie, hypertension artérielle et vasoplégie) au cours du réveil des cérébrolésés³. La posologie dans ce cas est de 0,5 à 3 μ g/kg en dose de charge.

4.2.5. *Analgsiques*

Les morphiniques ou opiacés sont couramment utilisés en réanimation pour leur action analgsique puissante. Ce sont des analgsiques opioïdes d'action centrale, dose-dépendants classés antalgiques de niveau III. Ils ont un effet dépresseur respiratoire facilitant l'adaptation au ventilateur²⁵. Les morphiniques les plus fréquemment utilisés sont le sufentanil (35-40%), le fentanyl (30-35%) puis la morphine (15-20%)¹⁷. La morphine et son métabolite actif, la morphine 3-glucuronide, sont éliminés par voie rénale et peuvent donc s'accumuler lors d'administration continue chez l'insuffisant rénal avec possible retard de récupération d'une ventilation efficace. Les autres morphiniques ont des métabolites inactifs. En raison d'interactions pharmacodynamiques synergiques entre hypnotiques (midazolam ou propofol) et opiacés, la concentration d'opiacés nécessaire pour obtenir un effet analgsique donné peut être relativement faible lorsqu'il est associé à un agent hypnotique et beaucoup plus élevée dans le cas contraire²⁶. Il n'y a pas d'étude ayant rationalisé le choix d'un morphinique en association à un sédatif mais les associations midazolam-sufentanil ou propofol-remifentanyl sont couramment utilisées²⁷. La posologie recommandée de morphine chez l'adulte est de 0,1 mg/kg en dose de charge et 0,01 à 0,05 mg/kg/h en dose d'entretien. En pratique, lors des accès douloureux ou avant les soins, elle est plus souvent administrée par bolus de quelques milligrammes (3 ou 5mg). La posologie recommandée de sufentanil chez l'adulte est de 0,1 à 0,2 μ g/kg en dose de charge et 0,1 à 0,5 μ g /kg/h en dose d'entretien.

Le tramadol, antalgique morphinomimétique de niveau II, peut être utilisé pour l'analgsie en réanimation à la posologie journalière maximale de 200mg. L'analgsie multimodale est une association de morphinique avec un non-morphinique. Les non-morphiniques utilisés sont principalement le paracétamol, antalgique de niveau I mais ce peut être aussi la kétamine, la clonidine (Catapressan[®]) ou du néfopam (Acupan[®]), autre antalgique de niveau I. Les anti-

inflammatoires non stéroïdiens ne doivent pas être utilisés dans cette indication en réanimation³.

L'adaptation posologique des analgésiques passe par l'évaluation régulière de la douleur par les équipes. Un traitement de fond peut être décidé avec en supplément des doses conditionnelles d'antalgiques, par exemple si l'EVA est supérieure à 20/100 ou BPS supérieur à 4/12.

5. Complications liées à une sédation profonde

5.1. Allongement de la durée de ventilation mécanique, durée de séjour et mortalité

De nombreuses études ont évalué l'impact d'une sédation profonde sur la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour, facteurs de risque de mortalité.

Arroliga *et al.* ont étudié l'impact de la sédation sur une cohorte de 5 183 patients ventilés²⁸. Parmi ces patients, 3 540 (68,3%) avaient été sédatisés. La prescription de sédatifs était associée à une durée médiane de ventilation mécanique plus importante pour les patients par rapport à ceux n'ayant pas été sédatisés (4 jours [2-6] *Vs* 3 jours [2-4], $p < 0,001$). Les patients ayant reçus des sédatifs avaient une durée médiane de sevrage de la ventilation mécanique plus importante (2 jours [1-5] *Vs* 2 jours [1-3], $p < 0,001$) ainsi qu'une durée médiane de séjour en réanimation augmentée par rapport aux patients naïfs de sédatif (8 jours [5-15] *Vs* 5 jours [3-9], $p < 0,001$). L'utilisation de sédatifs était corrélée de façon indépendante, après ajustement des autres variables, à la durée de ventilation mécanique, la durée de sevrage et la durée de séjour en réanimation ($p < 0,001$). Les auteurs ont montré que les patients sédatisés avaient un taux de mortalité supérieur (33% *Vs* 26,5%, p inconnu), sans que cela ne soit pour autant un facteur indépendant.

Shehabi *et al.* ont évalué l'impact d'une sédation initiale profonde, durant les 48 premières heures de ventilation en réanimation, sur le délai d'extubation, la mortalité hospitalière et la mortalité à 6 mois. L'étude longitudinale, prospective et multicentrique incluait 251 patients ventilés issus de réanimations médicales et chirurgicales²⁹. La profondeur de la sédation initiale, *i.e.* durant les 48 premières heures de ventilation en réanimation, était évaluée par le score RASS. Un score RASS compris entre -2 et +1 définissait une sédation légère alors

qu'un score RASS compris entre -3 et -5 définissait une sédation prolongée. Le délai d'extubation était significativement plus long pour les patients sous sédation initiale profonde que pour les patients sous sédation légère avec une médiane de 7,7 jours *Vs* 2,4 jours ($p < 0,001$). Les patients sous sédation initiale profonde avaient une réduction de leur survie à 180 jours ($p = 0,048$) par rapport aux patients sous sédation initiale légère. Une sédation initiale profonde était associée à une augmentation de 10% du risque de mortalité hospitalière et à une augmentation de 8% du risque de mortalité à 6 mois.

De part leurs mécanismes d'action, les sédatifs ont un effet dépresseur respiratoire, avec mise au repos des muscles. Les patients sous ventilation mécanique présentent un risque de développer des pneumopathies nosocomiales plus important, facteur de morbidité. Dans leur étude avant-après, Quenot *et al.* ont cherché à déterminer si l'utilisation d'un protocole de sédation, reflet d'une rationalisation et diminution de sédation, permettait de réduire l'incidence des pneumopathie acquises sous ventilation mécanique (PAVM) en réanimation³⁰. Les patients étaient inclus de façon prospective dans deux phases de 2 ans, séparées par un intervalle de 6 mois. Durant la phase contrôle (avant, $n = 226$ patients), les sédatifs (midazolam ou propofol) étaient ajustés sur décision du prescripteur. Durant la phase protocole (après, $n = 197$ patients), les sédatifs étaient ajustés d'après un protocole de sédation défini de façon multidisciplinaire avec les prescripteurs et l'équipe infirmière. L'outil d'évaluation de la sédation était l'échelle de Cambridge et les IDE ajustaient la posologie toutes les 3h selon le protocole. L'incidence des PAVM était plus basse dans le groupe protocole que dans le groupe contrôle (6% et 15% respectivement, $p = 0,005$). En analyse multivariée, la sédation protocolisée était un facteur indépendant associé à la diminution de PAVM ($HR = 0,81$, $IC_{95\%} = [0,62-0,95]$, $p = 0,03$). La durée médiane de ventilation mécanique était abaissée dans le groupe protocole par rapport au groupe contrôle (4,2 jours [2,1-9,5] *Vs* 8 jours [2,2-22], $p = 0,001$). La durée médiane de séjour en réanimation était abaissée dans le groupe protocole par rapport au groupe contrôle (5 jours [2,5-13] *Vs* 11 jours [2,5-27], $p = 0,004$). La posologie journalière de sédatif était diminuée de façon significative dans le groupe protocole pour le midazolam (posologie moyenne journalière 92 mg *Vs* 44 mg dans le groupe contrôle et protocole respectivement, $p = 0,001$) et le propofol (2900 mg *Vs* 1840 mg, $p = 0,01$). Il n'y avait pas de différence significative en terme de mortalité hospitalière (38% *Vs* 45% dans le groupe contrôle, $p = 0,22$). L'étude montrait que la sédation protocolisée permettait de réduire l'incidence des PAVM et la durée de ventilation mécanique avec cependant une prudence

dans l'interprétation des résultats puisqu'il s'agissait d'une étude unicentrique, non randomisée et de par la méthodologie de l'étude, en ouvert.

5.2. Complications neurologiques et cognitives

La sédation profonde et prolongée est corrélée à un syndrome de stress *post*-traumatique, des troubles de la mémoire et la survenue de *delirium* plus importants.

Treggiari *et al.* ont évalué l'impact d'une sédation légère par rapport à une sédation profonde sur la santé mentale des patients ventilés en réanimation au travers d'un essai ouvert, contrôlé et randomisé³¹. La santé mentale était évaluée par des scores de syndrome de stress *post*-traumatique (PTSD), d'anxiété, de dépression. Ces scores étaient évalués par les patients à deux reprises, le jour de leur sortie de réanimation puis à leur domicile 4 semaines après. Le groupe sédation légère, défini par un score cible de Ramsay 1-2, était composé de 65 patients contre 64 patients dans le groupe sédation profonde, défini par un score de Ramsay 3-4. La cible d'analgésie était un score d'EN inférieur à 4 dans les deux groupes. La sédation analgésie était obtenue avec une association de midazolam et morphine. Après 4 semaines, les patients du groupe sédation profonde avaient une tendance à avoir plus de symptômes révélateurs d'un PTSD que les patients du groupe sédation légère sans que cela ne soit significatif (56 ± 29 Vs 46 ± 29 , $p < 0,07$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les scores d'anxiété et de dépression. Les patients sous sédation profonde avaient plus de difficultés à se souvenir des événements (37% Vs 14%, $p = 0,02$) et plus de souvenirs dérangeants liés à leur séjour en réanimation (18% Vs 4%, $p = 0,05$). Les patients du groupe sédation légère avaient en moyenne une durée de ventilation mécanique diminuée d'un jour et une durée de séjour en réanimation diminuée de 1,5 jours. Finalement, cette étude montrait que la sédation légère permettait de réduire la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation sans affecter négativement la santé mentale et la sécurité des patients. Ces résultats étaient déjà suggérés par Jones *et al.* qui exploraient la relation entre PTSD, mémoire et sédation chez 238 patients ventilés de réanimation dans une étude descriptive multicentrique³². L'incidence moyenne de PTSD était de 9,2% (3,2% à 14,8%) et était liée à une confusion mentale, une sédation prolongée et une contention physique sans aucune sédation. Ces études présentaient néanmoins des faiblesses méthodologiques car il s'agissait d'études en ouvert ou descriptive.

L'impact de la sédation initiale profonde sur la survenue d'un *delirium* a aussi été étudié par Shehabi *et al.* La survenue d'un *delirium* était évaluée par l'échelle CAM-ICU uniquement chez des patients sédatisés légèrement pour éviter un sur diagnostic. Parmi les patients évalués, 50,7% présentaient un état confusodélirant pendant au moins 1 jour avec une médiane de 2 jours [1-4]. La majorité des patients ayant présenté un *delirium* après 48h de sédation avait reçu une sédation profonde (89,6%). Le risque de présenter un *delirium* était plus élevé sous sédation initiale profonde (RR=1,7 ; IC95% [1,00-3,02] ; p=0,046). Cependant, en analyse multivariée, la sédation profonde n'était pas un facteur prédictif de temps d'un *delirium* au delà de 48 heures de ventilation mécanique (HR=1,033 ; IC95% [0,98-1,08] ; p=0,19).

Le syndrome de sevrage avec les sédatifs et plus particulièrement les benzodiazépines est très connu. Il a été exploré notamment chez les patients ventilés par Cammarano *et al.*³³ qui estimaient la fréquence des syndromes de sevrage liés à l'administration de sédatif et analgésique au travers d'une étude rétrospective chez 28 patients. Tous les opioïdes et benzodiazépines étaient convertis en équivalent doses de fentanyl et lorazepam. Les 32% (n=9) de patients ayant développé un syndrome de sevrage avaient reçus des doses moyennes journalières plus élevées de benzodiazépines (p=0,049). La durée de ventilation mécanique (p=0,049) et la durée du traitement par benzodiazépines (p=0,048) étaient plus longues pour les patients ayant présenté un syndrome de sevrage. Les auteurs concluaient que les patients ventilés recevant de fortes posologies de sédatifs et analgésiques étaient à risque de développer un syndrome de sevrage. Malgré la significativité des résultats, le nombre de patients, inclus rétrospectivement, présentant un syndrome de sevrage était très faible (n=9) rendant l'interprétation des résultats peu concluante.

En outre, des études prospectives, en aveugle, ou des méta analyses seraient nécessaires pour étendre ces observations et confirmer ces résultats.

III - LA DEXMEDETOMIDINE

1. Pharmacologie de la dexmedetomidine

1.1. Classe pharmacologique et mécanisme d'action

1.1.1. Structure, pharmacocinétique et métabolisme

La dexmedetomidine est un énantiomère dextrogyre de la medetomidine. Elle possède un noyau imidazole et est lipophile. C'est un agoniste α -2 (cf. 1.1.2. Mécanisme d'action) tout comme la clonidine mais elle est plus sélective pour les récepteurs α -2 adrénergiques (α -2/ α -1 récepteurs = 1600/1 pour la dexmedetomidine Vs 200/1 pour la clonidine)³⁴. Cependant, cette spécificité observée *in vitro* n'apporterait aucune supériorité pharmacodynamique de la dexmedetomidine par rapport à la clonidine³⁶. Les différences concernent les effets neurovégétatifs (activité parasymphomimétique plus importante de la dexmedetomidine), les voies d'élimination (hépatique Vs rénale) et la pharmacocinétique. La structure chimique de la dexmedetomidine est représentée dans la figure 2.

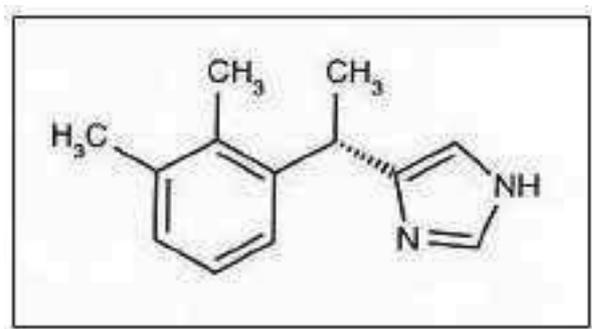


Figure 2 : Structure chimique de la dexmedetomidine

La dexmedetomidine est commercialisée sous forme de chlorhydrate. Sa demi-vie de distribution après administration intraveineuse est d'environ 6 minutes, la demi-vie d'élimination est d'environ 1,9 h à 2,5 h. La pharmacocinétique de la dexmedetomidine est linéaire pour des doses allant de 0,2 à 1,4 μ g/kg/h. Il n'y a pas d'accumulation pour un traitement allant jusqu'à 14 jours (donnée disponible dans les essais cliniques). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les sujets âgés et les insuffisants rénaux. La dexmedetomidine est métabolisée au niveau hépatique, elle interagit notamment avec les

cytochromes CYP2D6 et CYP2DA4 en les inhibant. Elle doit donc être utilisée avec précaution chez les insuffisants hépatiques et lors d'administration concomitante avec des drogues métabolisées par les cytochromes cités (par exemple le tramadol et l'oxycodone dont le métabolisme est dépendant du CYP2D6)⁵⁶.

1.1.2. Mécanisme d'action

La dexmedetomidine est un agoniste sélectif du récepteur α -2³⁵. Les récepteurs alpha 2 sont des récepteurs adrénergiques. Ils ont pour ligands endogènes les catécholamines : l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine et permettent l'activation du système nerveux sympathique (aussi appelé adrénergique). La figure 3 présente la classification des récepteurs adrénergiques.

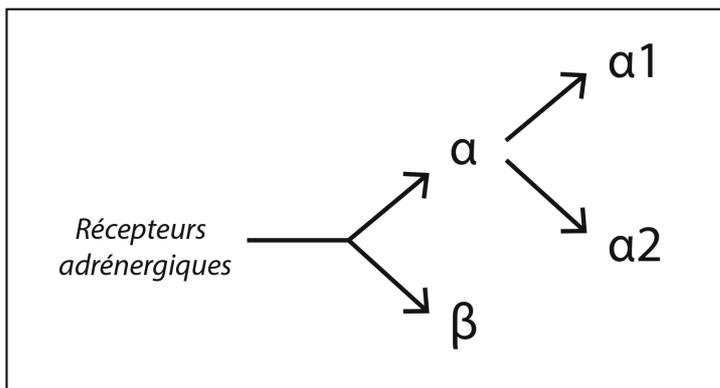


Figure 3 : Classification des récepteurs adrénergiques

Les récepteurs adrénergiques se divisent en deux catégories, les récepteurs α et β -adrénergiques. Les récepteurs α -adrénergiques sont répartis dans le système nerveux central et en périphérie, ils participent à la médiation de toute une série d'effets physiologiques. Ils sont eux-mêmes subdivisés en α -1 et α -2 selon leurs affinités pour divers agonistes et antagonistes. Le récepteur α -1 présente notamment une haute affinité pour la methoxamine (agoniste) et la prazosine (antagoniste) ; le récepteur α -2 pour la clonidine (agoniste) et la yohimbine (antagoniste).

Les récepteurs α -2 adrénergiques sont prédominants dans le système nerveux central. Ils sont également présents au niveau des vaisseaux périphériques et des muscles, sur les cellules bêta

des îlots de Langerhans, les corps ciliaires et sur les plaquettes. Au niveau central, les agonistes α -2 agissent sur les récepteurs α -2 adrénergiques pré-synaptiques situés aux extrémités des corps cellulaires ou dendrites des neurones noradrénergiques du *locus caeruleus*. Le *locus caeruleus*, situé dans le tronc cérébral, joue un rôle important au cours du cycle veille-sommeil. La figure 4 représente la localisation en pré-synaptique d'un récepteur α -2 situé sur un neurone du *locus caeruleus*.

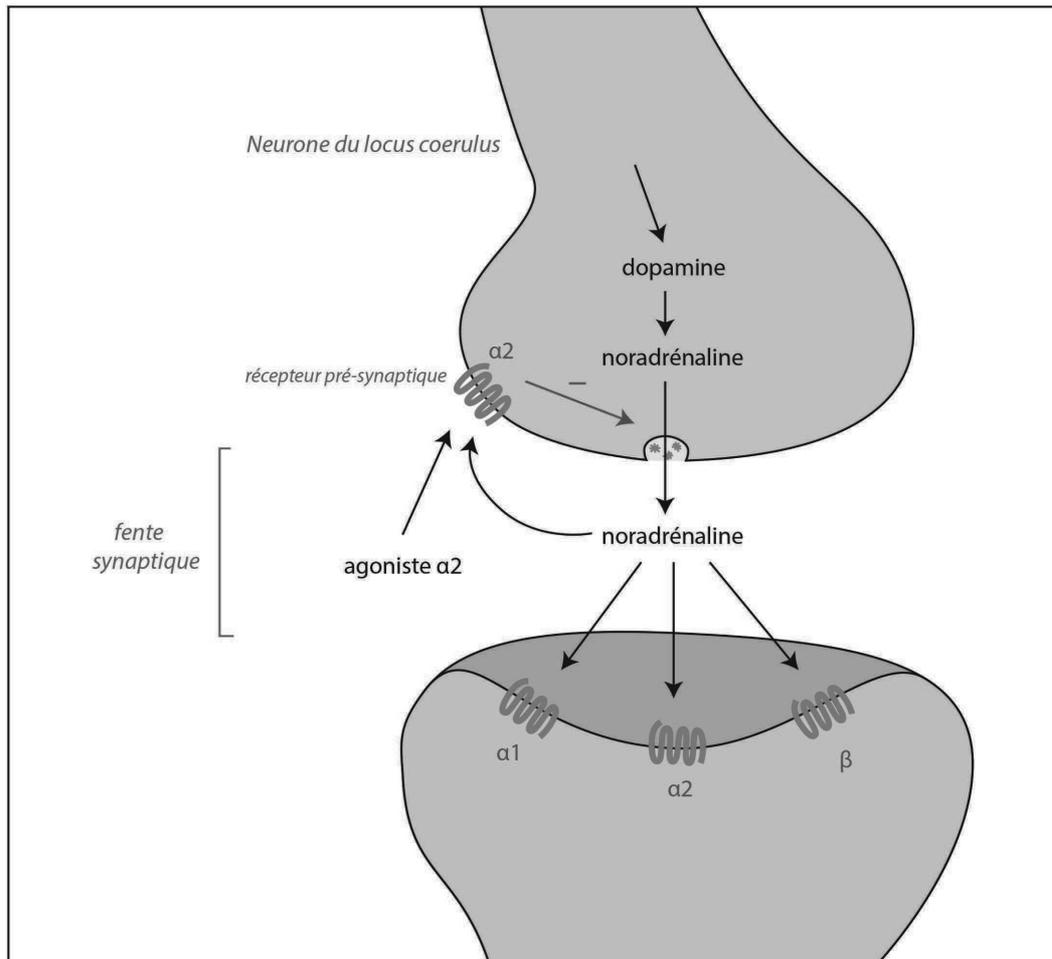


Figure 4 : Récepteur α -2 pré-synaptique

Ces récepteurs α -2 pré-synaptiques exercent un rétrocontrôle négatif inhibant le relargage de noradrénaline dans la fente synaptique³⁶. La stimulation des récepteurs α -2 adrénergiques centraux a pour effet d'inhiber le tonus du système sympathique en inhibant la libération de noradrénaline.

L'activation de ces récepteurs entraîne ainsi une sympatholyse centrale et périphérique. La stimulation des récepteurs α -2 au niveau du cœur entraîne une baisse de la tachycardie (par blocage des nerfs cardio-accélérateurs) et une bradycardie (par action vagomimétique). Dans les zones vasculaires périphériques il peut apparaître une action vasodilatatrice responsable d'hypotension et une vasoconstriction provenant des récepteurs situés dans les muscles lisses responsable d'hypertension³⁷.

La dexmedetomidine possède des effets sympatholytiques en diminuant la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses. Elle exerce des effets centraux sédatifs et hypnotiques dose-dépendants³⁸. Les effets sédatifs sont liés à une diminution de la stimulation du *locus caeruleus*. Elle induit un sommeil qui ressemble au sommeil lent. Ce sommeil a été décrit chez le volontaire sain endormi sous dexmedetomidine (profondeur de sédation compatible avec une anesthésie chirurgicale) qui était capable de s'éveiller à la demande, de réaliser une tâche simple puis de se rendormir³⁹. Ce passage du sommeil lent à l'état d'éveil a été appelé sédation « éveillable »³⁴. La dexmedetomidine entraîne donc une sédation différente en induisant un sommeil physiologique au lieu d'une sédation profonde avec des patients pouvant être aisément réveillés. La dexmedetomidine possède des effets analgésiques avec un mécanisme d'action mal connu et un site d'action périphérique et au niveau de la moelle épinière³⁷.

1.2. Caractéristiques de la dexmedetomidine

1.2.1. Effets cardiovasculaires

La dexmedetomidine peut entraîner des effets centraux et périphériques liés à la localisation préférentielle des récepteurs α -2 dans le corps. Ces effets sont d'ordre cardiovasculaires et sont doses-dépendants. Avec des vitesses de perfusion plus lentes les effets centraux sont dominants entraînant la diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Avec des doses plus élevées, les effets périphériques vasoconstricteurs prédominent entraînant une augmentation de la résistance vasculaire systémique et de la pression artérielle, alors que l'effet bradycardisant est amplifié. L'étude d'Ebert *et al.* chez 10 volontaires sains montre une baisse de la pression artérielle et une diminution de la fréquence cardiaque associées à l'utilisation de la dexmedetomidine à de faibles concentrations plasmatiques ($p < 0,05$). Une étude descriptive menée chez 20 patients ventilés de réanimation par Shehabi *et al.* a montré

une réduction de la pression artérielle systolique et de la fréquence cardiaque chez 16% et 21% des patients respectivement dans les 4 premières heures de perfusion à des posologies inférieures ou égales à 0,7 µg/kg/h⁴⁰. Une hypertension était observée chez 2 patients. Les auteurs analysaient une absence de symptômes de rebond cardiovasculaire après un arrêt brutal de perfusion de dexmedetomidine.

1.2.2. Effets respiratoires

Par son action sélective des récepteurs α -2, la dexmedetomidine n'entraîne pas d'effet dépresseur respiratoire. Chez le volontaire sain, il n'a pas été montré d'effets sur les paramètres respiratoires (pression artérielle en oxygène, en dioxyde de carbone et fréquence respiratoire) au cours d'une escalade de doses³⁷. Les effets respiratoires chez des patients de réanimation chirurgicale ont été étudiés par Venn *et al.* dans un essai randomisé dexmedetomidine (n=16) *Vs* placebo (n=17)⁴¹. Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes pour la saturation en oxygène mesurée par oxymétrie de pouls (p=0,26), la fréquence respiratoire (p=0,16), le pH artériel (p=0,77) et la pression partielle en dioxyde de carbone (p=0,75) dans les 6h suivant l'extubation.

1.2.3. Effets analgésiques

La dexmedetomidine est le seul hypnotique avec la kétamine à avoir des propriétés analgésiques. Dans l'étude de Venn *et al.*, les besoins en morphine étaient réduits de moitié dans le groupe dexmedetomidine par rapport au groupe placebo après extubation (0.003 ± 0.004 *Vs* 0.008 ± 0.006 mg/kg/h; p=0,04)⁴¹.

Pichot *et al.* expliquent cette réduction des besoins en morphiniques notamment par une synergie d'action liée au mécanisme d'action de la dexmedetomidine et des morphiniques³⁶. Les récepteurs μ des morphiniques sont présents au niveau pré-synaptique des neurones noradrénergiques du *locus caeruleus*. Ils inhibent le corps cellulaire noradrénergique et le relargage de noradrénaline. Ainsi, une synergie existe entre les agonistes α -2 et les morphiniques pouvant expliquer que l'utilisation d'agonistes α -2 en réanimation entraîne une réduction des besoins en morphiniques de 50 à 90%³⁶.

1.3. Effets indésirables

Les effets indésirables issus des études cliniques les plus fréquents avec la dexmedetomidine ($\geq 1/10$) sont liés à son mécanisme d'action agoniste des récepteurs α -adrénergiques entraînant des effets cardiaques et vasculaires : l'hypotension (25%), l'hypertension (15%) et la bradycardie (13%). L'hypertension artérielle a cependant été associée à l'utilisation d'une dose de charge ou à des concentrations élevées. Les autres effets indésirables définis comme fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sont des affectations psychiatriques liées à l'agitation ; gastro-intestinaux : nausées, vomissements, asialie ; des troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie et hypoglycémie, et des troubles généraux : syndrome de sevrage et hyperthermie (données du RCP issues des essais cliniques en soins intensifs composés de 3 137 patients randomisés ; 1 879 traités avec la dexmedetomidine, 864 traités avec les comparateurs actifs et 394 traités par le placebo).

Les données du premier rapport de pharmacovigilance (PSUR : periodic safety update report)⁴³ fournies par le laboratoire couvrant une période de 6 mois après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) révélaient un total de 110 événements indésirables, dont 90 graves. Ces événements concernaient principalement des troubles cardiaques (n=27, dont 11 cas de bradycardie), des cas de mésusage (n=18) et des hallucinations (n=10).

Ces effets indésirables sont à opposer au bénéfice d'une sédation - analgésie qui doit permettre au patient de ne pas ressentir la douleur, d'être calme, conscient ou facilement réveillable. La dexmedetomidine est utilisée, dans le cadre d'un traitement symptomatique, dans cette indication.

2. Mise sur le marché

2.1. Autorisation de mise sur le marché

La dexmedetomidine est réservée dans l'indication de sédation en unité de soins intensifs (USI) chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal, correspondant à un score de 0 à - 3 sur l'échelle RASS³⁵. Ce

médicament est positionné en alternative au midazolam et propofol, en première intention, afin d'obtenir une sédation légère à modérée. C'est un médicament réservé à l'usage hospitalier dont l'administration est réservée à des professionnels de santé habilités à prendre en charge des patients de soins intensifs.

La posologie initiale de dexmedetomidine chez des patients déjà intubés et ventilés sous perfusion est de 0,7 µg/kg/h qui peut être ajustée par paliers allant de 0,2 à 1,4 µg/kg/h pour atteindre le niveau de sédation désiré en fonction de la réponse du patient. L'utilisation d'une dose de charge n'est pas recommandée et majore le risque d'effets indésirables. Les données d'utilisation sont limitées à 14 jours (données issues des essais pilotes⁴⁴). Il est précisé dans le RCP que l'utilisation de dexmedetomidine sur une période plus longue devra être réévaluée régulièrement. Chaque millilitre de solution contient l'équivalent de 100 µg de dexmedetomidine base. La concentration finale de la solution après dilution doit être de 4 µg/mL, après dilution dans du glucose 5%, du chlorure de sodium 0,9%, une solution de Ringer ou du mannitol. La solution est administrée à l'aide d'une pompe à perfusion.

L'AMM européenne en procédure centralisée a été accordée au Dexdor[®] (dexmedetomidine) le 16 septembre 2011 suite au rapport européen public d'évaluation⁴². Une première AMM avait été obtenue en Pologne le 19 décembre 2001, retirée par la suite en avril 2011, date de la prise en compte de la procédure européenne. Le laboratoire Orion[®] est titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Le laboratoire Baxter[®] est exploitant.

2.2. Avis de la commission de Transparence

La Commission de la Transparence de la HAS a rendu son avis le 5 décembre 2012⁴³. L'analyse des données disponibles fournies par le laboratoire s'est établie sur 2 études de phase III de non infériorité, multicentriques, randomisées, en double aveugle, dexmedetomidine *versus* midazolam ou propofol (MIDEX et PRODEX⁴⁴) et une étude de phase IV de supériorité *versus* midazolam (SEDCOM⁴⁵). Le critère de jugement principal d'efficacité était, pour chaque étude, le pourcentage de temps passé dans le niveau de sédation requis. Les résultats des 2 études de non-infériorité montraient que la dexmedetomidine permettait une sédation de même niveau chez les patients en réanimation que le midazolam ou le propofol. L'étude de supériorité montrait que le pourcentage de temps visé avec le niveau

de sédation requis n'était pas supérieur avec la dexmedetomidine. Les conclusions de la Commission sont un service médical rendu important dans l'indication de l'AMM avec un rapport efficacité/effets indésirables important. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) est inexistante (ASMR V) par rapport au propofol et au midazolam dans la sédation légère à modérée chez l'adulte.

Il n'était pas attendu d'intérêt en termes de santé publique car l'amélioration de la sédation légère à modérée des patients hospitalisés en USI ne constitue pas un besoin de santé publique et il n'est pas attendu d'impact en terme de morbidité ou d'organisation des soins de la dexmedetomidine par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. La population cible a été estimée par rapport aux données du Programme de Médicalisation du Système d'Information 2011, aux patients pris en charge en USI ou réanimation, nécessitant un état de sédation léger à modéré et bénéficiant d'une ventilation mécanique invasive soit 145 000 patients.

La Commission a donné un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM.

2.3. Référencement au CHU de Rouen

La dexmedetomidine est référencée au C.H.U. de Rouen sur décision de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux (COMEDIMS) depuis le 10 septembre 2013 et réservée aux services de réanimation adulte. Lors de la discussion menant à la décision de référencement de la molécule, il avait été proposé par les membres de la COMEDIMS que le coût élevé de traitement de 100 euros par jour (retrouvé dans la littérature) devrait être mis en parallèle avec la diminution de la durée de séjour du patient, à confirmer. La COMEDIMS a donné son accord pour le référencement de la dexmedetomidine dans les services de réanimation. La population cible estimée par an était de 50 et 100 patients. La COMEDIMS demandait de suivre les évolutions de consommations du pôle RAS.

Un protocole de sédation analgésie doit communément être mis en place avant toute prescription de dexmedetomidine. Ce protocole passe par une titration de la dexmedetomidine en fonction de score de sédation auparavant mis en œuvre dans les services de réanimation, il peut inclure la posologie de morphinique en fonction de score de douleur. Ce protocole peut

aussi contenir un abaque de dilution, c'est-à-dire une correspondance entre débit (mL/h) et posologie massique ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) en fonction du poids corporel comme aide d'administration pour les IDE. La mise en place de ce protocole, propre à chaque équipe de réanimation (médicale, chirurgicale, *etc.*) a permis les premières prescriptions de dexmedetomidine en février 2014 en réanimation chirurgicale.

2.4. Perspectives d'évolution en France

A notre connaissance, en 2015, il n'y a pas de volonté du laboratoire titulaire de l'AMM d'étendre l'indication ou la durée de traitement de la dexmedetomidine en France. Seule la concentration de la solution finale après dilution va évoluer dans l'AMM pour atteindre 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (soit une dilution de 2 ampoules de dexmedetomidine à 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dans 46 mL de solvant). Cette concentration était couramment utilisée dans les services de réanimation de façon à limiter les apports volumiques des patients.

Une étude médico-économique de grande ampleur est attendue sur l'utilisation de la dexmedetomidine, initiée par le CHU de Clermont-Ferrand et le Pr Constantin. Il s'agira de la première étude médico-économique en France qui évaluera les bénéfices financiers en lien avec la durée moyenne de séjour et la valorisation des séjours en réanimation.

3. Place dans la sédation coopérative

3.1. Efficacité de la sédation

Plusieurs essais cliniques ont comparé la dexmedetomidine aux traitements de référence chez des patients ventilés en réanimation nécessitant une sédation légère à modérée: le midazolam et le propofol.

L'étude MIDEX et l'étude PRODEX étaient des études de phase III randomisées multicentriques en double aveugle comparatives entre 2 groupes⁴⁴. Ces deux études étaient construites sur le même modèle et avaient pour objectif primaire d'évaluer la non infériorité de la dexmedetomidine par rapport au midazolam (MIDEX) ou au propofol (PRODEX) dans le maintien de la sédation. Les critères de jugements primaires étaient le pourcentage de temps passé dans l'intervalle de sédation requis, défini par un score RASS entre 0 et -3, sans

recours à un autre sédatif, et la durée de la ventilation mécanique définie comme la durée entre l'entrée dans la randomisation et le moment où le patient n'était plus sous ventilation mécanique depuis 48h. La dexmedetomidine était administrée sur une période maximale de 14 jours après randomisation et arrêtée au moment de l'extubation. La période de suivi était de 45 jours après randomisation. Dans la méthodologie de l'étude, les auteurs définissaient la non-infériorité de la dexmedetomidine par rapport au midazolam ou propofol par le fait que la limite de l'intervalle de confiance de 95% du ratio dexmedetomidine / comparateur se trouvait entièrement au dessus d'une marge de non-infériorité de 0,85 (soit une marge de non-infériorité de 15%).

L'étude MIDEX incluait 249 patients dans le groupe dexmedetomidine et 251 patients dans le groupe midazolam. Le pourcentage de temps passé au niveau de sédation cible était de 60,7% pour les patients du groupe dexmedetomidine *Vs* 56,6% dans le groupe midazolam soit un ratio dexmedetomidine / midazolam de 1,07 (IC_{95%} = [0,97-1,18]). L'étude PRODEX incluait 251 patients dans le groupe dexmedetomidine et 247 dans le groupe propofol. Le pourcentage de temps passé au niveau de sédation cible était de 64,6% pour les patients du groupe dexmedetomidine *Vs* 64,7% dans le groupe propofol soit un ratio dexmedetomidine / propofol de 1,00 (IC_{95%} [0,92-1,08]). La non-infériorité de la dexmedetomidine était démontrée par rapport au midazolam et au propofol.

L'étude SEDCOM était une étude de supériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique qui évaluait l'efficacité et la tolérance de la dexmedetomidine (n=244) versus midazolam (n=122) chez des patients ventilés de réanimation nécessitant également une sédation légère à modérée⁴⁵. Sur le même schéma, le pourcentage de temps passé dans l'intervalle de sédation requis, défini par un score RASS entre -2 et +1, était évalué comme critère d'efficacité de la sédation. Aucune différence n'était cependant notée dans la proportion de temps dans l'intervalle de sédation visé (77,3% pour les patients sous dexmedetomidine *Vs* 75,1% pour les patients sous midazolam, p=0,18).

Dans une étude pilote de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, menée chez 85 patients comparant dexmedetomidine et traitement de référence (midazolam ou propofol) dans les réanimations chirurgicales et médicales, Ruokonen *et al.* ont évalué le maintien de la sédation au travers du temps passé dans un score RASS prédéfini (objectif primaire)⁴⁶. Le temps médian passé dans un intervalle de sédation défini par un score RASS entre 0 et -3 était similaire dans les 2 groupes (74% pour la dexmedetomidine *Vs* 64% pour

midazolam ou propofol, $p > 0,05$). En revanche, dans le sous-groupe de sédation profonde (RASS -4 ou moins), moins de patients atteignaient le niveau de sédation cible dans le groupe dexmedetomidine (42% *Vs* 62%, $p = 0,006$). Les auteurs concluaient que la dexmedetomidine était comparable aux traitements de référence dans la sédation légère à modérée (RASS 0 à -3) mais ne convenait pas à une sédation profonde.

3.2. Durée de ventilation mécanique, délai d'extubation, durée de séjour en réanimation

Dans l'étude MIDEX la durée médiane de ventilation mécanique était de 123h dans le groupe dexmedetomidine *versus* 164h ($p = 0,03$). Dans l'étude PRODEX, elle était de 97h dans le groupe dexmedetomidine contre 118h ($p = 0,24$). Ainsi, une diminution de la durée médiane de la ventilation mécanique dans le groupe dexmedetomidine était démontrée par rapport au groupe midazolam mais cette différence n'était pas démontrée par rapport au propofol. Cela pouvait s'expliquer en parti, selon les auteurs, par le fait qu'une durée de ventilation de 45 jours était imputée systématiquement aux patients décédés avant la fin de la période de suivi. En effet, si les résultats observés seuls étaient pris en compte, la durée médiane de ventilation mécanique était significativement plus courte pour la dexmedetomidine dans les 2 groupes (95h *Vs* 144h par rapport au midazolam, $p < 0,0001$ et 81h *Vs* 97h par rapport au propofol, $p = 0,0266$).

Les objectifs secondaires de ces études de phase III étaient l'appréciation de la durée moyenne de séjour en réanimation et la durée médiane de temps jusqu'à l'extubation. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour la durée de séjour (dans l'étude MIDEX : 211h pour le groupe dexmedetomidine *Vs* 243h, $p = 0,27$; dans l'étude PRODEX : 164h pour le groupe dexmedetomidine *Vs* 185h, $p = 0,54$). La durée médiane de temps jusqu'à l'extubation était significativement plus courte pour la dexmedetomidine par rapport aux deux comparatifs (dans l'étude MIDEX : 101h *Vs* 147h, $p = 0,012$; dans l'étude PRODEX : 69h *Vs* 93h [45-286h], $p = 0,041$).

Dans l'étude SEDCOM, la durée médiane de séjour était similaire dans les deux groupes dexmedetomidine et midazolam (5,9 jours *Vs* 7,6 jours, $p = 0,24$). Les patients sous dexmedetomidine étaient cependant extubés significativement plus tôt avec 1,9 jours en moins (3,7 jours pour le groupe dexmedetomidine *Vs* 5,6 jours, $p = 0,01$). Le taux de mortalité

était comparable dans les deux groupes à 30 jours (22,5% pour le groupe dexmedetomidine Vs 25,4% pour le groupe midazolam, $p=0,02$).

Dans une étude rétrospective faisant suite à une rupture américaine d'approvisionnement en propofol, Thoma *et al.* ont évalué l'impact clinique et les coûts associés d'une sédation par dexmedetomidine par rapport au propofol chez des patients de réanimation cardiaque après pontage aorto-coronarien ($n=84$ patients)⁴⁷. Le nombre de patients atteignant une durée de ventilation mécanique *post*-opératoire inférieure à 6h était supérieur dans le groupe dexmedetomidine (57,1% Vs 16,7%, $p<0,001$). Un plus grand nombre de patients inclus dans le groupe dexmedetomidine avaient une durée de ventilation mécanique inférieure à 48h ($p<0,05$) et une durée totale de séjour inférieure à 5 jours ($p<0,05$). Une analyse multi-variée montrait que la survenue de complications médicales *post*-opératoires était un facteur augmentant de façon significative la durée moyenne de séjour dans le groupe propofol. Ces résultats suggéraient que la dexmedetomidine était une alternative au propofol pour les patients sédatisés et ventilés ayant subi un pontage aorto-coronarien.

Une méta-analyse de Xia *et al.* portant sur 10 études randomisées, contrôlées, incluait 1 202 patients adultes de réanimation pour évaluer les bénéfices de la dexmedetomidine par rapport au propofol⁴⁸. Les critères principaux étaient la durée de séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique et la mortalité hospitalière. Dans cette méta-analyse, la dexmedetomidine réduisait significativement la durée moyenne de séjour en réanimation de 0,81 jour (5 études, 655 patients, $p=0,017$). Il n'y avait pas de différence significative dans la durée de ventilation mécanique ou la mortalité.

3.3. Etat confusionnel

L'étude SEDCOM évaluait la prévalence et la durée du délirium au cours de la sédation par l'échelle CAM-ICU. Le traitement par dexmedetomidine permettait une diminution de 22,6% des épisodes de délire par rapport au midazolam (54% pour le groupe dexmedetomidine Vs 76,6% pour le groupe midazolam, $p<0,001$).

L'effet de la sédation par dexmedetomidine *versus* lorazepam sur les dysfonctions cognitives des patients sous ventilation mécanique était recherché dans l'étude MENDS⁴⁹. L'hypothèse

de base était que les benzodiazépines contribuaient aux dysfonctions cognitives telles que les *delirium* ou comas entraînant une augmentation de la durée de séjour, de la mortalité et des coûts et que par son mécanisme d'action différent, la dexmedetomidine pouvait réduire ce risque. Cet essai randomisé, contrôlé, en double aveugle incluait 52 patients pour le groupe dexmedetomidine et 51 patients pour le groupe lorazepam. La sédation était protocolisée et le score RASS était utilisé pour évaluer l'état de conscience, un score RASS -4 définissant un état de coma. L'échelle CAM-ICU était utilisée pour évaluer le *delirium*. Les patients du groupe dexmedetomidine ont vécu plus de jours sans *delirium*, ni coma (médiane 7 jours *Vs* 3 jours, $p=0,01$) et la prévalence des comas était abaissée (63% *Vs*, 92%, $p<0,001$). Les patients sédatisés par dexmedetomidine avaient un niveau de sédation plus proche de l'objectif souhaité que les patients sédatisés par lorazepam (pourcentage de jours passés dans un score RASS ± 1 par rapport au score ciblé, 80% *Vs* 67%, $p=0,04$). La différence de mortalité à 28 jours n'était pas significative dans les deux groupes et les coûts des soins étaient similaires. Finalement, l'utilisation de la dexmedetomidine résultait en un nombre de jours passés sans *delirium* ni coma plus important et plus de temps passé dans le niveau de sédation cible.

Dans une étude prospective, randomisée, ouverte, Maldonado *et al.* évaluaient l'incidence du *delirium*, en critère principal, dans la sédation en *post*-chirurgie ouverte de valve cardiaque par dexmedetomidine, midazolam ou propofol ($n=90$ patients)⁵⁰. L'échelle CAM-ICU était utilisée pour évaluer le *delirium*. Chaque sédatif était titré pour atteindre un niveau de sédation défini par un score de Ramsay à 3. L'incidence de *delirium* était de 3% (1/30) dans le groupe dexmedetomidine, 50% (15/30) dans le groupe midazolam et 50% dans le groupe propofol ($p<0,001$). Les patients qui développaient des *deliriums* avaient une durée de séjour en réanimation augmentée (4,1 jours *Vs* 1,9 jours, $p<0,001$) par rapport à ceux qui n'en développaient pas.

Contrairement aux études précédemment citées, Ruokonen *et al.* rapportaient une incidence plus élevée de *delirium* chez les patients traités par dexmedetomidine (43,9% *Vs* 25% dans le groupe midazolam ou propofol, $p=0,035$)⁴⁶.

La méta-analyse de Xia *et al.* dexmedetomidine *versus* propofol révélait cependant que la dexmedetomidine réduisait l'incidence du *delirium* (critère secondaire) (3 études, 658 patients, $RR=0,40$, $p=0,003$).

3.4. Coopération patient

Les capacités de réveil, de communication et coopération du patient étaient évaluées dans les études MIDEX et PRODEX. La dexmedetomidine démontrait une supériorité significative par rapport au midazolam et au propofol sur la capacité d'interaction avec le patient, évaluée par l'équipe infirmière au travers d'un score EVA de 0 à 100 (les valeurs hautes représentant les meilleurs résultats).

Pour l'étude MIDEX, le score total EVA était de 49,7 pour le groupe dexmedetomidine *Vs* 30,0 ($p < 0,01$). Ce score résultait de la notation de 3 items : l'aptitude à communiquer la douleur (46,3 *Vs* 24,2), l'éveil du patient (58,2 *Vs* 40,7) et l'aptitude à coopérer (44,8 *Vs* 25,1) ($p < 0,01$). Pour l'étude PRODEX, le score total EVA était de 51,3 pour le groupe dexmedetomidine *Vs* 40,1 ($p < 0,01$). Ce score se détaillait par la capacité à communiquer la douleur (49,3 *Vs* 35,4), l'éveil du patient (59,1 *Vs* 47,8) et l'aptitude à coopérer (47,2 *Vs* 38,0) ($p < 0,01$). Cependant, selon l'avis rendu par la HAS lors de la Commission de Transparence du 5 décembre 2012, la pertinence de cette évaluation sur 3 échelles était difficilement appréciable et ces résultats étaient à prendre avec prudence.

3.5. Effets indésirables

L'étude MIDEX révèle que les patients sédatisés par dexmedetomidine avaient plus d'hypotensions (20,6% *Vs* 11,6%, $p = 0,07$) et de bradycardies (14,2% *Vs* 5,2%, $p < 0,001$) que les patients sédatisés par midazolam. De façon identique, les patients du groupe dexmedetomidine de l'étude SEDCOM avaient plus de bradycardies (42,2% *Vs* 18,9%, $p < 0,01$). En revanche il n'y avait pas de différence significative dans la proportion de recours à un traitement anti-bradycardisant (4,9% *Vs* 0,8%, $p = 0,07$).

Dans leur méta-analyse de la dexmedetomidine par rapport au propofol, Xia *et al.* étudiaient, en critères secondaires, les effets indésirables : hypotension, bradycardie et hypertension. La dexmedetomidine était associée à une augmentation du risque d'hypertension (3 études, 846 patients, $p = 0,01$) comparée au propofol. Ces effets indésirables d'hypertension étaient cependant associés à des doses de charge ou de fortes posologies de dexmedetomidine. Les autres effets indésirables (hypotension et bradycardie) étaient similaires dans les 2 groupes.

3.6. Données médico-économiques

Les études économiques appliquées au domaine de la santé ont pour objectif de relier le coût de différentes interventions à leurs résultats médicaux obtenus⁵¹. Il existe différents types d'études pharmaco-économiques dont l'analyse de minimisation des coûts (ou analyse coût-coût) et l'analyse coût-conséquence (ou coût-bénéfice). L'analyse de minimisation des coûts consiste à comparer des stratégies dont les bénéfices cliniques sont considérés comme équivalents. L'analyse coût-conséquences compare des stratégies de prise en charge lorsque les résultats sont exprimés dans la même unité, en termes monétaires.

Deux études pharmaco-économiques ont analysé les résultats de l'étude SEDCOM afin de comparer les coûts d'une sédation par dexmedetomidine ou par midazolam.

L'étude de Dasta *et al.* est une étude de minimisation de coûts visant à comparer le coût total de séjour en réanimation entre les patients des deux groupes⁵². La méthode de minimisation de coût a été choisie par les auteurs qui ont considéré que l'efficacité des deux traitements était identique (*i.e.* pourcentage de temps passé dans l'objectif cible de sédation non significativement différent). Les coûts calculés intégraient les coûts du séjour en réanimation, les coûts de la ventilation mécanique, les coûts des médicaments et les coûts de la prise en charge des effets indésirables. Les coûts calculés étaient basés sur le système de remboursement américain Medicare, des opinions d'experts et des données issues de la littérature. La sédation par dexmedetomidine était associée de façon significative à une réduction du coût de séjour en réanimation de 6 584\$ ($p=0,028$) et une réduction du coût de ventilation mécanique de 2 958\$ ($p=0,010$), ces deux postes représentant 98,5% de la différence de coût totale. Les coûts liés à la prise en charge des effets indésirables étaient aussi significativement réduits dans le groupe dexmedetomidine de 229\$ ($p=0,013$). Les coûts moyens des médicaments étaient plus élevés dans le groupe dexmedetomidine (1 826\$ *Vs* 80\$). Finalement, le coût médian total de séjour en réanimation était réduit de 9 679\$ ($p=0,01$) pour les patients sédatisés par dexmedetomidine comparé au midazolam.

Une analyse coût-conséquence était aussi possible et a été choisie par Lachaine *et al.*⁵³ qui considéraient qu'une étude de minimisation de coût n'était pas appropriée car pour un niveau de sédation comparable, les patients avaient une durée de ventilation, une incidence de *delirium* et d'effets indésirables différents dans les deux groupes. Les coûts pris en compte étaient ceux des médicaments, de la ventilation artificielle, des épisodes de délire et ceux liés

à la prise en charge des événements indésirables dans un contexte de système de soins de santé canadien. Bien que le coût moyen des médicaments soit plus élevé pour la dexmedetomidine que pour le midazolam (1 929\$ Vs 180\$ par patient), les coûts moyens associés à la ventilation mécanique (2 939\$ Vs 4 448\$) et aux épisodes de *delirium* (2 127\$ Vs 3 012\$) étaient moins élevés avec la dexmedetomidine qu'avec le midazolam. Finalement, le coût global par patient était inférieur avec la dexmedetomidine (7 022\$ Vs 7 680\$).

Quelle que soit la méthode d'évaluation économique, coût-conséquences ou minimisation de coût, et d'après les résultats de l'étude SEDCOM, la sédation par dexmedetomidine présentait un coût médian total de séjour en réanimation diminué par rapport à une sédation par midazolam. Ces résultats sont cependant à modérer car ils ne sont applicables que dans un système de santé aux Etats-Unis⁵² ou au Canada⁵³.

Dans leur étude, Thoma *et al.* évaluaient les coûts d'une sédation par dexmedetomidine par rapport au propofol chez des patients de réanimation cardiaque après pontage aorto-coronarien⁴⁷. Le bénéfice net financier généré par la dexmedetomidine était de 2 613\$ par patient comparé au propofol. Ceci pouvait s'expliquer par la survenue de complications médicales *post-opératoires* plus importantes dans le groupe propofol et qui augmentaient la durée moyenne de séjour.

Ces résultats restent entièrement à démontrer en France par une étude médico-économique appliquée au système de financement hospitalier français avec une méthodologie robuste (essai contrôlé, randomisé, multicentrique, en double aveugle) (cf. 2.4. *Perspectives d'évolution en France*).

4. Autres utilisations

4.1. Autres utilisations chez l'adulte

La dexmedetomidine existe dans plusieurs pays en dehors de l'Europe depuis 1999, notamment aux Etats-Unis, au Canada, en Australie et dans les pays d'Asie et d'Amérique du Sud.

Les recommandations américaines de 2013 préconisent dans le choix du sédatif la dexmedetomidine en première intention avec le propofol plutôt qu'un benzodiazépine

(midazolam ou lorazepam)⁸. L'AMM a été élargie aux Etats-Unis en octobre 2008 pour la sédation des patients non intubés lors de procédures chirurgicales ou médicales en dehors des unités de soins intensifs⁵⁴. La dexmedetomidine est le seul sédatif autorisé chez les patients non intubés aux Etats-Unis du fait de son absence d'effet déresseur respiratoire significatif⁸. Cette extension d'AMM a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA). Les études ayant abouti à la validation de l'indication de sédation en chirurgie et autres procédures étaient 2 études randomisées et multicentriques, en double aveugle, dexmedetomidine *versus* placebo menées par le laboratoire Hospira[®] 54,55. Dans la première étude, 326 patients devant subir une procédure thérapeutique ou diagnostique (y compris chirurgicale) étaient randomisés dans un des 2 groupes dexmedetomidine (dose de charge faible, 0,5 µg/kg, ou élevée, 1,0 µg/kg, puis perfusion continue) ou dans le groupe placebo. Chaque patient pouvait recevoir une dose de secours de midazolam pour atteindre le niveau de sédation requis. L'objectif primaire était le pourcentage de patient ne requérant pas de doses supplémentaires de midazolam. Il était de 40% dans le groupe faible dose de charge, 54% dans le groupe haute dose de charge et 3% dans le groupe placebo (p<0,0001). La seconde étude était menée sur le même schéma avec 105 patients devant subir une intubation par fibre optique (procédure lors d'intubation oro-trachéale difficile) précédant une procédure chirurgicale ou diagnostique. Le pourcentage de patients du groupe dexmedetomidine ne requérant pas de doses de secours de midazolam était de 53% *Vs* 14% dans le groupe placebo (p<0,0001). Ces études sont cependant à interpréter avec précaution car le comparateur était le placebo et non pas un sédatif de référence utilisé dans ces indications. Il est légitime de s'interroger sur la recevabilité de telles études en France.

Ainsi, la dexmedetomidine est utilisée beaucoup plus largement dans les pays hors Europe, lors des procédures de sédation et anesthésie où elle est utilisée comme un adjuvant. Il a aussi été rapporté dans la littérature d'autres voies d'administration de la dexmedetomidine telles que la voie intranasale, transdermique, transmuqueuse et orale avec des biodisponibilités différentes⁵⁶.

Les effets cardio-vasculaires de la dexmedetomidine ont été mis à profit dans certaines chirurgies pour stabiliser l'hémodynamique du patient. Lors de chirurgies vasculaires par exemple, des perfusions continues *per*-opératoires de dexmedetomidine ont diminué la fréquence cardiaque et la concentration plasmatique en noradrénaline durant l'anesthésie. Il a pu être montré un résultat similaire lors de chirurgies de sténoses carotidiennes où les patients

randomisés sous dexmedetomidine avaient moins d'hypertension et de tachycardie que les patients sous midazolam et fentanyl. Les effets protecteurs cardiaques de la dexmedetomidine ont aussi été utilisés dans des chirurgies non cardiaques où l'ajout de dexmedetomidine en *per*-opératoire était associé à de meilleurs résultats cardiaques⁵⁶.

La dexmedetomidine, en adjuvant, a été utilisée dans la littérature en neuroanesthésie dans les procédures de craniotomies éveillées où elle a montré une amélioration du confort du patient avec des effets respiratoires très faibles facilitant les tests neurologiques lors de la chirurgie⁵⁶.

Une autre indication de la dexmedetomidine était la sédation durant une endoscopie digestive en alternative au midazolam. Enfin, l'intubation par fibre optique, les procédures de bronchoscopies ou encore l'anesthésie régionale notamment par périurale en association avec la bupivacaïne ont été des indications de la dexmedetomidine relevées dans la littérature qui amélioraient la satisfaction, le confort et l'analgésie *post*-opératoire⁵⁶.

4.2. Utilisations chez l'enfant (hors AMM)

La dexmedetomidine ne possède pas d'AMM chez l'enfant. Pourtant, l'utilisation de la molécule dans cette population a fait l'objet de nombreuses études et rapports de cas. Outre Atlantique, la dexmedetomidine est couramment utilisée chez l'enfant comme molécule additionnelle lors d'une anesthésie (générale et régionale) pour des procédures médicales et chirurgicales et pour la sédation des patients de réanimation pédiatrique⁵⁷.

Mason *et al.* ont colligé, dans une revue de la littérature, les utilisations de la dexmedetomidine chez l'enfants citées ci-après⁵⁷. La dexmedetomidine a été utilisée par voie intraveineuse, orale, nasale, gingivale et intramusculaire. Chez l'enfant sain, les propriétés pharmacocinétiques de la molécule par voie IV se rapprochent de celles de l'adulte avec une demi-vie de distribution d'environ 7 min et une demi-vie d'élimination d'environ 2h⁵⁷. La biodisponibilité par voie orale, nasale, gingivale et intramusculaire est respectivement de 16%, 65%, 82% et 104%. Les effets physiologiques cardio-vasculaires sont identiques à ceux constatés chez l'adulte en impliquant le système nerveux central et périphérique. A forte concentration, la dexmedetomidine entraîne une hypertension alors qu'elle entraîne une hypotension à faibles doses⁵⁷.

La dexmedetomidine a été utilisée en prémédication d'anesthésie chez l'enfant dans un but anxiolytique et analgésique et pour maintenir une stabilité hémodynamique lors de l'induction de l'anesthésie. Dans un essai prospectif, randomisé, ouvert et monocentrique, Schmidt *et al.* ont évalué l'impact d'une prémédication par midazolam, clonidine par voie orale et dexmedetomidine par voie transmuqueuse (n=60 enfants de 7 à 12 ans devant subir une chirurgie ambulatoire) sur l'anxiété et la douleur pré et *post*-chirurgie⁵⁸. Les scores de douleurs *post*-chirurgie, la pression artérielle et la fréquence cardiaque étaient significativement diminués pour la dexmedetomidine et la clonidine par rapport au midazolam. Il n'y avait pas de différence dans les scores d'anxiété et niveau de sédation pré-anesthésique. La dexmedetomidine a aussi été rapportée dans les indications de douleurs de brûlure par voie intranasale.

Plusieurs rapports de cas ont décrit des résultats satisfaisants de la dexmedetomidine combinée au propofol lors de laryngoscopie, bronchoscopie et extubation trachéale. La dexmedetomidine a été utilisée de façon additionnelle, comme adjuvant, dans les procédures de craniotomies éveillées où elle permettait une ventilation spontanée et une réponse aux ordres durant l'intervention. Dans les chirurgies cardiaques, la dexmedetomidine a été décrite comme atténuant les réponses hémodynamiques et neuroendocriniennes au moment de l'incision, de la sternotomie et après la circulation extracorporelle. Enfin, la dexmedetomidine a été utilisée en administration péridurale dans les anesthésies régionales où elle donnait des résultats similaires à la clonidine en termes d'analgésie, durée d'action et hémodynamique en addition à la bupivacaïne dans les chirurgies basses abdominales⁵⁷.

Plusieurs études ont montré que la dexmedetomidine réduisait l'incidence des *deliriums* et diminuait la consommation des opioïdes (« opioid-sparing effects ») en *post*-chirurgie. La dexmedetomidine, combinée à d'autres sédatifs (midazolam, propofol ou kétamine), a été utilisée pour la sédation dans les indications d'IRM, en radiologie, en cathétérisme cardiaque et en endoscopie digestive⁵⁷. Enfin, comme chez l'adulte, la dexmedetomidine est utilisée comme sédatif en réanimation pédiatrique.

IV - ETUDE PROSPECTIVE ET OBSERVATIONNELLE DE L'UTILISATION DE LA DEXMEDETOMIDINE AU SEIN DES REANIMATIONS DU CHU DE ROUEN

1. Introduction

La dexmedetomidine est un sédatif référencé au CHU de Rouen depuis septembre 2013. Son mécanisme d'action, différent des autres sédatifs classiquement utilisés en réanimation, lui confère des propriétés sédatives innovantes décrites comme l'induction d'un sommeil physiologique et une réveillabilité du patient, à l'opposé d'une sédation profonde. La sédation légère, de plus en plus recherchée en sédation-analgésie, s'inscrit dans un changement de pratiques et intervient dans une sédation dite « coopérative » du patient. Cette évolution des pratiques de sédation en réanimation passe par un ensemble de facteurs dont l'évaluation régulière du niveau de sédation et la titration des produits au travers de protocoles. La dexmedetomidine, médicament de première intention, représente une alternative thérapeutique et constitue une possibilité dans la sédation coopérative. Cependant, son coût d'utilisation est élevé et des effets indésirables de type cardio-vasculaires sont rapportés dans la littérature.

L'objectif de ce travail est de décrire l'utilisation de la dexmedetomidine chez des patients sous ventilation mécanique au sein des services de réanimations chirurgicale, médicale, chirurgicale cardiaque et neurochirurgicale du CHU de Rouen durant la première année de référencement. Parallèlement, ce travail étudie l'impact d'une sédation par dexmedetomidine sur le niveau de sédation, le niveau de douleur, les conditions d'extubation, l'agitation, la coopération du patient et les effets indésirables.

2. Matériel et méthodes

2.1. Présentation de l'étude et inclusion des patients

Cette étude prospective et observationnelle incluait des patients sous ventilation mécanique traités par dexmedetomidine au sein des services de réanimation chirurgicale, médicale, chirurgicale cardiaque et neurochirurgicale du CHU de Rouen. Cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique pour les recherches non interventionnelles du CHU de Rouen (cf. Annexe 1). L'ensemble des patients bénéficiant d'une sédation par dexmedetomidine a été inclus. La période de recueil s'est étendue du 14 février 2014, date de la première prescription de dexmedetomidine, au 14 février 2015 soit un an de recueil. Une cohorte de 50 à 100 patients pouvant bénéficier d'une sédation légère à modérée était attendue.

Le suivi de l'inclusion des patients variait selon le mode de dispensation de la dexmedetomidine aux services. En réanimation chirurgicale, unité disposant d'une dotation globale de 50 ampoules de dexmedetomidine, le relevé des patients s'est effectué à l'aide d'une feuille de suivi disposée dans le service et d'une présence pharmaceutique régulière (environ 2 fois par semaine) pour questionner l'équipe médicale sur la prescription de dexmedetomidine. En réanimations médicale, neurochirurgicale et chirurgicale cardiaque, la dexmedetomidine était dispensée sur prescription nominative. Un relevé nominatif des patients à l'aide du logiciel de dispensation Pharma[®] était possible.

Chaque nouvelle prescription de dexmedetomidine définissait donc l'inclusion d'un patient. En cas d'arrêt du traitement puis de nouvelle prescription, le patient était inclus une seconde fois. Pour justifier une nouvelle inclusion, l'arrêt de la perfusion continue de dexmedetomidine devait être d'au moins 4h (la demi-vie d'élimination de la molécule étant d'environ 2h). Un patient pouvait donc avoir 2 fiches de recueil si sa perfusion de dexmedetomidine avait été arrêtée puis reprise plus tard dans la même journée ou dans les jours suivants.

2.2. Fiche de recueil

2.2.1. Description et méthode de recueil

La fiche de recueil (cf. Annexe 2) se décomposait selon les axes suivants:

- description de la population,
- données liées au séjour,
- indication et posologie,
- déroulement de la sédation,
- complications liées au traitement,
- évaluation de la douleur et,
- satisfaction médicale.

a) Description de la population

Les caractéristiques générales (âge, sexe, service de réanimation, IGS), le motif d'hospitalisation et les comorbidités associées étaient relevés. Les motifs d'hospitalisation étaient répartis en différentes catégories : détresse respiratoire aiguë (DRA), choc septique, arrêt cardio-respiratoire ou choc cardiogénique, accident ischémique transitoire (AIT), *post*-opératoire, polytraumatisme, coma et autre. La catégorie « autre » était constituée, après analyse, par un cas d'insuffisance rénale aiguë, une défaillance multi-viscérale, une tentative d'autolyse par pendaison, une rhombencéphalite et un cas de crises convulsives. En cas de « double motif » d'entrée, la DRA puis le choc septique primaient sur les autres motifs. Par exemple, les motifs « DRA en *post*-opératoire d'une reprise d'arthrodèse » et « DRA dans un contexte de microangiopathie thrombotique sur pneumopathie hypoxémiante et état de choc d'origine septique » étaient classés dans « DRA ». Le motif « choc septique sur cellulite dentaire » était, lui, classé dans « choc septique ».

Les comorbidités étaient catégorisées comme telles : cardiaque (cardiopathie, troubles du rythme, cholestérol), hypertension artérielle (HTA), psychiatrique, asthme / broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), cancer, obésité, infection chronique, insuffisance rénale, diabète, tabac, éthylisme chronique et « autres » (troubles neurologiques, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, pathologies thyroïdiennes, diarrhées chroniques, *etc.*).

b) Données liées au séjour

Les données liées au séjour concernaient la durée de ventilation mécanique, la durée du séjour en réanimation et sa valorisation.

La durée de ventilation mécanique était collectée *a posteriori* grâce aux fiches de surveillance des infections nosocomiales du service d'Hygiène de l'hôpital. Elle était définie comme la durée entre l'intubation et l'extubation (médicale ou par le patient lui-même) ou, à défaut, le décès du patient. Dans le cas d'une extubation nécessitant une ré-intubation, la durée de ventilation mécanique résultait de la somme des 2 périodes d'intubation. Dans le cas d'un transfert d'un patient toujours intubé vers une réanimation d'un autre hôpital, la date de transfert était considérée comme la date d'extubation. Une extubation réussie était définie par une absence de nouvelle intubation dans les 48h.

La durée du séjour en réanimation était collectée en consultant les comptes-rendus médicaux *via* le logiciel patient CDP2[®]. Elle était définie comme la durée entre l'entrée du patient en réanimation et sa sortie. Dans le cas d'un transfert de réanimation intra-hospitalier (réanimation chirurgicale vers neurochirurgicale par exemple) ou d'un transfert dans un autre service, la date de transfert était considérée comme la date de sortie.

La mortalité hospitalière était définie par le décès du patient durant son hospitalisation en réanimation. La valorisation du séjour en réanimation (suppléments par jour d'occupation pondérés par des actes marqueurs définis dans la CIM-10) était extraite par l'Unité d'Information Médicale de l'hôpital.

c) Indication et posologie

Les conditions de prescriptions de la dexmedetomidine étaient définies, à l'initiation du traitement, par l'évaluation ou non du niveau de sédation et la définition ou non sur la feuille de prescription de l'objectif RASS recherché par le clinicien.

L'indication de la sédation, les variations de posologies, la durée moyenne de traitement étaient relevées. Le coût moyen journalier de traitement était calculé en comptant, sauf cas

contraires et mentionnés sur la prescription, une dilution de 2 ampoules de dexmedetomidine 200µg/2mL dans 50 mL de solvant (prix TTC au CHU d'une ampoule : 25,52 €). Les différentes indications de la sédation par dexmedetomidine étaient : sevrage respiratoire, réveil progressif, réveil progressif avec agitation lors de l'arrêt des autres sédatifs, maintien d'une sédation légère pour confort de l'intubation oro-trachéale (IOT) et « autres » (examens endoscopiques, demande du patient).

Le score RASS était recueilli à l'initiation de la dexmedetomidine, 1 à 3h après le début de la perfusion puis une fois par jour (moyenne sur une journée des évaluations toutes les 3h).

d) Déroutement de la sédation

La molécule utilisée en cas de relai (« switch ») d'un sédatif vers la dexmedetomidine était relevée (midazolam seul, midazolam / sufentanil ou propofol). En cas d'arrêt de la dexmedetomidine prématuré ou d'emploi simultané d'un autre sédatif, les raisons de ce changement étaient recherchées : agitation du patient, désadaptation au respirateur, effets indésirables ou mauvais ressenti de l'équipe. Les conditions (posologie et contexte) d'extubation, auto-extubation ou ablation accidentelle de matériel étaient recueillies.

e) Complications liées au traitement

Les effets indésirables cardio-vasculaires liés à la dexmedetomidine et interventions médicales liées à leurs prises en charge étaient recueillis. Les autres complications relevées étaient les syndromes de sevrage (défini par une agitation et une hypertension rapidement après l'arrêt de la dexmedetomidine) et les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

f) Evaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur sous dexmedetomidine était faite au travers du score EVS ou EVA si le patient était conscient ou BPS si le patient était inconscient, 1 fois par jour (moyenne sur une journée). L'autoévaluation de la douleur était jugée possible si l'état de vigilance du patient était défini par un RASS entre -1 et 1 et si l'appréciation des prescripteurs sur sa

capacité à communiquer la douleur était supérieure ou égale à 7/10. Le recours aux antalgiques durant la sédation sous dexmedetomidine était aussi recueilli.

g) Satisfaction médicale

Enfin, la satisfaction de l'équipe médicale et soignante sur la capacité du patient à communiquer sa douleur, à coopérer et la qualité de son réveil était évaluée au travers de 3 notes sur 10.

2.2.2. Auditeur

La fiche de recueil était complétée par un interne en pharmacie, aidé de l'externe en pharmacie en stage en réanimation selon sa disponibilité. Les données étaient recueillies *a priori* sur questionnement et discussion avec les prescripteurs (internes en médecine, chefs de clinique ou praticiens hospitaliers) pour l'indication de la sédation, les EI, les causes potentielles d'arrêt de traitement et la satisfaction. Les autres données étaient recueillies *a priori* ou *a posteriori* sur consultation du dossier patient, des prescriptions papiers et du cahier d'observation médicale si nécessaire.

2.3. Statistiques

Les statistiques descriptives ont été réalisées avec le logiciel Excel[®] 2010 et le logiciel statistique R[®]. Les intervalles de confiance de proportions ont été calculés selon la méthode de Blaker sur la loi binomiale exacte (Blaker 2000). Les statistiques analytiques ont été réalisées avec le logiciel R[®] au risque α de 5%. Les tests statistiques étaient des tests exacts de Fisher avec odds ratios (OR) estimés par la méthode de Blaker (Blaker 2000) pour l'analyse des tables de contingence, des tests de Kruskal-Wallis pour l'analyse des durées de ventilation et de séjour et la valorisation du séjour au sein des 4 services et des tests de Mann-Whitney pour l'analyse des posologies liées à l'état d'agitation. Pour l'analyse des posologies initiales et moyennes, au vu des données *ex-aequo*, le choix statistique a été fait de constituer 2 groupes de posologies (données binaires) et de réaliser des tests exacts de Fisher.

3. Résultats

3.1. Description de la population et données liées au séjour

3.1.1. Répartition des patients par réanimation

Une cohorte de 87 patients adultes a bénéficié d'une prescription de dexmedetomidine. Deux patients de réanimation neurochirurgicale, 1 patient de réanimation chirurgicale et 1 patient de réanimation chirurgicale cardiaque ont été exclus de l'analyse par défaut d'informations de la fiche de recueil. Pour ces cas isolés, la majorité des informations liée au déroulement de la sédation (détails des posologies et durée de traitement des sédatifs et antalgiques notamment) devait être complétée sur consultation du dossier patient, non disponible au moment du recueil (patient transféré avec son dossier en structure de soins et de réadaptation sur un autre site par exemple). Au total, 83 patients (95%) ont été analysés. Parmi ces 83 patients, 5 patients (6%) ont reçu de la dexmedetomidine sur 2 périodes distinctes. La figure 5 détaille la répartition des patients par réanimation.

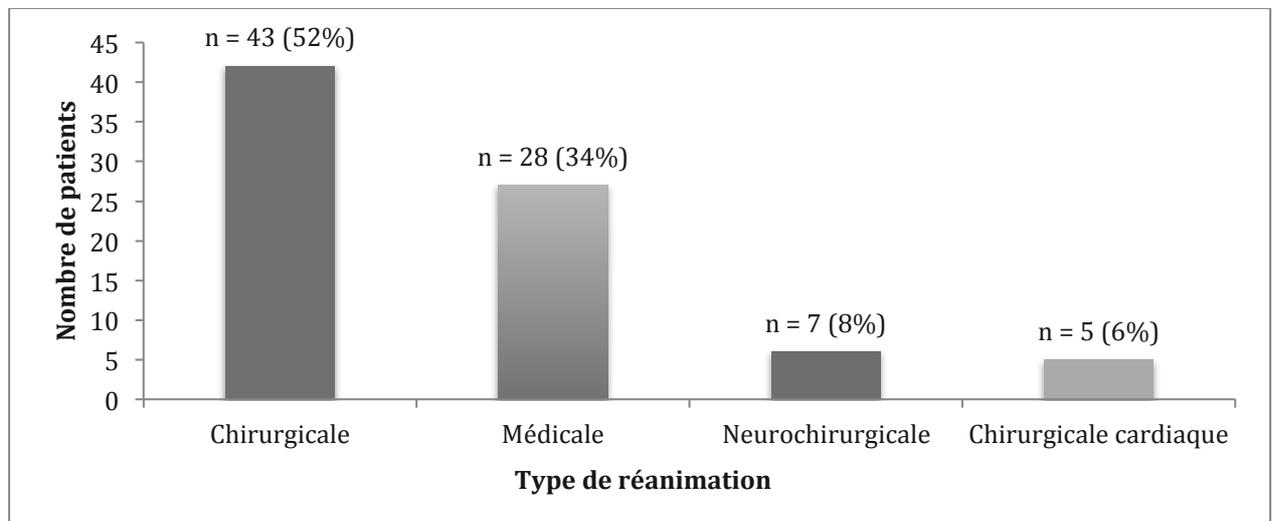


Figure 5 : Répartition des patients selon le type de réanimation

Respectivement 43 patients (52%) et 28 patients (34%) ont été sédatisés par dexmedetomidine en réanimation chirurgicale et réanimation médicale. La réanimation neurochirurgicale et chirurgicale cardiaque comptabilisaient 7 (8%) et 5 patients (6%).

3.1.2. Caractéristiques patients

Les caractéristiques générales des patients à leur entrée en réanimation sont détaillées dans le tableau VI.

Tableau VI : Caractéristiques patients

	Total	Réanimation Chirurgicale	Réanimation Médicale	Réanimation Neuro- chirurgicale	Réanimation Chirurgicale Cardiaque
Sexe, nb (%)	83	43	28	7	5
- H	55 (66%)	30 (70%)	15 (54%)	5 (71%)	5 (100%)
- F	28 (34%)	13 (30%)	13 (46%)	2 (29%)	0
Age moyen, ans [min-max]	52,6 [17,2-86,6]	50,6 [18,0-86,6]	56,7 [25,7-83,5]	50,8 [32,6-63,6]	50,5 [17,2-83,6]
Nb moyen de comorbidités [min-max]	2,7 [0-6]	2,3 [0-4]	3,6 [1-6]	1,6 [0-3]	2,6 [0-4]
IGS_{II} moyen [min-max]	47,6 [15-118]	40,6 [15-88]	57,7 [17-118]	50,8 [34-63]	-

La dexmedetomidine était prescrite chez 55 hommes (66%). L'âge moyen des patients était de 52,6 ans (± 19). Le nombre moyen de comorbidités était de 2,7. Le score de gravité moyen à l'entrée en réanimation, représenté par l'IGS_{II}, était de 47,6 (médiane 44, Q1Q3 = [34 ; 59]) soit une probabilité moyenne de décès calculée à 41,5%. Les patients de réanimation médicale avaient un âge moyen, un nombre de comorbidités et un score IGS_{II} plus élevés parmi toutes les réanimations.

3.1.3. Motifs d'hospitalisations

Les motifs d'hospitalisation sont présentés dans le tableau VII, tout service confondu.

Tableau VII : Motifs d'hospitalisations

	Nb (%)
Détresse respiratoire aiguë	27 (33)
- pneumopathie, BPCO	13
- <i>post</i> -opératoire	6
- autres	8
<i>Post</i>-opératoire	19 (23)
- d'une chirurgie cardiaque	7
- cellulite dentaire, hématome cervical	9
- autres	3
Polytraumatisme	10 (12)
Arrêt cardio-respiratoire, choc cardiogénique	7 (8)
Choc septique	6 (7)
Accident ischémique transitoire	6 (7)
Coma	3 (4)
Autres	5 (6)

Le motif d'entrée DRA était retrouvé chez 27 patients (33%, dont 17 en réanimation médicale et 9 en réanimation chirurgicale) ayant reçu de la dexmedetomidine. Il se différenciait en DRA dans un contexte de pneumopathie ou BPCO, DRA *post*-opératoire ou « autres » (DRA sur hémithorax gauche, DRA liée à une crise myasthénique, *etc.*). Le motif *post*-opératoire « simple », sans complication apparente regroupait 19 patients (23%) de réanimation chirurgicale et cardiaque. Il se détaillait en *post*-opératoire d'une chirurgie cardiaque, d'une cellulite dentaire ou hématome cervical et « autres » (gynécologique, angioplastie veineuse, anévrisme de l'aorte abdominale). Le polytraumatisme était représenté par les accidents de la voie publique et comptait 10 patients (12%). Les motifs arrêt cardio-respiratoire ou choc cardiogénique, choc septique, AIT et coma dénombrèrent respectivement 7 (8%), 6 (7%), 6 et 3 (4%) patients. Enfin, le motif « autres » défini par IRA, défaillance multi-viscérale, autolyse par pendaison, crises convulsives et rhombencéphalite comptait un total de 5 patients (6%).

3.1.4. Données liées au séjour

Les données liées au séjour sont présentées dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Données liées au séjour

	Total	Réanimation Chirurgicale	Réanimation Médicale	Réanimation Neuro- chirurgicale	Réanimation Chirurgicale Cardiaque	p
Durée médiane de ventilation mécanique, J [min-max]	17 [2-67]	13 [2-30]	22 [4-67]	22 [14-29]	14 [9-17]	0,09
Durée médiane de séjour en réanimation, J [min-max]	23 [1-68]	14 [1-53]	27 [2-68]	26 [18-56]	17 [15-60]	0,02
Mortalité hospitalière, nb (%)	5 (6)	1 (2)	4 (15)	0	0	-
Valorisation moyenne du séjour en réanimation, €	24 182	24 904	36 124	37 880	53 639	0,10

La durée médiane de ventilation mécanique des patients ayant reçus de la dexmedetomidine était de 17 jours (Q1Q3 = [8,75; 25]). Il n'y avait pas de différence significative entre les services de réanimations (p=0,09). La durée médiane de séjour en réanimations était de 23 jours (Q1Q3 = [8,5 ; 31,5]). Il existait au moins 2 services de réanimations dont la durée de séjour différait des autres services (p=0,02). La réanimation médicale avait une durée de séjour plus importante que la réanimation chirurgicale (p=0,007). Cinq patients (6%) sont décédés à l'issu de leur hospitalisation en réanimation, soit 6 % de mortalité hospitalière (IC_{95%} = [2,8% ; 15%]). Parmi ces 5 patients, un patient avait reçu de la dexmedetomidine 2 fois, engendrant 2 fiches de recueil distinctes (cf. 3.2.1. *Conditions de prescriptions de la dexmedetomidine*). La valorisation moyenne de la totalité du séjour en réanimation, récupérée pour 69 séjours (83%, dossiers en attente de codage au moment du recueil), était de 24 182 €.

Il n'y avait pas de différence significative dans la valorisation des séjours entre les services ($p=0,10$).

3.1.5. Evolution des consommations de sédatifs

Les évolutions de consommations mensuelles de midazolam, propofol et dexmedetomidine en 2013 et 2014 sont représentées par les figures 6 et 7.

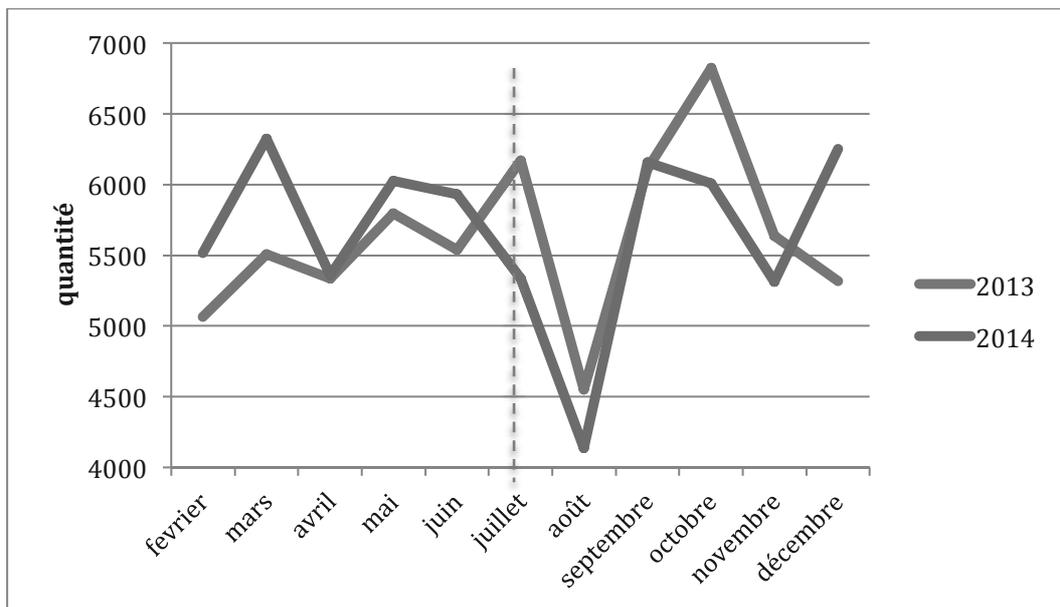


Figure 6 : Evolution de la quantité d'unités consommées de midazolam et propofol

La quantité d'unités de midazolam et propofol consommées, tout dosage confondu, ne variaient pas beaucoup entre 2013 et 2014. En 2013, on dénombrait 61 855 unités de sédatifs consommées contre 62 356 unités en 2014.

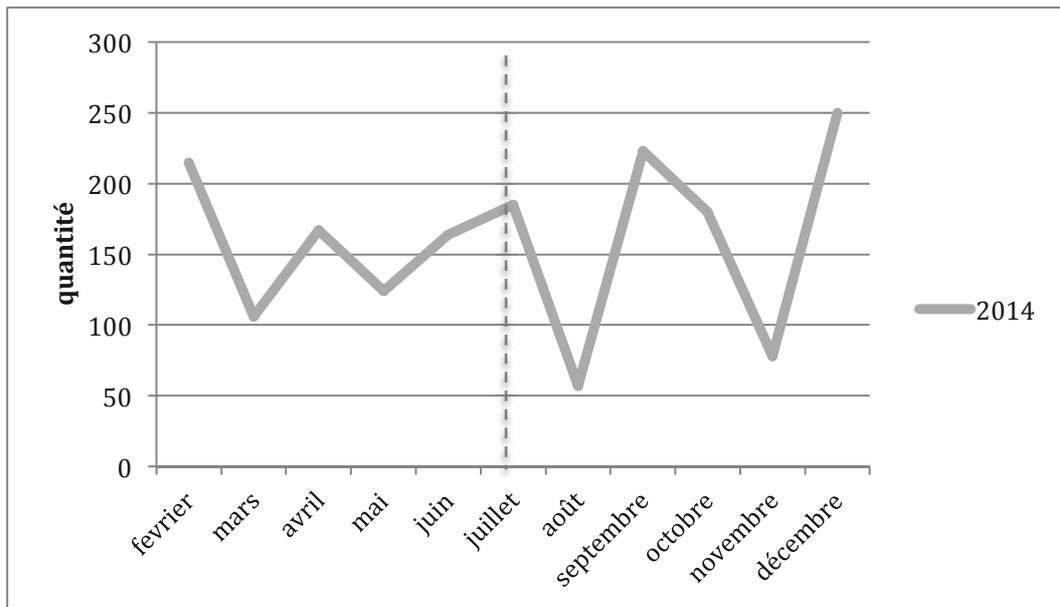


Figure 7 : Evolution de la quantité d'unités consommées de dexmedetomidine

De février à juillet, les consommations de l'un et de l'autre étaient inverses en terme d'écart de mouvement. Pour les sédatifs traditionnels, la consommation augmentait en mars, diminuait en avril, augmentait en mai et diminuait sensiblement à nouveau en juin et juillet. Pour la dexmedetomidine, l'inverse était constaté : la consommation diminuait en mars, augmentait en avril, diminuait en mai puis augmentait en juin et juillet. A partir de juillet, les écarts mensuels de consommation entre les 2 types de sédatifs devenaient similaires, les consommations de dexmedetomidine et midazolam ou propofol augmentaient en septembre et en décembre.

3.2. Sédation-analgésie sous dexmedetomidine

3.2.1. Conditions de prescription de la dexmedetomidine

Les conditions de prescription de la dexmedetomidine sont présentées dans le tableau IX.

Tableau IX : Conditions de prescription de la dexmedetomidine

	Total	Réanimation Chirurgicale	Réanimation Médicale	Réanimation Neuro- chirurgicale	Réanimation Chirurgicale Cardiaque
RASS effectué, nb (%)	49 (59%)	21 (49%)	19 (68%)	7 (100%)	2 (40%)
Objectif RASS écrit sur la prescription	50%	63%	17%	100%	-
Indication, nb de patient					
- Sevrage respiratoire	32 (39%)	14 (33%)	16 (57%)	1 (14%)	1 (20%)
- Réveil progressif	18 (22%)	9 (21%)	3 (11%)	4 (57%)	2 (40%)
- Réveil progressif, avec agitation à l'arrêt des sédatifs	18 (22%)	7 (16%)	7 (25%)	2 (29%)	2 (40%)
- Maintien d'une sédation légère pour confort de l'IOT	11 (13%)	10 (23%)	1 (4%)	0	0
- Autres	4 (5%)	3 (7%)	1 (4%)	0	0
Durée moyenne de traitement, J [min-max]	3,0 [5min - 14,1]	2,6 [2h - 13,0]	3,6 [5min - 14,1]	3,3 [1,0 - 7,0]	2,0 [5min - 4,3]
Coût moyen journalier, €	166	187	139	179	181

L'évaluation du niveau de profondeur de la sédation au travers du score RASS était effectuée à l'initiation du traitement par dexmedetomidine (ou dans les 3h suivant la pose de la perfusion) chez 49 patients (59%, $IC_{95\%} = [48\% ; 69\%]$). La réanimation chirurgicale évaluait la sédation par le score RASS chez 21 patients (49%), la réanimation médicale chez 19 patients (68%), la réanimation neurochirurgicale chez 7 patients (100%) et la réanimation chirurgicale cardiaque chez 2 patients (40%).

La définition par le clinicien de l'objectif RASS cible apparaissait dans 50% des prescriptions ($IC_{95\%} = [38\% ; 62\%]$) : 63% des prescriptions en réanimation chirurgicale, 17% en réanimation médicale et 100% en réanimation neurochirurgicale. Dans 10% des cas ($IC_{95\%} =$

[4,2% ; 18%]), un objectif RASS était prescrit mais aucune évaluation RASS n'était faite. Il existait un lien significatif entre le fait de définir un objectif RASS et le fait d'évaluer le RASS ($p=0,006$).

L'indication du traitement par dexmedetomidine était le sevrage respiratoire dans 39% des cas ($IC_{95\%} = [28\% ; 49\%]$). La recherche d'un réveil progressif (le plus souvent après sédation longue et profonde par d'autres sédatifs) représentait 44% des indications (22% réveil progressif sans antécédent d'agitation et 22% réveil progressif avec antécédent d'agitation ; $IC_{95\%} = [13\% ; 32\%]$). Le maintien d'une sédation légère pour mieux supporter l'IOT (le plus souvent dans les cas d'œdème laryngé ou lors de l'attente d'un second temps opératoire) représentait 13% des prescriptions. Enfin, la catégorie « autre indication » regroupait les examens endoscopiques (endoscopie digestive, bronchique et coloscopie) et la volonté du patient dans 5% des prescriptions.

La durée moyenne de traitement était de 3,0 jours avec une durée minimale de traitement de 5 minutes et une durée maximale de 14,1 jours effectuée en réanimation médicale. Le coût moyen journalier de traitement était de 166 €.

Les posologies initiales et moyennes sont présentées dans le tableau X par service de réanimation.

Tableau X : Posologies initiales et moyennes par services de réanimation

	Réanimation Chirurgicale	Réanimation Médicale	Réanimation Neuro- chirurgicale	Réanimation chirurgicale cardiaque	p
Posologie moyenne, µg/kg/h [min-max]	0,65 [0,1-1,2]	0,47 [0,2-1,1]	0,76 [0,4-1,2]	0,87 [0,3-1,4]	<0,001
Posologie initiale µg/kg/h, médiane [Q1-Q3]	0,7 [0,5-0,7]	0,4 [0,4-0,5]	0,55 -	0,4 -	<0,001

Les posologies initiales de traitement variaient significativement entre les services de réanimations ($p<0,001$). La réanimation médicale et chirurgicale cardiaque prescrivait à des posologies initiales plus faibles que les autres services de réanimations (médianes 0,4 µg/kg/h versus 0,7 µg/kg/h pour la réanimation chirurgicale et 0,55 µg/kg/h pour la réanimation

neurochirurgicale). La posologie moyenne de traitement était de 0,61 µg/kg/h. Elle variait significativement entre les services ($p < 0,001$). La réanimation chirurgicale cardiaque prescrivait à une posologie moyenne de 0,87 µg/kg/h. La réanimation médicale prescrivait à une posologie moyenne de 0,47 µg/kg/h.

La dexmedetomidine a été prescrite comme sédatif de seconde intention chez 66 patients (80%). Parmi eux, le propofol et le midazolam (associé au sufentanil) étaient prescrits chez respectivement 33 (50%) et 32 (48%) patients, 1 patient ayant été auparavant sédaté par sévoflurane (anesthésique général halogéné). La dexmedetomidine était prescrite en première intention chez 17 patients (20%).

Les 5 patients (un patient en réanimation neurochirurgicale et 2 en réanimations chirurgicales et médicales) ayant reçus de la dexmedetomidine à 2 reprises ont bénéficié d'un arrêt de traitement de quelques heures à 11 jours. Dans un cas, le traitement par dexmedetomidine a été repris à la demande du patient qui désirait une sédation légère pour mieux tolérer son environnement. Pour 2 patients, il s'agissait d'une dégradation clinique et respiratoire nécessitant une nouvelle IOT plusieurs jours après une extubation réussie. Pour un patient, la dexmedetomidine a été arrêtée en raison d'effets indésirables cardio-vasculaires puis reprise à une posologie diminuée 4h plus tard. Enfin, dans un dernier cas, une agitation excessive a nécessité un arrêt de la perfusion de dexmedetomidine. La reprise a pu être envisagée après sédation temporaire par propofol.

3.2.2. Evolution du niveau de sédation sous dexmedetomidine

Parmi les 83 dossiers de patients, 70 ont été consultés *a posteriori* afin de recueillir l'évolution journalière du score RASS sous dexmedetomidine. Parmi ces 70 patients, 26 (37%) ne bénéficiaient pas d'évaluation de la sédation. Sur les 44 patients restants, le score RASS atteignait l'objectif fixé par le prescripteur (ou un objectif de 0 ou -1 le cas échéant) dans un délai de 3h chez 18 patients (41%). Chez les 26 autres patients (59%), l'objectif RASS fixé n'était pas atteint. Ceci s'expliquait par différentes raisons : un arrêt progressif, voire un traitement concomitant de midazolam ou propofol (6 patients), une posologie de dexmedetomidine à adapter (17 patients) ou une agitation trop importante non contrôlée par dexmedetomidine (3 patients).

La figure 8 représente le nombre d'occurrences (1 occurrence pour 1 patient) du score RASS par jour de traitement.

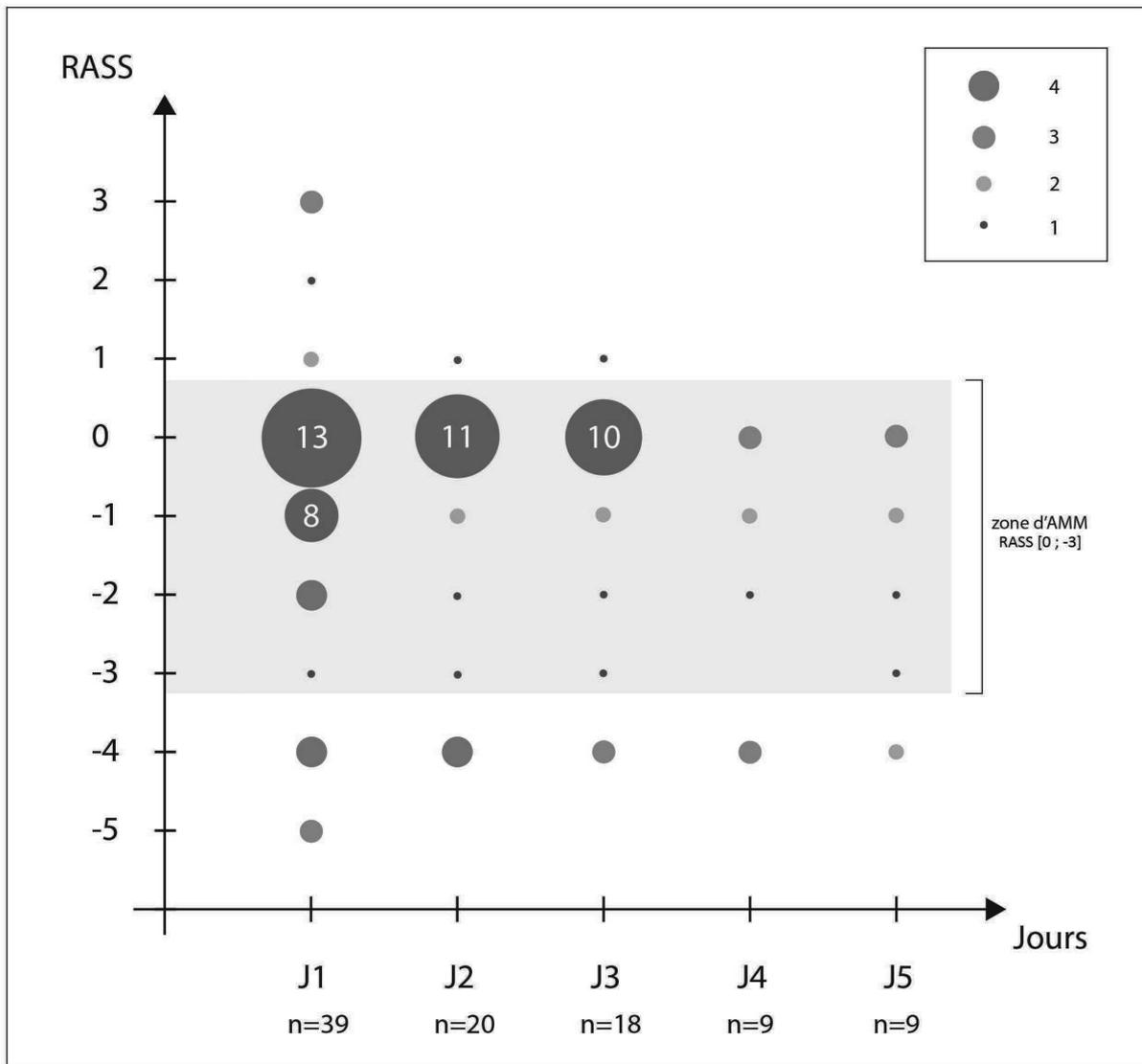


Figure 8 : Evolution du score RASS sous dexmedetomidine

Aide à la lecture : à J1, sur les 39 scores RASS effectués chez 39 patients, 13 patients avaient un score égal à 0 ; 8 patients avaient un score égal à -1 et 3 patients avaient un score égal à 3.

La figure 8 permet une visualisation de l'évolution au cours du temps du score RASS. D'après l'AMM, la dexmedetomidine est indiquée chez des patients nécessitant une sédation légère à modérée c'est-à-dire un score RASS entre 0 et -3³⁵. Les valeurs prépondérantes des scores RASS étaient 0 et -1. A J2 et J3, respectivement 11 et 10 patients avaient un score

RASS égal à 0. Au total, sur les 95 occurrences, 72% des scores RASS (68/95) étaient dans la zone thérapeutique, c'est-à-dire entre 0 et -3.

Une zone d'agitation pouvait être définie par un score RASS entre 2 et 3 (un score égal à 1 reflétant un patient anxieux mais non agité). Les scores RASS compris dans la zone d'agitation ne subsistaient pas au delà de la première journée de traitement. Ceci pouvait s'expliquer par une augmentation de posologie de dexmedetomidine afin d'atteindre le RASS souhaité, un bolus de propofol pour calmer les phases d'agitation ou un arrêt de traitement et une reprise d'une sédation plus profonde. Dans tous les cas, il y avait soit un meilleur contrôle de l'agitation soit un arrêt de traitement.

Une zone de sédation profonde pouvait être définie par un score RASS entre -4 et -5. Au total, 20% des occurrences étaient dans la zone de sédation profonde (19/95 : 7 patients à J1, 4 patients à J2, 3 patients à J3 et J4 et 2 patients à J5) soit 8 patients différents au total. La dexmedetomidine était prescrite en seconde intention dans les 8 cas. Parmi eux, 6 étaient encore imprégnés avec un arrêt strict ou progressif des sédatifs précédents et atteignaient la zone d'AMM de la dexmedetomidine dans les jours suivants (sauf un cas d'arrêt de traitement pour effets indésirables cardio-vasculaires). Pour les 2 autres patients, la dexmedetomidine était administrée de façon concomitante avec du midazolam ou propofol et la zone d'AMM n'était jamais atteinte. Dans un cas, le patient avait des phases d'agitation excessive à l'essai d'arrêt du propofol avec une auto-extubation résultante à J3. Dans un autre cas, il s'agissait d'une levée de sédation profonde sous midazolam après plusieurs échecs et désadaptation du respirateur nécessitant finalement une trachéotomie.

3.2.3. Evaluation de la douleur

Le niveau de douleur était évalué dans 99% des cas.

Les échelles d'évaluation de la douleur utilisées sont présentées dans la figure 9.

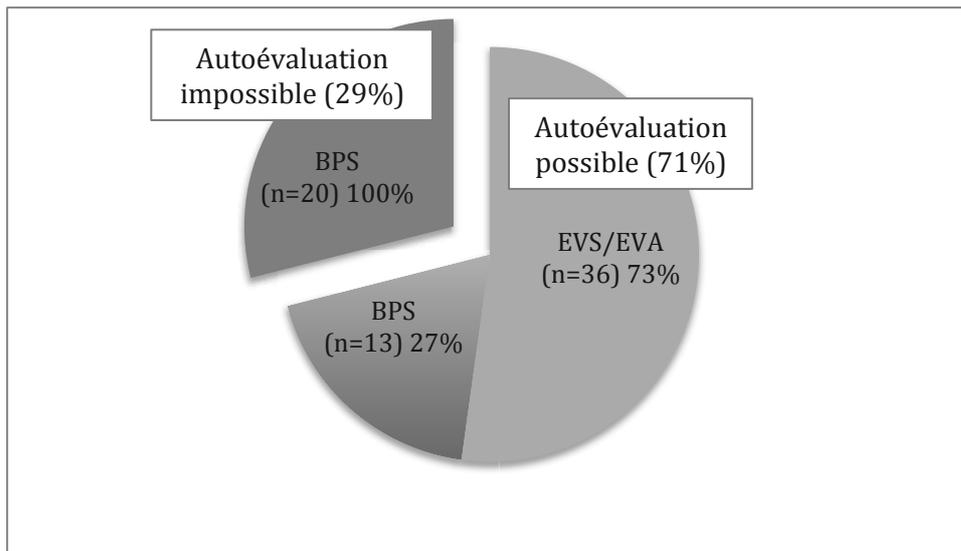


Figure 9 : Echelles d'évaluation de la douleur utilisées

Selon l'état de vigilance du patient et l'appréciation des prescripteurs sur la capacité du patient à communiquer sa douleur, l'autoévaluation de la douleur était jugée possible chez 49 patients (sur les 69 renseignés, 71%). Parmi eux, l'échelle BPS était utilisée chez 13 patients (27%, $IC_{95\%} = [16\% ; 42\%]$). Lorsque l'autoévaluation était impossible (RASS très bas ou patient agité non coopérant), l'évaluation de la douleur était effectuée avec le BPS (20 patients, 29%).

Cinquante-neuf patients (71%) recevaient une co-analgésie, c'est-à-dire une association d'au moins 2 antalgiques. Le paracétamol était la molécule la plus prescrite chez 47 patients. Venaient ensuite la morphine, le tramadol, le néfopam et le sufentanil (respectivement 20, 16, 15 et 14 patients).

3.3. Conduite du traitement : extubation, agitation, effets indésirables

3.3.1. Extubation

Les conditions d'extubation sont présentées dans la figure 10.

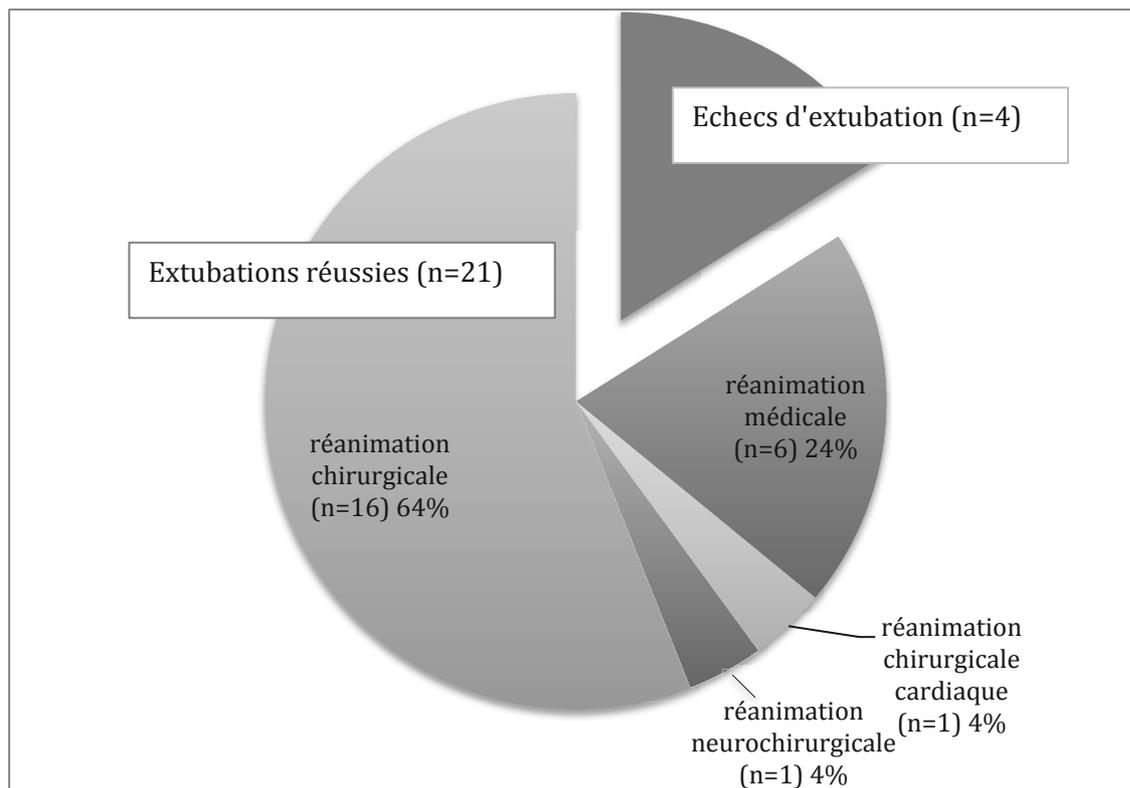


Figure 10 : Conditions d'extubation

Sur les 25 essais d'extubations sous dexmedetomidine, 21 extubations (84%) ont réussi. Quatorze hommes (64%) étaient extubés. La répartition par service était de 16 patients (64%) en réanimation chirurgicale, 6 patients (24%) en réanimation médicale et respectivement 2 (8%) et 1 (4%) patient(s) en réanimation chirurgicale cardiaque et neurochirurgicale. La posologie moyenne lors des extubations réussies était de 0,65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Elle était de 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ en réanimation chirurgicale et 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ en réanimation médicale ($p < 0,05$). Sur les 4 échecs d'extubation, le motif d'hospitalisation était une DRA dans 2 cas, un *post*-opératoire et un polytraumatisme dans les 2 autres cas. Les indications de la dexmedetomidine étaient le sevrage respiratoire et le réveil progressif (2 patients respectivement). La posologie moyenne était de 0,83 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ dans les 4 cas d'échecs. Du fait du faible nombre de patients en échec d'extubation, aucune statistique analytique n'a été réalisée afin de comparer les 2 groupes.

Neuf patients se sont auto-extubés (11%, 6 en réanimation chirurgicale, 2 en réanimation médicale et 1 en réanimation neurochirurgicale). La posologie moyenne lors des auto-extubations était de 0,64 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (min-max = [0,3-1,1]).

3.3.2. Agitation

Les causes d'arrêts prématurés de la dexmedetomidine ou d'emplois simultanés de midazolam ou propofol sont détaillées dans la figure 11.

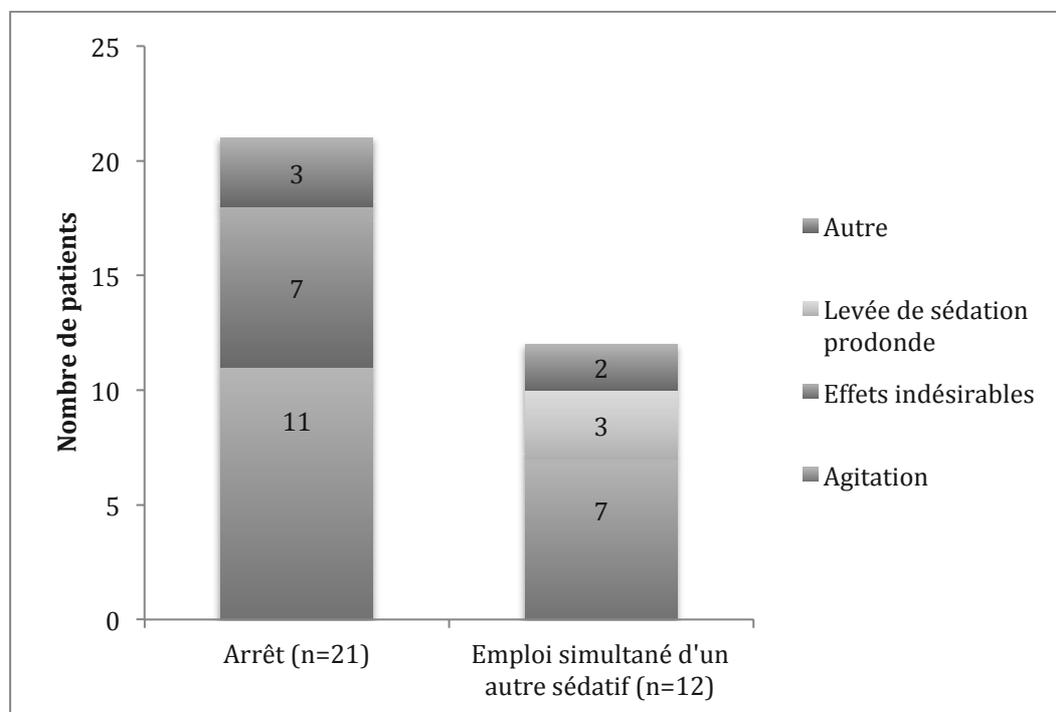


Figure 11 : Causes d'arrêt de la dexmedetomidine ou d'emploi simultané d'un autre sédatif

La dexmedetomidine a été arrêtée prématurément chez 21 patients (25%). Les causes d'arrêt du traitement par dexmedetomidine étaient une agitation excessive (11 patients), des effets indésirables cardio-vasculaires (7 patients) et des causes annexes (3 patients : échec d'extubation, fin de vie et anxiété majeure nécessitant une sédation plus profonde). Douze patients (14%) ont bénéficié pendant leur traitement par dexmedetomidine d'un traitement simultané par un autre sédatif. Les causes de ce double emploi étaient une agitation excessive (7 patients), une levée de sédation profonde avec une posologie progressivement diminuée de midazolam ou propofol (3 patients) et des causes annexes (2 patients : antécédent d'auto-extubation et autre raison inconnue). Au total, 18 patients (22%) étaient excessivement agités sous dexmedetomidine.

Les caractéristiques des patients agités (n=18) *versus* non agités (n=65) sous dexmedetomidine sont présentés dans le tableau XI.

Tableau XI : Agitation sous dexmedetomidine

	Agitation	Pas d'agitation	p
Sexe, nb	18	65	
- H	14	41	0,27
- F	4	24	
Type de patients, nb			
- Médicaux	2	26	0,03
- Chirurgicaux	16	39	
Motif d'hospitalisation, nb			
- <i>Post</i> -opératoire, dont	5	14	0,21
Chirurgie cardiaque	3	4	
Autre	2	1	
- Polytraumatisme	4	6	
- DRA	3	24	
- Arrêt CR ou choc cardiogénique	2	5	
- AIT	3	3	
- Choc septique	1	5	
Indication, nb			
- Réveil progressif, avec agitation à l'arrêt des sédatifs	8	10	0,049
- Sevrage respiratoire	4	28	
- Réveil progressif	5	13	
- Maintien d'une sédation légère pour confort de l'IOT	1	10	
Auto-extubation	3	6	0,40
Posologie moyenne, µg/kg/h	0,71	0,59	0,07

Il n'y avait pas de différences significatives dans la répartition des patients par sexe, par motif d'hospitalisation et selon l'acte d'auto-extubation ($p > 0,05$). Il n'était pas possible de conclure sur ces données. En revanche, il y avait une différence significative dans la répartition des patients par type de pathologie, médicale ou chirurgicale. Les patients chirurgicaux étaient plus souvent agités ($p = 0,03$, $OR = 5,2$; $IC_{95\%} = [1 ; 34]$). Il y existait également une différence significative dans la répartition des patients par indication de traitement ($p = 0,049$). L'état d'agitation dépendait de l'indication. Dans le groupe agitation, les patients étaient plus souvent traités par dexmedetomidine dans le cadre d'un réveil progressif avec état d'agitation préexistante à l'arrêt des sédatifs (44%, 8/18). La posologie moyenne dans les 2 groupes n'était pas significativement différente mais il existait néanmoins une tendance ($p = 0,07$) pour dire que les patients agités recevaient la dexmedetomidine à des posologies plus élevées.

3.3.3. Effets indésirables

Aucun cas de syndrome de sevrage ou de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique n'était imputable à la dexmedetomidine. En dehors des effets indésirables cardio-vasculaires, aucun autre EI n'a été rapporté avec la dexmedetomidine. Lorsqu'un effet indésirable cardio-vasculaire se produisait, les prescripteurs pouvaient diminuer ou augmenter la posologie, arrêter le traitement ou ne rien faire. Les effets indésirables cardio-vasculaires liés à la dexmedetomidine et les choix médicaux en conséquence sont représentés dans la figure 12.

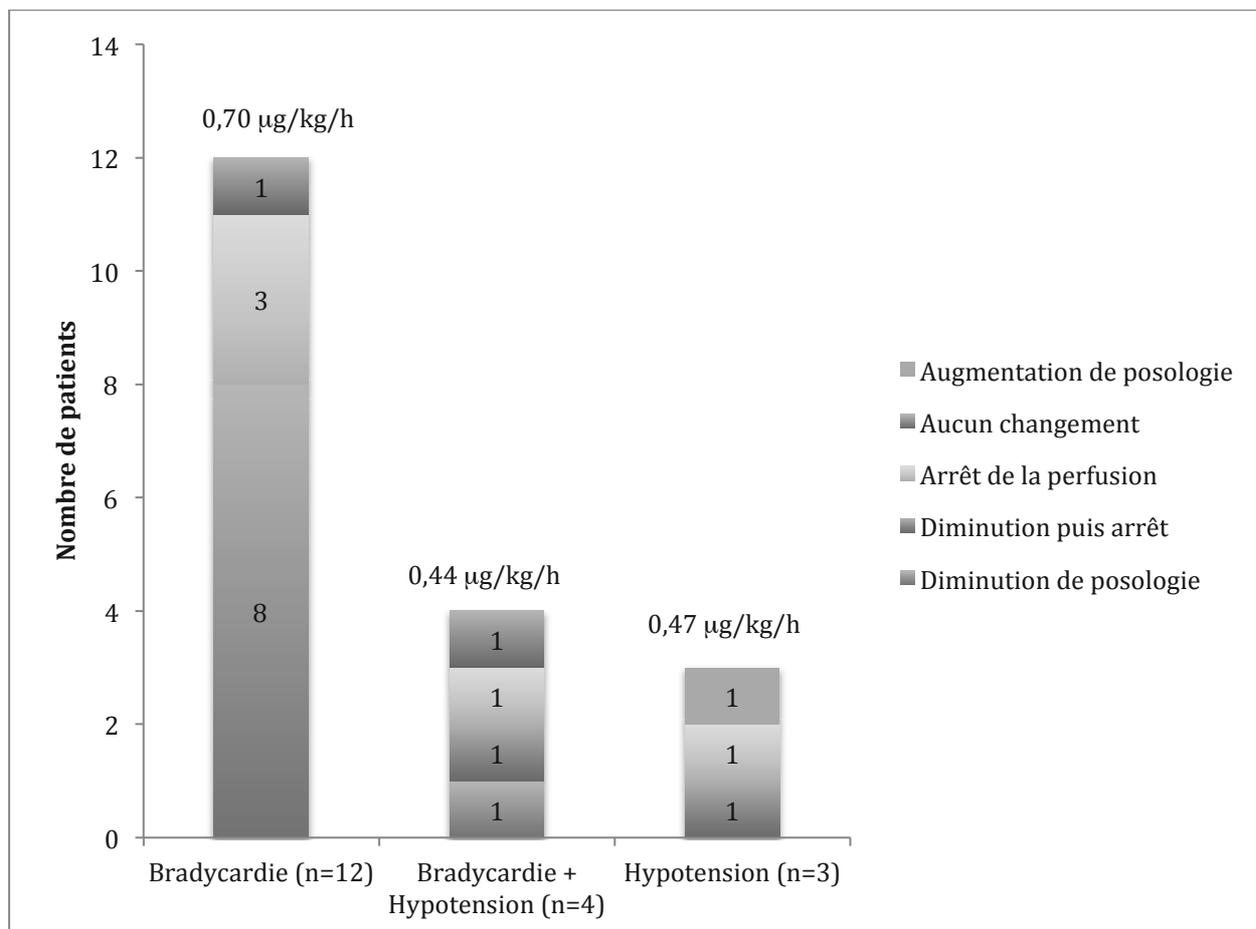


Figure 12 : Effets indésirables cardio-vasculaires et attitude médicale

Des effets indésirables cardio-vasculaires étaient rapportés chez 19 patients (23%, IC_{95%} = [15% ; 33%]). Ces effets indésirables étaient de 3 types : bradycardie seule (12 patients, posologie moyenne 0,7 µg/kg/h), bradycardie associée à une hypotension (4 patients, 0,44 µg/kg/h) et hypotension seule (3 patients, 0,47 µg/kg/h). Il n'y avait pas de différence significative entre les posologies des patients ayant eu ou non un effet indésirable cardio-vasculaire (0,54 µg/kg/h versus 0,64 µg/kg/h, p=0,014). Lors des bradycardies, la posologie a été diminuée chez 8 patients et un arrêt de la perfusion de dexmedetomidine a été constaté chez 3 patients. Lors des hypotensions, 2 cas ont mené à l'arrêt de la perfusion, après diminution de posologie pour l'un, alors qu'une augmentation de posologie a été constatée chez un patient.

Parmi les 19 patients ayant eu un effet indésirable cardio-vasculaire, 12 étaient hypertendus avant l'hospitalisation (63%). Il existait un lien significatif entre l'incidence d'effets indésirables cardio-vasculaires et la comorbidité HTA (p=0,016). L'HTA comme comorbidité préexistante était associée plus souvent aux effets indésirables cardio-vasculaires.

3.4. Satisfaction médicale

La satisfaction médicale liée à l'utilisation de la dexmedetomidine est représentée par réanimation dans le tableau XII.

Tableau XII : Satisfaction équipe médicale

	Note Globale moyenne	Aptitude à communiquer la douleur ?	Aptitude à coopérer ?	Qualité du réveil ?
Réanimation chirurgicale (n=40 répondants)	7,0 / 10	7,1 / 10	6,9 / 10	6,9 / 10
Réanimation médicale (n=13 répondants)	6,3 / 10	6,7 / 10	5,5 / 10	6,8 / 10
Réanimation neurochirurgicale (n=6 répondants)	5,9 / 10	5,5 / 10	6,3 / 10	5,8 / 10
Réanimation chirurgicale cardiaque (n=3 répondants)	4,9 / 10	3,3 / 10	5,3 / 10	6,0 / 10

Les prescripteurs de la réanimation chirurgicale étaient satisfaits avec une note globale de 7,0/10. Ils étaient sensibles à l'aptitude du patient à communiquer sa douleur (7,1/10). L'aptitude à coopérer et la qualité du réveil étaient bien perçues (6,9/10). Les prescripteurs de réanimation médicale étaient également satisfaits avec une note globale de 6,3/10. L'aptitude à communiquer la douleur était un élément important (6,7/10) ainsi que la qualité du réveil (6,9/10). Le nombre de prescripteurs ayant répondu était de 40 en réanimation chirurgicale et 13 en réanimation médicale. Les services de réanimation neurochirurgicale et chirurgicale cardiaque étaient moyennement satisfaits de l'utilisation de la dexmedetomidine avec une note globale de 5,9/10 et 4,9/10. La qualité du réveil était la plus appréciée (5,8/10 et 6,0/10 respectivement).

4. Discussion

4.1. Répartition des patients

La réanimation chirurgicale était le service majoritairement prescripteur, initiateur de la demande de référencement de la dexmedetomidine au CHU de Rouen (cf. Figure 5). Elle a prescrit régulièrement la dexmedetomidine sur la période de recueil. La réanimation médicale a prescrit à partir d'avril 2014 puis progressivement et régulièrement après cela sur ces 10 mois. La réanimation neurochirurgicale et chirurgicale cardiaque ne dénombraient que peu de patients. Elles n'ont, en effet, inclus les patients que sur de courtes périodes, respectivement de juillet à novembre et de mars à septembre 2014 (cf. Figure 6 et Figure 7).

Pourquoi ces services n'ont-ils pas continués à prescrire la dexmedetomidine ?

Les quelques éléments de réponse proposés sont que les services n'étaient pas prêts à utiliser la dexmedetomidine par rapport à leur pratique de sédation, à l'absence de protocole de sédation intégrant la dexmedetomidine ou à la gestion du bénéfice-risque, plus particulièrement la gestion des effets indésirables cardio-vasculaires fréquents. Pour la réanimation neurochirurgicale, une des raisons du début tardif d'inclusion des patients était la mise en place d'une aide à la prescription de dexmedetomidine (déjà instaurée en réanimation chirurgicale, cf. Annexe 3) avec changement des pratiques d'évaluation de la sédation (utilisation de l'échelle RASS). Une autre raison pouvait être due au profil des patients pris en charge : la réanimation neurochirurgicale est une spécialité particulière dans la gestion de la sédation avec des traumatismes crâniens ou lésions cérébrales nécessitant une sédation profonde et donc une contre-indication à la dexmedetomidine. Elle peut être néanmoins utilisée en seconde intention pour lever la sédation profonde du patient lorsque son état clinique le permet et évaluer son état neurologique. Peu d'études ont été réalisées dans ce domaine ; frein potentiel à l'utilisation de la molécule dans ce service. En revanche, la littérature est plus importante concernant l'utilisation de la dexmedetomidine en réanimation chirurgicale cardiaque^{50,55,56}.

Cinq patients ont reçus de la dexmedetomidine sur 2 périodes distinctes. Le choix méthodologique avait été fait de débiter une nouvelle fiche de recueil à chaque initiation de traitement car les pratiques de prescriptions aussi bien que les données liées au traitement étaient analysées. Les causes d'arrêt du traitement ainsi que l'indication de la reprise étaient

donc à prendre en compte. Ainsi, en réalité seuls 78 patients différents ont été traités par dexmedetomidine parmi les 83 analysés. La répartition par service, les données liées aux patients et aux séjours pourraient être modifiées statistiquement.

4.2. Profil patients

Concernant le regroupement des motifs d'hospitalisation, le choix de la prévalence de la DRA sur les autres motifs se justifiait par une indication à une sédation initiale profonde, comme les traumatismes crâniens. Le choc septique était ensuite choisi comme motif principal car il constituait un facteur de risque aggravant d'une hospitalisation.

Le score IGS_{II} n'a pas pu être récupéré en réanimation chirurgicale cardiaque car les comptes-rendus d'hospitalisation n'ont pas pu être consultés informatiquement (cf. Tableau VI).

Les patients de réanimation médicale avaient un profil plus compliqué (cf. Tableau VI et Tableau VIII). Ils avaient plus de comorbidités à l'hospitalisation, une mortalité prédite et observée plus importante et une durée médiane de ventilation mécanique et de séjour plus longues par rapport aux autres réanimations. Ceci corrobore avec les données issues du pôle RAS sur la période de recueil où la réanimation médicale avait une durée moyenne de séjour plus longue avec 8,5 jours contre 5,2 jours pour le service « Anesthésie et réanimation chirurgicale ». Ces données devaient être interprétées avec prudence car elles regroupaient les 3 services de réanimations chirurgicales. Quoi qu'il en soit, les durées médianes de séjour étaient plus longues dans la cohorte de patients, reflétant des patients sans doute sélectionnés sur la base de pathologies plus lourdes.

4.3. Evaluation de la sédation-analgésie et conditions de prescriptions

4.3.1. Evaluation de la sédation

L'évaluation de la sédation par le score RASS n'était effectuée que dans 59% des cas (cf. Tableau IX). Dans chaque réanimation, l'évaluation de la sédation doit être faite par les IDE toutes les 3 à 6h. Dans la pratique, elle n'était pas toujours évaluée au travers de l'échelle RASS. Dans de rares cas en début de période de recueil, l'évaluation de la sédation était faite au travers du score SAS, ancien score d'évaluation utilisé dans les services, le temps de

l'adaptation des IDE à la nouvelle échelle d'évaluation. En revanche, dans un nombre de cas non négligeable le signe « + » ou le mot « dort » étaient écrits dans la case destinée à l'évaluation de la sédation. Le signe « + » pouvait refléter soit un patient éveillé soit un patient agité sans distinction. Le mot « dort » pouvait être écrit sur les horaires de journées comme de nuit, sans distinction d'un patient sous sédation profonde ou d'un patient somnolent. Dans 10% des cas, alors même que l'objectif RASS cible était mentionné sur la prescription, l'évaluation n'était pas faite. L'objectif RASS recherché n'était cependant écrit que dans 50% des cas. Or, une titration optimale de la sédation passe par l'adaptation de posologie du sédatif en fonction du score RASS cible et il existait un lien significatif entre le fait de définir un objectif RASS et le fait d'évaluer le RASS ($p=0,006$). Ces observations sont peut être l'occasion de rappeler aux équipes médicales et soignantes les bonnes pratiques de sédation issues des dernières recommandations nationales et internationales^{3,8}. *A fortiori*, une mise à jour ou un rappel du protocole de sédation aux équipes serait un point positif. La réanimation neurochirurgicale qui avait un protocole de sédation nouvellement rédigé (été 2014) avait un taux d'objectif RASS mentionné sur la prescription et un taux de RASS effectué égal à 100% (sur 7 patients). Les feuilles de prescriptions de réanimations chirurgicale et médicale pourraient aussi être mise à jour par modification de l'item évaluation de la sédation « SAS » par « RASS ».

4.3.2. Evolution du niveau de sédation

D'après la répartition des occurrences des scores RASS, 72% des patients étaient dans la « zone d'AMM » de la dexmedetomidine, définie par un RASS entre 0 et -3, sur la base des 5 premiers jours de traitement (cf. Figure 8). Huit pourcents des patients étaient dans une zone d'agitation mais cet état ne perdurait pas au delà du premier jour de traitement et les cliniciens intervenaient rapidement. Sur 8 patients dans la zone de sédation profonde, 6 patients étaient encore imprégnés des sédatifs précédents mais ne recevaient plus, ou à des posologies dégressives pour éviter un syndrome de sevrage, ces sédatifs. Deux patients, quand à eux, recevaient une double sédation.

L'utilisation de la dexmedetomidine était-elle justifiée dans ces cas la ?

Dans le cas des 6 patients, la dexmedetomidine aurait sans doute pu être introduite un peu plus tard ou alors sa posologie aurait pu être diminuée au maximum c'est-à-dire 0,2 µg/kg/h mais le relai par dexmedetomidine semblait justifié puisque ces patients atteignaient

finalement une sédation légère à modérée. Dans le cas des 2 autres patients, la dexmedetomidine ne semblait pas indiquée ou tout du moins aurait pu être arrêtée plus tôt.

4.3.3. *Durée de traitement*

La durée moyenne de traitement était de 3,0 jours avec un maximum de 14,1 jours compatible avec les données disponibles de l'AMM de 14 jours³⁵ (cf. Tableau IX). Le coût moyen journalier de traitement de 166€ était inférieur aux données des études médico-économiques (310\$ soit environ 290€)^{52,53} mais les conditions d'achat du médicament et le laboratoire distributeur n'étaient pas comparables (France *versus* Etats-Unis).

4.3.4. *Posologies de traitement*

Les posologies initiales variaient significativement entre les services ($p < 0,001$) (cf. Tableau X). Les services de réanimations médicale, neurochirurgicale et chirurgicale cardiaque prescrivait à des doses initiales plus faibles que la réanimation chirurgicale. Une hypothèse avancée à cela pouvait être l'appréhension par les prescripteurs d'effets indésirables cardio-vasculaires à des posologies plus élevées de dexmedetomidine. Pourtant, initier la dexmedetomidine à une posologie faible ne semble pas approprié du fait de l'effet dose-dépendant de la molécule (hypotension et bradycardie à faible posologie)^{38,40}. L'espace interquartile n'a pas été calculé pour les services de réanimation neurochirurgicale et chirurgicales cardiaques du fait de la petite taille de l'échantillon. Les posologies moyennes de traitements variaient également entre les services ($p < 0,001$). La réanimation médicale prescrivait à des posologies plus faibles que les autres réanimations, notamment cardiaque. Cela pouvait se traduire par des patients plus facilement sédatisés, nécessitant moins de doses pour le même effet sédatif (à confirmer par l'évaluation RASS), des patients avec une sédation concomitante plus fréquente ou *a contrario* des patients de réanimation cardiaque plus agités du fait de leur pathologie et nécessitant de plus fortes posologies de dexmedetomidine.

4.3.5. Evaluation de la douleur

L'autoévaluation de la douleur était possible chez 71% des patients. Pourtant, dans 27% des cas, l'évaluation de la douleur était faite par le BPS (cf. Figure 9). L'échelle BPS est destinée aux patients inconscients ou incapables de communiquer. Les recommandations nationales préconisent l'autoévaluation de la douleur comme méthode la plus fiable et validée lorsqu'elle est possible.

L'effet analgésique propre de la dexmedetomidine, retrouvé dans la littérature^{36,41}, n'a pas été évalué dans cette étude (absence de groupe contrôle).

4.3.6. Arrêts prématurés de traitement

La dexmedetomidine a été arrêtée prématurément dans 25% des cas (cf. Figure 11). Les principales raisons de ces arrêts étaient les effets indésirables cardio-vasculaires (cf. 4.5. *Effets indésirables*), prévisibles et intrinsèques à la molécule et les états d'agitation excessive non contrôlés par le traitement (cf. 4.7. *Agitation*).

4.4. Conformité par rapport à l'AMM

A l'initiation du traitement, la réanimation chirurgicale prescrivait à une posologie moyenne de 0,7 µg/kg/h, conforme à l'AMM (cf. Tableau X)³⁵. Les autres services prescrivait à des posologies initiales plus faibles que l'AMM ($p < 0,001$). Cependant, il est précisé dans l'AMM qu'une perfusion à dose initiale plus faible pourra être envisagée pour des patients fragiles, la notion de fragilité n'étant pas définie. Les posologies minimales et maximales étaient comprises dans l'AMM (0,2 à 1,4 µg/kg/h) et aucune dose de charge ou bolus n'ont été administrés. L'état d'agitation transitoire (cf. Figure 8 et Figure 11) était contrôlé, si nécessaire, par un sédatif alternatif mais la dose maximale préconisée de dexmedetomidine de 1,4 µg/kg/h n'était pas toujours atteinte. La dexmedetomidine pouvait être indiquée en première ou seconde intention. Elle était majoritairement prescrite en seconde intention (80% des indications).

4.5. Effets indésirables

L'incidence des effets indésirables cardio-vasculaires était élevée avec 23% des patients (cf. Figure 12). Ces résultats étaient cohérents avec la littérature^{35,44,45}. De part son mécanisme d'action, la dexmedetomidine est responsable d'effets indésirables cardio-vasculaires dose-dépendants. A de faibles posologies, les effets centraux sont dominants entraînant bradycardie et hypotension. A de fortes posologies, les effets périphériques vasoconstricteurs prédominent avec hypertension et amplification de l'effet bradycardisant. Une bradycardie a été constatée chez 12 patients sur 19 (63%) avec une posologie moyenne de 0,7 µg/kg/h pour l'effet bradycardisant seul. Une hypotension a été constatée chez 7 patients sur 19 (37%). La posologie moyenne chez ces patients était de 0,44 à 0,47 µg/kg/h, posologie relativement faible par rapport à l'AMM³⁵. Aucune hypertension n'a été constatée mais elle était, le plus souvent, associée dans la littérature à des doses de charge non réalisée ici. Ces effets indésirables cardio-vasculaires, prévisibles, sont à appréhender et une surveillance cardio-vasculaire est nécessaire (et réalisée de façon continue en toutes circonstances en réanimation). Aucune conséquence clinique sur les patients n'a été rapportée. Ces EI ont mené à l'arrêt de la dexmedetomidine dans 26% des cas.

L'hypertension artérielle comme comorbidité était corrélée positivement à l'apparition des effets indésirables cardio-vasculaires ($p=0,016$). L'AMM ne contre-indique pas la dexmedetomidine aux patients hypertendus. La surveillance cardio-vasculaire est néanmoins toujours préconisée. Les autres comorbidités n'ont pas été testées statistiquement du fait de l'absence de pertinence clinique.

4.6. Extubation

Le taux d'extubation réussie était de 84%. La posologie moyenne d'extubation était de 0,65 µg/kg/h, proche de la posologie moyenne de traitement de 0,61 µg/kg/h ($p>0,05$).

Les conditions d'extubation du traitement variaient en fonction des services prescripteurs (cf. Figure 10). La réanimation médicale extubait à des posologies plus faibles que la réanimation chirurgicale (0,3 µg/kg/h *Vs* 0,8µg/kg/h, $p<0,05$). La réanimation chirurgicale semblait plus encline à extuber le patient sous dexmedetomidine, lorsque la situation clinique le permettait,

à la posologie optimale puis à arrêter la sédation une fois le patient extubé. La réanimation médicale semblait préférer diminuer la posologie de dexmedetomidine sur plusieurs heures puis arrêter la sédation juste avant d'extuber le patient. Ceci pouvait s'expliquer par une pratique de prescription différente avec une volonté des prescripteurs à sevrer la dexmedetomidine avant extubation du patient. La perfusion de dexmedetomidine peut être continuée pendant l'extubation puisqu'elle n'a montré aucun effet déprimeur respiratoire^{37,41}. De plus, aucune diminution de posologie n'est préconisée à l'arrêt de la dexmedetomidine, même après administration prolongée jusqu'à 14 jours³⁵.

Le nombre d'auto-extubation était de 9 sur 83 soit un taux de 11%. Il était à comparer au taux d'auto-extubation total sur la période de recueil. Par exemple, pour la réanimation médicale, ce taux était de 4,2% sur 2014 (41 auto-extubations pour 956 patients), dans l'étude il était de 7% (2 pour 28 patients). Ces données peuvent refléter un profil patient plus compliqué et notamment plus agité mais elles sont à interpréter avec prudence du fait de la petite taille de l'échantillon.

4.7. Agitation

Vingt-deux pourcents des patients étaient excessivement agités sous dexmedetomidine et ont nécessité un arrêt de traitement ou une co-sédation (cf. Figure 11). D'un comportement agité peut résulter une diminution de la sécurité du patient avec désadaptation au ventilateur, ablation de matériel, inconfort, agressivité, non-coopération ou encore chute. Les patients chirurgicaux étaient significativement plus agités ($p=0,03$) (cf. Tableau XI). Ceci pourrait s'expliquer par une douleur plus importante en *post*-opératoire engendrant plus d'agitation malgré un protocole de prise en charge de la douleur. Il existait une différence significative dans la répartition des patients par indication de traitement ($p=0,049$) : les patients en réveil progressif avec état d'agitation à l'arrêt des autres sédatifs étaient plus susceptibles, en toute logique, d'être agités sous dexmedetomidine.

L'agitation doit être prise en charge et gérée comme une composante de la sédation. Son évaluation est incluse dans toute échelle d'évaluation de la sédation (RASS 2 à 4). Elle ne doit pourtant pas être confondue avec le *delirium* d'un patient qui doit être évalué à part. L'échelle recommandée d'évaluation du *delirium* est la CAM-ICU qui intègre l'évaluation de

la sédation par le score RASS⁸. La survenue d'un *delirium* est un facteur de mauvais pronostic³. Il faudrait l'évaluer régulièrement pour le détecter et le traiter à l'aide de neuroleptiques afin de réduire les causes multifactorielles d'agitation. Cette pratique est encore très peu répandue en France mais doit être encouragée. Le risque d'un *delirium* « caché » sous une agitation est une décision de sédation profonde aggravant paradoxalement le *delirium*.

4.8. Satisfaction médicale

La satisfaction était évaluée de façon subjective sur questionnement des prescripteurs en ouvert, introduisant un biais de jugement.

La satisfaction médicale était globalement bonne, les prescripteurs de réanimation chirurgicale et médicale étaient plus satisfaits que ceux de réanimation neurochirurgicale et chirurgicale cardiaque mais cela devait être mis en regard du faible nombre de patients traités dans ces 2 derniers services (cf. Tableau XII). En comparaison, si l'on calculait la satisfaction globale des 5 à 7 premiers patients de réanimation chirurgicale ou médicale, la note était inférieure à celle obtenue pour la cohorte de patients. L'hypothèse pouvant être avancée est la « courbe d'apprentissage » de manipulation de la dexmedetomidine, à l'instar des praticiens devant apprendre une nouvelle technique médicale ou chirurgicale.

Quelques cas très positifs et anecdotes d'utilisation de la dexmedetomidine ont été rapportés par les équipes. En réanimation chirurgicale, un patient a, par exemple, eu un sevrage extrêmement rapide de sa ventilation mécanique malgré 1 mois passé en réanimation et une désadaptation au respirateur dans les essais de sevrage respiratoires précédents. Un autre a enlevé lui même son dentier alors que l'équipe n'arrivait pas à le faire. En réanimation médicale, un patient a pu faire du vélo dans son lit alors qu'il était encore intubé et sédaté.

Cette étude non interventionnelle n'a pas permis de recueillir la satisfaction des patients sur leur traitement et d'évaluer leur confort et leur adaptation à l'environnement.

4.9. Coût des traitement

Le coût journalier de traitement était inférieur en réanimation médicale par rapport aux autres services (cf. Tableau IX). Ceci pouvait s'expliquer par des posologies initiales et moyennes plus faibles dans ce service (cf. Tableau X).

4.10. Limites de l'étude

Il s'agissait d'une étude ouverte, non randomisée, sans groupe contrôle, avec un biais de sélection des patients. En effet, tous les patients bénéficiant d'une prescription de dexmedetomidine étaient inclus, sans critères d'exclusion. L'existence d'un groupe contrôle aurait permis d'évaluer la dexmedetomidine par rapport aux sédatifs de référence sur 2 groupes de patients statistiquement identiques (caractéristiques et indications). Ce n'était, cependant pas l'objectif de ce travail.

La dexmedetomidine était majoritairement prescrite en seconde intention, après une sédation profonde et prolongée avec accumulation des sédatifs. Ceci constituait un biais potentiel dans la conduite du traitement avec influence sur le taux d'extubation réussie, le taux d'arrêt prématuré ou encore le taux d'agitation des patients.

Bien qu'il existe une aide à la prescription et à l'administration de dexmedetomidine en réanimation chirurgicale, celui-ci ne précise pas la place de la molécule dans la stratégie thérapeutique. Alors que certains centres hospitaliers tels que les CHU de Clermont Ferrand et Grenoble ont décidé, par protocolisation, d'instaurer la dexmedetomidine en première intention chez tous les patients hors contre-indication (traumatisme crânien et DRA), ce n'était pas le cas au CHU de Rouen. De ce fait, il est possible que les patients ayant reçu de la dexmedetomidine étaient soit des cas « simples » de *post*-opératoire sans complications en première intention, soit des cas à l'inverse « compliqués » en relai de sédation longue et profonde après échec d'un premier sevrage respiratoire et impasse thérapeutique menant à essayer la dexmedetomidine.

De plus, la période de recueil a commencé aux premières prescriptions de dexmedetomidine sur l'établissement. Les premiers patients de chaque réanimation ont pu refléter

un apprentissage des équipes médicales et soignantes sur la titration d'un nouveau sédatif avec mécanisme d'action innovant dans un contexte de changement de pratique.

Une autre limite d'une étude observationnelle est l'absence de groupe contrôle. La dimension monocentrique de cette étude, avec une taille d'échantillon relativement faible, ne permet pas la généralisation de ces résultats mais traduit une utilisation interne à notre hôpital.

V – CONCLUSION

Plus qu'une molécule supplémentaire dans un arsenal thérapeutique existant, la dexmedetomidine permet une nouvelle approche de la sédation-analgésie en réanimation. Cette étude descriptive, après un an de recueil de prescription, reflète la complexité et l'hétérogénéité des patients sous ventilation mécanique des services de réanimations du CHU de Rouen. Elle a permis d'évaluer l'efficacité de la dexmedetomidine dans le maintien d'un niveau de sédation cible et l'adaptation des équipes de réanimations à ce nouveau traitement. L'extubation sous dexmedetomidine était possible et aucun syndrome de sevrage n'a été rapporté quand à l'arrêt du sédatif. L'incidence des effets indésirables cardio-vasculaires était élevée mais ces effets, dus au mécanisme d'action de la molécule, sont prévisibles et aucune conséquence clinique n'a été rapportée. Le taux d'agitation des patients sous dexmedetomidine était important et nécessitait dans certains cas l'arrêt du traitement mais il était associé au profil patient et à l'indication de traitement. La satisfaction médicale était bonne concernant la capacité du patient à communiquer sa douleur, à coopérer aux soins et la qualité de son réveil.

Même si ce n'était pas son objectif initial, cette étude a permis de faire un état des lieux des pratiques de sédation-analgésie. Il en ressort une bonne tolérance générale des patients, conformément aux descriptions de la littérature et à l'AMM. Ce travail est l'occasion de mettre à jour ou de formaliser la sédation par dexmedetomidine et de rappeler aux équipes la nécessité d'évaluer la sédation par une échelle validée afin d'ajuster la posologie. Il peut être aussi un argument en faveur d'une évaluation régulière du *delirium*.

Le coût de traitement élevé de la dexmedetomidine par rapport au midazolam ou propofol doit être mis en regard des durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, des effets indésirables et des complications liées à la sédation au travers d'une étude française randomisée et contrôlée.

ANNEXES

Annexe 1 : Avis du CERNI

Etat d'avancement des dossiers du CERNI 2013 (au 18 mars 2014)

dossier	dossier	Réponse président	envoyé	rapport	Réponse CERNI	CPP
1	GOURCEROL		IM, EV 4/01	IM 14/1 EV 4/2	5/2	
2	MURAINÉ		JJT, LF 10/1	JJT 5/2 LF 12/1	12/2	
3	CAUDRON		LF, IM 24/1	LF 31/1 IM 12/2	12/2	
4	VERSPYCK		LF, EV 11/2	LF 11/2 EV 12/2	12/2	
5	MICHELIN		JJT, DP 18/2	JJT 19/2 DP 25/2	3/3	
6	COMPERE		HR, IM 7/3			
7	JOLY P		EV, JJT 11/3	EV, JJT 13/3	13/3	
8	DUREUIL		LF, DP 14/3	LF 31/5 DP 11/6	11/6	
9	COMPERE 2		EV, JJT 20/4	EV 12/5		
10	CORDIER	17/5				Direct CPP
11	BAISSA	17/5				Direct CPP
12	TUECH 1		IM, EV 17/5	IM 24/5 EV 1/6	2/6	
13	TUECH 2		DP, LF 17/5	LF 8/6		
14	TUECH 3	17/5				
15	PICARD	27/5				
16	MICHELIN 2	17/5	JJT, HR 27/5	HR 29/5 JJT 30/8	30/8	Pré-accord CPP
17	PICARD 2	29/5	LF, JJT 12/6	LF 17/6 JJT 13/6	30/8	
18	LENOURRY		JJT, LF 30/5	LF 31/5 JJT 28/8	30/8	
19	QUIBEL		JJT, LF 30/5	LF 31/5 JJT 28/8	30/8	
20	MARIE	8/6	JJT, LF 12/6	JJT 28/8 LF 13/6	30/8	
21	HELENIAK		HR, DP 11/6	HR 23/8 DP 30/8	30/8	
22	DUBOURG		LMJ, EV 12/6	LMJ 25/9 EV 31/8	2/9	
23	ZIEGLER	3/9				CPP contacté 3/9
24	ROUSSEL		LF, JJT 22/9 IM 13/11			CPP contacté 9/9
25	ROUSSEL				4/12	
26	VEBER		IM, HR 3/12	HR 28/1 NON IM 31/1 NON		
27	KIEFFER		DP, EV 4/12	EV 12/12 DP 30/1	31/1	
28	LEROUX		JJT, LF 12/12	LF 12/12 JJT 18/3	18/3	

Annexe 2 : Fiche de recueil

Contact Pharmacie : Audrey LEROUX audrey.leroux@chu-rouen.fr

Fiche recueil DEXDOR® (dexmedetomidine)

① DONNEES PATIENTS

NOM:		Date et heure d'arrivée dans le service:	
Prénom:		Date et heure d'intubation:	
Date de naissance:	/ /		
N° Cpage:			
Service :		Date et heure d'initiation du traitement par DEXDOR:	

Motif de l'hospitalisation :

Comorbidités associées avant hospitalisation :

<input type="checkbox"/> HTA	<input type="checkbox"/> cardiaques, précisez:
<input type="checkbox"/> pneumopathie	<input type="checkbox"/> psychiatrique
<input type="checkbox"/> obésité	<input type="checkbox"/> infections chroniques
<input type="checkbox"/> cancer	<input type="checkbox"/> autres:

Insuffisance Rénale Diabète

Poids à l'initiation du traitement:

Taille :

IMC:

Variation de poids:

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
+6kg										
+5kg										
+4kg										
+3kg										
+2kg										
+1kg										
0										
-1kg										
-2kg										
-3kg										
-4kg										
-5kg										
-6kg										

② SEDATION à TO PAR DEXDOR

score RASS effectué (entourez) : OUI NON

score RASS:

Indication de la sédation:

Indication AMM	
oui:	non

③ POSOLOGIE DEXDOR µg/kg/h

J1 =/...../..... (date)H..... (heure)
 ajustement J.....:/...../.....(date) H.....
 ajustement J.....:/...../.....(date) H.....

Posologie:.....µg/kg/h
 Posologie:.....µg/kg/h
 Posologie:.....µg/kg/h
 Posologie:.....µg/kg/h
 Posologie:.....µg/kg/h
 Posologie:.....µg/kg/h
 Posologie:.....µg/kg/h
 Posologie:.....µg/kg/h

Total µg/24h	
J1	J6
J2	J7
J3	J8
J4	J9
J5	J10
Coût associé (1µg = 0,125€):	

Arrêt du DEXDOR le/...../..... àH.....

④ CONDITION DE LA SEDATION SOUS DEXDOR

• **Switch** de traitement sédatif: Switch avec arrêt strict du midazolam - Propofol : OUI NON
 - **Midazolam-Propofol** (entourez) → **DEXDOR** Switch avec diminution progressive sur plusieurs heures : OUI NON
 Date 1 : Heure 1 : Date et heure de réveil du patient:
 Date 2 : Heure 2 : Date et heure de réveil du patient:
 Indication 1: Indication 2:
 réveil progressif autre (précisez): réveil progressif autre (précisez):
 sevrage respiratoire sevrage respiratoire

- **DEXDOR → Midazolam-Propofol** (entourez)
 Date 1 : Date 2 :
 Indication 1: Indication 2:
 agitation mauvais ressenti de l'équipe agitation mauvais ressenti de l'équipe
 désadaptation respirateur autre (précisez): désadaptation respirateur autre (précisez):
 intolérance, effets 2ndr intolérance, effets 2ndr

• **Extubation médicale réalisée sous DEXDOR**: OUI NON Le/...../..... àH.....
 Si oui, posologie de DEXDOR :µg/kg/h

• **Ablation accidentelle de cathéter** : OUI NON Date 1: Date 2:.....
 Contexte:
 Pose d'un nouveau cathéter :
 REF:

• **Auto-extubation**: OUI NON Date 1: Date 2:.....
 Contexte:
 Pose d'une nouvelle canule :
 REF:

• **Echec d'extubation**: OUI NON Date 1: Date 2:.....
 Contexte/ Actions:

• Utilisation autre matériel en surplus (aiguille, laryngoscope, lame, tubulure, seringue...):
 matériel 1: matériel 4:
 matériel 2 : matériel 5 :
 matériel 3: matériel 6:

⑤ COMPLICATIONS ET MESURES LIEES AU TRAITEMENT PAR DEXDOR

• **Troubles cardio-vasculaires**: OUI NON
 Le patient recevait-il préalablement un traitement bradycardisant ? OUI NON
 Si oui, lequel:

Signes cliniques:	Date:	A quelle posologie de DEXDOR ?	Modification de posologie ou arrêt de DEXDOR? (précisez la posologie)

- Ajout d'un traitement à visée cardio-vasculaire: OUI NON

Nom spécialité 1 : Posologie: Durée:J

Nom spécialité 2 : Posologie: Durée:J

Nom spécialité 3 : Posologie: Durée:J

- Réalisation d' ECG supplémentaire : OUI NON

Date 1: Date 2: Date 3: Date 4:

• **Syndrôme de sevrage:** OUI NON

Signes cliniques:	Date:

• **Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique:** OUI NON

Date:

Ajout d'un traitement : OUI NON

Nom spécialité 1 : Posologie: Durée:J

Nom spécialité 2 : Posologie: Durée:J

Nom spécialité 3 : Posologie: Durée:J

Examens complémentaires:

- Lavage bronchoalvéolaire / PBDP / Brosse / Aspiration trachéale (entourez): OUI NON

Date 1: Date 2: Date 3: Date 4:

- Bronchoscopie: OUI NON

Date 1: Date 2: Date 3: Date 4:

- Radiographie pulmonaire supplémentaire: OUI NON

Date 1: Date 2: Date 3: Date 4:

• **Autre:**

Ajout d'un traitement : OUI NON

Date:.....Nom spécialité 1 : Posologie: Durée:J

Date:.....Nom spécialité 2 : Posologie: Durée:J

Ⓢ EVALUATION DE LA DOULEUR SOUS DEXDOR

Recours aux opiacés durant la sédation par DEXDOR:

Nom opiacé 1 : Nombre total de dose :.....

Nom opiacé 2 : Nombre total de dose:.....

Nom opiacé 3 : Nombre total de dose:.....

Nom opiacé 4 : Nombre total de dose:.....

Nom opiacé 5 : Nombre total de dose:.....

Le patient peut-il évaluer lui-même sa douleur ? OUI NON

Evolution EVS:

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
4										
3										
2										
1										
0										

- 0 douleur absente
- 1 douleur faible
- 2 douleur modérée
- 3 douleur intense
- 4 douleur extrêmement intense

Evolution EVA:

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10
10										
9										
8										
7										
6										
5										
4										
3										
2										
1										

⑦ SATISFACTION EQUIPE MEDICALE ET SOIGNANTE

Equipe soignante:

Aptitude à communiquer la douleur ?	Note:	/10
Aptitude à coopérer ?	Note:	/10
Qualité du réveil ?	Note:	/10
Capacité d'interaction avec le patient, ressenti quotidien, impressions :		

Equipe médicale:

Aptitude à communiquer la douleur ?	Note:	/10
Aptitude à coopérer ?	Note:	/10
Qualité du réveil ?	Note:	/10
Capacité d'interaction avec le patient, ressenti quotidien, impressions :		

⑧ REMARQUES, DONNES SUPPLEMENTAIRES

⑨ DONNEES SEJOUR

Durée du séjour en réanimation:

Durée de la ventilation mécanique:

GHM:

Annexe 3 : Aide à la prescription et à l'administration de dexmedetomidine

Cas d'une dilution à 4 µg/mL de dexmedetomidine.

DEXDOR® dexmedetomidine

Dilution de Dexdor: 1 amp. de 2 ml = 200 mcg dans 48 ml de sérum physio.

soit 4 mcg/ml

Attention : voie veineuse réservée (périph. ou centrale) / jamais de bolus

Principaux effets secondaires: bradycardie, hypotension artérielle

Tableau de correspondance entre débit en ml/h et posologie en fonction du poids pour une concentration de 4 mcg/ml

mcg/kg/h poids	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	1.1	1.2
50	2.5	3.7	5	6.2	7.5	8.7	10	11.2	12.5	13.7	15
55	2.7	4.1	5.5	6.9	8.2	9.6	11	12.4	13.7	15.1	16.5
60	3	4.5	6	7.5	9	10.5	12	13.5	15	16.5	18
65	3.2	4.9	6.5	8.1	9.7	11.4	13	14.6	16.2	17.9	19.5
70	3.5	5.2	7	8.75	10.5	12.2	14	15.7	17.5	19.2	21
75	3.7	5.6	7.5	9.4	11.2	13.1	15	16.9	18.7	20.6	22.5
80	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
85	4.2	6.4	8.5	10.6	12.7	14.9	17	19.1	21.2	23.4	25.5
90	4.5	6.7	9	11.2	13.5	15.7	18	20.2	22.5	24.7	27
95	4.7	7.1	9.5	11.9	14.2	16.6	19	21.4	23.7	26.1	28.5
100	5	7.5	10	12.5	15	17.5	20	22.5	25	27.5	30
110	5.5	8.2	11	13.7	16.5	19.2	22	24.7	27.5	30.2	33
120	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36

Adaptation de la vitesse de perfusion par palier de +/- 0.1 mcg/kg/h pour atteindre l'objectif de sédation prescrit SAS 3/4 (RASS 0/-1)

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Guidet B., Aegerter P. (2009). Indices de gravité et applications en réanimation. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 13, 6-18.
- ² Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. (1993). A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 270, 2957-2963
- ³ Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, *et al.* (2008). Conférence de consensus commune (SFAR-SRLF) en Réanimation. Sédation-analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). *Ann Fr Anesth Reanim*, 27(7-8), 541-51.
- ⁴ XIème conférence de consensus de la Société de Réanimation de Langue Française, 1993.
- ⁵ Kress J., Pohlmann A., O'Connor M., Hall J. (2000). Daily interruption of sedative infusion in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*, 342(20), 1471-7.
- ⁶ Société française d'anesthésie et de réanimation. Sédation, analgésie et curarisation en réanimation. Recommandations pour la pratique clinique. Paris : Elsevier ; 2000.
- ⁷ Mehta S., Burry L., Cook D., Fergusson D., Steinberg M., Granton J. *et al.* (2012). Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA*, 308(19):1985-92.
- ⁸ Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., Ely E.W., Gélinas C., Dasta J.F *et al.* American College of Critical Care Medicine. (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and *delirium* in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 41(1), 263-306.
- ⁹ Ramsay M.A.E., Savege T.M., Simpson B.R.J., Goodwin R. (1974). Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *Br Med J*, 2, 656-9.
- ¹⁰ Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A. *et al.* (2002). The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 1338-44.
- ¹¹ Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Verdier R., Henriette K., Lefrant J.Y. *et al.* (2006) Validation de l'échelle de vigilance-agitation de Richmond traduite en langue française. *Ann Fr Anesth Reanim*, 25: 696-701.
- ¹² De Jonghe B, Cook D, Griffith L, Appere-de-Vecchi C., Guyatt G., Théron V. *et al.* (2003). Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. *Crit Care Med*, 31, 2344-54.
- ¹³ Riker RR, Picard JT, Fraser GL. (1999). Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med*, 27, 1325-9.

-
- ¹⁴ Chanques G., Jaber S., Barbotte E., Violet S., Sebbane M., Perrigault P.F., *et al.* (2006). Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med*, 34(6), 1691-9.
- ¹⁵ Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A., Novel E., Deschaux I. *et al.* (2001) Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*, 29, 2258-63.
- ¹⁶ Ely E.W., Inouye S.K., Bernard G.R., Gordon S., Francis J., May L. *et al.* (2001). Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*, 286(21), 2703-10.
- ¹⁷ Payen J.F., Chanques G., Mantz J., Hercule C., Auriant I., Leguillou J.L. *et al.* (2007) Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*, 106, 687-95.
- ¹⁸ Résumé des caractéristique du produit Diprivan 20mg/ml inj[®], consulté le 15 mars 2015.
- ¹⁹ HAS. Evaluation et recommandations, Avis sur les médicaments : Diprivan 2%[®]. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_399488/fr/diprivan-2, consulté le 15 mars 2015.
- ²⁰ Kam P.C., Cardone D. (2007). Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia*, 62, 690-701.
- ²¹ Résumé des caractéristique du produit Hypnovel 1mg/5ml inj[®], consulté le 15 mars 2015.
- ²² HAS. Evaluation et recommandations, Avis sur les médicaments : Hypnovel 1mg/ml[®]. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_399833/fr/hypnovel-1mg/ml-solution-injectableampoule-de-5-ml-b/1-b/6, consulté le 15 mars 2015.
- ²³ Résumé des caractéristique du produit Kétamine 250mg/5ml PANPHARMA[®], consulté le 15 mars 2015.
- ²⁴ Résumé des caractéristique du produit Catapressan 0,15mg/1ml inj[®], consulté le 15 mars 2015.
- ²⁵ Résumé des caractéristique du produit Morphine chlorhydrate 10mg/1ml AGUETTANT[®]
- ²⁶ Tukenmez B., Memis D., Pamukcu Z. (2008). The addition of haloperidol, propofol, or midazolam to sufentanil for intravenous sedation in the intensive care unit using bispectral index. *J Opioid Manag*, 4(1), 34-40.
- ²⁷ Muller L., Chanques G., Bourgaux C., Louart G., Jaber S., Fabbro-Peray P. *et al.* (2008). Impact of the use of propofol remifentanil goal-directed sedation adapted by nurses on the time to extubation in mechanically ventilated ICU patients: the experience of a French ICU. *Ann Fr Anesth Reanim*, 27(6),481.

-
- ²⁸ Arroliga A., Frutos-Vivar F., Hall J., Esteban A., Apezteguía C., Soto L. *et al.* International Mechanical Ventilation Study Group. (2005). Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest*, 128(2), 496-506.
- ²⁹ Shehabi Y., Bellomo R., Reade M.C., Bailey M., Bass F., Howe B. *et al.* (2012). Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 186(8), 724-31.
- ³⁰ Quenot J.P., Ladoire S., Devoucoux F., Doise J.M., Cailliod R., Cunin N. *et al.* (2007). Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*, 35, 2031-6.
- ³¹ Treggiari M.M., Romand J.A., Yanez N.D., Deem S.A., Goldberg J., Hudson L. *et al.* (2009). Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med*, 37, 2527-34.
- ³² Jones C., Backman C., Capuzzo M., Flaatten H., Rylander C., Griffiths R.D. (2007). Precipitants of *post*-traumatic stress disorder following intensive care: a hypothesis generating study of diversity in care. *Intensive Care Med*, 33, 978-85.
- ³³ Cammarano W.B., Pittet J.F., Weitz S., Schlobohm R.M., Marks J.D. (1998). Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med*, 26, 676-84.
- ³⁴ Bhana N., Goa K.L., McClellan K.J. (2000). Dexmedetomidine. *Drugs*, 59(2):263-70.
- ³⁵ Résumé des caractéristique du produit Dexdor 200µg/2mL[®], consulté le 13 avril 2015.
- ³⁶ Pichot C., Longrois D., Ghignone M., Quintin L. (2012). Dexmedetomidine et clonidine: revue de leurs propriétés pharmacodynamiques en vue d'établir la place des agonistes alpha-2 adrénergiques dans la sédation en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim*, 31(11), 876-96.
- ³⁷ Kamibayashi T., Maze M. (2000). Clinical uses of alpha 2-adrenergic agonists. *Anesthesiology*, 93(5), 1345-1349.
- ³⁸ Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colarco MD. (2000) The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 93(2),382-94.
- ³⁹ Drummond J.C., Dao A.V., Roth D.M., Cheng C.R., Atwater B.I., Minokadeh A. *et al.* (2008). Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology*, 108(2), 225-32.
- ⁴⁰ Shehabi Y., Ruettimann U., Adamson H., Innes R., Ickeringill M. (2004). Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med*, 30(12), 2188-96.
- ⁴¹ Venn R.M., Hell J., Grounds R.M. (2000). Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care*, 4, 302-08.

-
- ⁴² European Medicines Agency. European public assessment reports : Dexdor[®]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 , consulté le 15 mars 2015.
- ⁴³ HAS. Evaluation et recommandations, Avis sur les médicaments : Dexdor[®]. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1361818/fr/dexdor , consulté le 15 mars 2015.
- ⁴⁴ Jakob S., Ruokonen E., Grounds R. M., Sarapohja T., Garrat C., Pocock S. *et al.* (2012). Dexmedetomidine *Vs* midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation, two randomized controlled trials. *JAMA*, 307(11), 1151-60.
- ⁴⁵ Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M., Ceraso D., Wisemandle M.A., Koura M.D. *et al.* (2009). Dexmedetomidine *Vs* midazolam for sédation of critically ill patients. *JAMA*, 301(5) :489-99.
- ⁴⁶ Ruokonen E., Parviainen I., Jakob S.M., Nunes S., Kaukonen M., Shepherd S.T. *et al.* (2009). Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*,35(2), 282-90.
- ⁴⁷ Thoma B.N., Li J., McDaniel C.M., Wordell C.J., Cavarocchi N., Pizzi L.T. (2014). Clinical and economic impact of substituting dexmedetomidine for propofol due to a US drug shortage: examination of coronary artery bypass graft patients at an urban medical centre. *Pharmacoeconomics*, 32(2),149-57.
- ⁴⁸ Xia Z.Q., Chen S.Q., Yao X., Xie C.B., Wen S.H., Liu K.X. (2013). Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res*, 185(2):833-43.
- ⁴⁹ Pandharipande P.P., Pun B.T., Herr D.L., Maze M., Girard T.D., Miller R.R. *et al.* (2007). Effect of sedation with dexmedetomidine *Vs* lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*, 298, 2644-53.
- ⁵⁰ Maldonado J.R., Wysong A., Van Der Starre P.J., Block T., Miller C., Reitz B.A. (2009). Dexmedetomidine and the reduction of *postoperative delirium* after cardiacsurgery. *Psychosomatics*. 50(3), 206-17.
- ⁵¹Woronoff-Lemsi M. C., Limat S., Husson M.C. (2000). Approche pharmaco-économique: évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. Dossier du CNHIM 2000, XXI, 1.
- ⁵² Dasta J.F., Kane-Gill S.L., Pencina M., Shehabi Y., Bokesch P.M., Wisemandle W. *et al.* (2010). A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 38(2), 497-503.
- ⁵³ Lachaine J., Beauchemin C. (2012). Economic evaluation of dexmedetomidine relative to midazolam for sedation in the intensive care unit. *Can J Hosp Pharm*, 65(2),103-10.
- ⁵⁴ Precedex[®] (dexmedetomidine) package insert. Hospira, 2008, consulté le 23 mars 2015.

⁵⁵ Gerlach A.T., Murphy C.V., Dasta J.F. (2009). An updated focused review of dexmedetomidine in adults. *Ann Pharmacother*, 43(12), 2064-74.

⁵⁶ Farag E., Argalious M., Abd-Elsayed A., Ebrahim Z., Doyle D.J. (2012). The use of dexmedetomidine in anesthesia and intensive care: a review. *Curr Pharm Des*, 18(38), 6257-65.

⁵⁷ Mason K.P., Lerman J. (2011). Dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications. *Anesth Analg*, 113(5), 1129-42.

⁵⁸ Schmidt A.P., Valinetti E.A., Bandeira D., Bertacchi M.F., Simões C.M., Auler J.O. Jr. (2007). Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children. *Paediatr Anaesth*, 17(7), 667-74.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



LEROUX Audrey

La dexmedetomidine, une nouvelle approche en sédation-analgésie : étude prospective et observationnelle des patients sous ventilation mécanique au sein des réanimations adultes du CHU de Rouen durant la première année d'utilisation.

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 112p.

RESUME

La sédation-analgésie est essentielle dans la prise en charge des patients ventilés de réanimation. Elle est centrée sur le confort du patient et doit permettre à celui-ci de demeurer calme, de soulager sa douleur et de faciliter la ventilation mécanique. La dexmedetomidine est un sédatif α -2 agoniste sélectif des récepteurs α -2 pré-synaptiques centraux. Elle est indiquée chez des patients ventilés de réanimation nécessitant une sédation légère à modérée et représente une alternative aux traitements classiques que sont le midazolam et le propofol. La sédation légère, de plus en plus recherchée en sédation-analgésie, s'inscrit dans un changement de pratiques et intervient dans une sédation dite « coopérative » du patient.

L'objectif de ce travail est de décrire l'utilisation de la dexmedetomidine chez des patients sous ventilation mécanique au sein des services de réanimations chirurgicale, médicale, chirurgicale cardiaque et neurochirurgicale du CHU de Rouen durant la première année de référencement. Tous les patients recevant de la dexmedetomidine ont été inclus et une fiche de recueil était complétée en prospectif.

Au total, 87 patients ont été inclus et 83 ont été analysés. L'évaluation de la sédation au travers du score RASS était effectuée à l'initiation du traitement par dexmedetomidine chez 49 patients (59%). La définition par le clinicien de l'objectif RASS cible apparaissait dans 50% des prescriptions. Il existait un lien significatif entre le fait de définir un objectif RASS et le fait d'évaluer le RASS ($p=0,006$). L'indication du traitement par dexmedetomidine était le réveil progressif dans 44% des cas (avec et sans antécédent d'agitation, 22% chacun), le sevrage respiratoire dans 39% des cas et le maintien d'une sédation légère pour mieux supporter l'IOT en cas d'œdème laryngé dans 13% des cas. Les posologies initiales et moyennes de traitements variaient significativement entre les services ($p<0,001$). La durée moyenne de traitement était de 3,0 jours et coût moyen journalier de traitement était de 166 €. La dexmedetomidine a été prescrite comme sédatif de seconde intention chez 80% des patients. Sur les 5 premiers jours de traitements, 72% des scores RASS étaient dans la zone thérapeutique (RASS 0 à -3). L'extubation sous dexmedetomidine était possible (21 cas sur 25 essais) et aucun syndrome de sevrage n'a été rapporté quand à l'arrêt du sédatif. Le taux d'auto-extubation était de 11%. Le taux d'agitation des patients sous dexmedetomidine était de 22% et nécessitait dans certains cas l'arrêt du traitement mais il était associé à profil patient chirurgical ($p=0,03$) et à l'indication de traitement lorsqu'il s'agissait d'un réveil progressif avec antécédents d'agitation à l'arrêt des autres sédatifs ($p=0,049$). L'incidence des effets indésirables cardio-vasculaires (bradycardies et hypotensions) était de 23%. Il existait un lien significatif entre l'incidence d'effets indésirables cardio-vasculaires et la comorbidité hypertension artérielle ($p=0,016$). La satisfaction médicale était bonne concernant la capacité du patient à communiquer sa douleur (7,1/10), à coopérer aux soins (6,9/10) et la qualité de son réveil (6,9/10). Il en ressort une bonne tolérance générale des patients, conformément aux descriptions de la littérature et à l'AMM.

MOTS CLES : dexmedetomidine – sédation – réanimation – évaluation de la sédation - RASS

JURY

Président : Pr Rémi Varin, Pharmacien, PU-PH

Membres : Pr Benoît Veber, Médecin, PU-PH

Pr Bertrand Décaudin, Pharmacien, PU-PH

Dr Gaëlle Demeilliers Pfister, Médecin, PH

Dr Marc Laurent, Pharmacien, PH (Directeur de thèse)

DATE DE SOUTENANCE : 27 avril 2015

LEROUX Audrey

La dexmedetomidine, une nouvelle approche en sédation-analgésie : étude prospective et observationnelle des patients sous ventilation mécanique au sein des réanimations adultes du CHU de Rouen durant la première année d'utilisation.

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 112p.

RESUME

La sédation-analgésie est essentielle dans la prise en charge des patients ventilés de réanimation. Elle est centrée sur le confort du patient et doit permettre à celui-ci de demeurer calme, de soulager sa douleur et de faciliter la ventilation mécanique. La dexmedetomidine est un sédatif α -2 agoniste sélectif des récepteurs α -2 pré-synaptiques centraux. Elle est indiquée chez des patients ventilés de réanimation nécessitant une sédation légère à modérée et représente une alternative aux traitements classiques que sont le midazolam et le propofol. La sédation légère, de plus en plus recherchée en sédation-analgésie, s'inscrit dans un changement de pratiques et intervient dans une sédation dite « coopérative » du patient.

L'objectif de ce travail est de décrire l'utilisation de la dexmedetomidine chez des patients sous ventilation mécanique au sein des services de réanimations chirurgicale, médicale, chirurgicale cardiaque et neurochirurgicale du CHU de Rouen durant la première année de référencement. Tous les patients recevant de la dexmedetomidine ont été inclus et une fiche de recueil était complétée en prospectif.

Au total, 87 patients ont été inclus et 83 ont été analysés. L'évaluation de la sédation au travers du score RASS était effectuée à l'initiation du traitement par dexmedetomidine chez 49 patients (59%). La définition par le clinicien de l'objectif RASS cible apparaissait dans 50% des prescriptions. Il existait un lien significatif entre le fait de définir un objectif RASS et le fait d'évaluer le RASS ($p=0,006$). L'indication du traitement par dexmedetomidine était le réveil progressif dans 44% des cas (avec et sans antécédent d'agitation, 22% chacun), le sevrage respiratoire dans 39% des cas et le maintien d'une sédation légère pour mieux supporter l'IOT en cas d'œdème laryngé dans 13% des cas. Les posologies initiales et moyennes de traitements variaient significativement entre les services ($p<0,001$). La durée moyenne de traitement était de 3,0 jours et coût moyen journalier de traitement était de 166 €. La dexmedetomidine a été prescrite comme sédatif de seconde intention chez 80% des patients. Sur les 5 premiers jours de traitements, 72% des scores RASS étaient dans la zone thérapeutique (RASS 0 à -3). L'extubation sous dexmedetomidine était possible (21 cas sur 25 essais) et aucun syndrome de sevrage n'a été rapporté quand à l'arrêt du sédatif. Le taux d'auto-extubation était de 11%. Le taux d'agitation des patients sous dexmedetomidine était de 22% et nécessitait dans certains cas l'arrêt du traitement mais il était associé à profil patient chirurgical ($p=0,03$) et à l'indication de traitement lorsqu'il s'agissait d'un réveil progressif avec antécédents d'agitation à l'arrêt des autres sédatifs ($p=0,049$). L'incidence des effets indésirables cardio-vasculaires (bradycardies et hypotensions) était de 23%. Il existait un lien significatif entre l'incidence d'effets indésirables cardio-vasculaires et la comorbidité hypertension artérielle ($p=0,016$). La satisfaction médicale était bonne concernant la capacité du patient à communiquer sa douleur (7,1/10), à coopérer aux soins (6,9/10) et la qualité de son réveil (6,9/10). Il en ressort une bonne tolérance générale des patients, conformément aux descriptions de la littérature et à l'AMM.

MOTS CLES : dexmedetomidine – sédation – réanimation – évaluation de la sédation - RASS

JURY

Président : Pr Rémi Varin, Pharmacien, PU-PH

Membres : Pr Benoît Veber, Médecin, PU-PH

Pr Bertrand Décaudin, Pharmacien, PU-PH

Dr Gaëlle Demeilliers Pfister, Médecin, PH

Dr Marc Laurent, Pharmacien, PH (Directeur de thèse)

DATE DE SOUTENANCE : 27 avril 2015