



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

DEXMÉDÉTOMIDINE (PRECEDEX^{MD}) Pour la sédation consciente chez l'adulte lors d'anesthésies locales et régionales

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Évaluation sommaire

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



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 16 juin 2011

AVIS

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

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dexmédétomidine (Precedex^{MD})

pour la sédation consciente chez l'adulte lors d'anesthésies locales et régionales

– Résumé –

La dexmédétomidine est un agoniste relativement sélectif des récepteurs α_2 -adrénergiques, ayant des propriétés sédatives. La dexmédétomidine a été commercialisée au début de 2010 au Canada pour plusieurs indications. Ce document évalue la place de la dexmédétomidine en perfusion pour la sédation consciente chez l'adulte pour une sédation de patients non intubés, avant et/ou pendant une intervention chirurgicale ou d'autres types d'interventions lors d'anesthésies locales ou régionales avec sédation, avec blocage nerveux et/ou infiltration locale adéquats.

Recommandation : En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTM ne recommande pas l'utilisation courante de la dexmédétomidine pour l'anesthésie locale ou régionale avec sédation (y compris les anesthésies de type MAC). Des études supplémentaires comparant la dexmédétomidine avec les traitements utilisés fréquemment seront nécessaires pour préciser la place de cet agent. La dexmédétomidine pourrait être utilisée lorsque les agents pharmacologiques habituels ne peuvent être employés en raison de contre-indications, d'allergies ou d'effets indésirables.

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

2.1 Indications - agences réglementaires

Santé Canada : Une des indications approuvées par Santé Canada pour la dexmédétomidine est la sédation consciente, plus précisément : la perfusion intraveineuse continue est indiquée pour la sédation de patients non intubés, avant et/ou pendant une intervention chirurgicale ou d'autres types d'interventions nécessitant une anesthésie locale avec sédation (MAC, de l'anglais *Monitored Anesthesia Care*), avec blocage nerveux et/ou infiltration locale adéquats.

SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Les médicaments les plus utilisés pour l'anesthésie locale avec sédation (MAC) sont les benzodiazépines (midazolam), les agents opiacés (fentanyl, remifentanyl) et le propofol¹. Par contre, l'utilisation séparée ou combinée de ces agents peut causer des dépressions respiratoires, ce qui peut limiter leur utilisation²⁻⁴. Une anesthésie locale avec sédation (MAC) requiert un soulagement de l'anxiété, de la douleur et de l'amnésie tout en assurant le confort pendant la chirurgie ou la procédure. Ce type d'anesthésie permet au patient de répondre aux stimuli et de respirer sans assistance⁵. La dexmédétomidine possède plusieurs propriétés qui rendent la molécule intéressante pour les anesthésies locales avec sédation : l'anxiolyse, l'analgésie, la sédation de manière à garder le patient facilement éveillable et coopératif lorsqu'il est stimulé. De plus, les dépressions respiratoires liées à la dexmédétomidine

sont peu nombreuses, même quand celle-ci est administrée à des doses élevées^{6,7}.

Posologie : La posologie recommandée pour la perfusion initiale est de 1 mcg/kg administré en 10 minutes. Pour les patients âgés de plus de 65 ans ou ceux soumis à des interventions moins invasives, comme une intervention ophtalmologique, une perfusion de charge de 0,5 mcg/kg pourrait être appropriée. Par la suite, on commence la perfusion d'entretien à un débit de 0,6 mcg/kg/h, qu'on ajustera afin d'obtenir l'effet clinique souhaité grâce à des doses variant entre 0,2 et 1 mcg/kg/h. On doit ajuster la vitesse de la perfusion d'entretien de façon à atteindre le degré de sédation ciblé⁸.

SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

♦ La recherche de littérature a permis de découvrir plusieurs études cliniques (cf. tableau en annexe), y compris des études portant sur l'anesthésie locale avec sédation (MAC), mais également les études où la dexmédétomidine en perfusion est utilisée avec une anesthésie locale et/ou régionale. Les premières études présentées utilisent l'anesthésie locale avec sédation (MAC).

À moins d'indications contraires, les doses de bolus de dexmédétomidine dans les études étaient de 1 mcg/kg sur une période d'administration de 10 minutes.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dexmédétomidine (Precedex^{MD})

pour la sédation consciente chez l'adulte lors d'anesthésies locales et régionales

Études cliniques

Candiotti et coll.¹ :

Il s'agit d'une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, dans laquelle la dexmédétomidine a été comparée au placebo chez des sujets nécessitant une anesthésie de type MAC. Les sujets inclus dans l'étude ont subi diverses interventions ou chirurgies (orthopédie, ophtalmologie, plastie, endoprothèses vasculaires, biopsie du sein, fistules artérioveineuses et résections de lésions) d'une durée d'au moins trente minutes et ont reçu un bloc anesthésique local.

Les 326 sujets ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2:2:1 dans les groupes de dexmédétomidine à 1 mcg/kg, à 0,5 mcg/kg ou placebo en bolus. Par la suite, les sujets recevaient une perfusion titrée pour l'obtention d'un score d'un maximum de 4 sur l'échelle OAA/S (*Observer/s Assessment of Alertness/Sedation Scale*). Les sujets recevaient au besoin du midazolam, 0,5 mg, pour l'obtention ou le maintien d'un score OAA/S inférieur à 4. De plus, les sujets recevaient au besoin du fentanyl pour la douleur. Dans les groupes dexmédétomidine, un nombre inférieur de sujets ont reçu du midazolam ou du fentanyl par rapport au groupe placebo, et la quantité moyenne nécessaire de midazolam et de fentanyl a été moindre dans les groupes dexmédétomidine.

Les anesthésistes n'ont pas vu de différence entre les groupes sur le plan de la stabilité hémodynamique et respiratoire et de la coopération du sujet. Ils ont par contre constaté une différence en faveur de la dexmédétomidine quant à la facilité du maintien de la sédation. Les sujets sous dexmédétomidine se sont montrés plus satisfaits que les autres.

Du point de vue de la sécurité, les sujets sous dexmédétomidine ont connu des baisses de tension artérielle et de rythme cardiaque (légères à moyennes) plus importantes que celles qu'ont expérimentées les sujets sous placebo. Les dépressions respiratoires étaient inférieures dans le groupe dexmédétomidine par rapport au groupe placebo, probablement en raison de la quantité moindre de fentanyl et de midazolam reçue. Dans cette étude, la dexmédétomidine a été comparée au placebo afin de répondre à des exigences imposées par des agences réglementaires. Il aurait été beaucoup plus intéressant, du point de vue clinique, de comparer la dexmédétomidine à des agents pharmacologiques fréquemment utilisés lors d'anesthésies de type MAC.

Huncke et coll.⁹ :

Il s'agit de données provenant de l'étude de Candiotti¹, portant seulement sur les sujets ayant eu une procédure vasculaire. Les résultats de l'étude sont les mêmes : un nombre inférieur de sujets ayant reçu de la dexmédétomidine ont utilisé du midazolam, et les doses nécessaires étaient plus faibles.

Arain et coll.¹⁰ :

Cette étude à répartition aléatoire et prospective comptait 40 sujets qui devaient subir une chirurgie électorale nécessitant une anesthésie régionale et de type MAC. Les observateurs et les sujets étaient à l'insu, mais pas les autres intervenants. Les sujets recevaient soit de la dexmédétomidine en bolus, suivie d'une perfusion, ou du propofol en perfusion. La sédation était titrée pour un BIS (*bispectral index score*) entre 70 et 80 ou un score OAA/S < 3.

La dexmédétomidine a procuré une sédation dont le début d'action était plus lent (25 minutes *versus* 10 minutes pour le propofol) et d'une durée plus longue par rapport au propofol. Les sujets sous dexmédétomidine ont obtenu des scores de douleur plus faibles et ont nécessité moins de morphine à la salle de réveil. La satisfaction des patients a été identique dans les deux groupes, de même que le laps de temps précédant la libération de la salle de réveil et la facilité d'éveil du patient après la chirurgie.

On n'a décelé aucune différence pour les paramètres respiratoires et les pouls des patients entre les deux groupes. Par contre, la tension artérielle moyenne était plus basse pendant la perfusion de propofol. À la salle de réveil, cette même tension artérielle moyenne était plus faible dans le groupe dexmédétomidine.

Goksu et coll.¹¹ :

Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire, à double insu, dans laquelle les 62 patients ont subi une chirurgie endoscopique fonctionnelle des sinus avec anesthésie locale et de type MAC. Ils ont reçu soit de la dexmédétomidine ou un placebo en bolus puis en perfusion. L'objectif principal de l'étude consistait en l'évaluation des paramètres hémodynamiques. Le pouls et la tension artérielle moyenne ont diminué de manière significative pendant la perfusion dans le groupe dexmédétomidine par rapport au groupe

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dexmédétomidine (Precedex^{MD})

pour la sédation consciente chez l'adulte lors d'anesthésies locales et régionales

placebo. De plus, deux patients du premier groupe ont connu des épisodes de bradycardie (40 battements/min) ayant nécessité un traitement. Aucune différence dans les paramètres respiratoires n'a été décelée entre les deux groupes de traitement. Les sujets du groupe dexmédétomidine ont bénéficié d'une meilleure sédation et les douleurs étaient moindres. Il est à noter que l'objectif primaire d'évaluation des paramètres hémodynamiques ne nous permet pas de tirer de grandes conclusions relatives à la sédation des patients.

Alhashemi¹² :

Dans cette étude à répartition aléatoire, à double insu, les 44 sujets ont reçu soit de la dexmédétomidine en bolus et perfusion, soit du midazolam en bolus et en dose au besoin pour une chirurgie de la cataracte sous anesthésie de type MAC. La dose des médicaments était ajustée pour obtenir un score de Ramsay de 3. Dans cette étude, le degré de satisfaction des sujets, portant sur la sédation et l'anesthésie, était identique dans les deux groupes. Les chirurgiens ont également témoigné d'une satisfaction comparable de la sédation dans les deux groupes de traitement.

La tension artérielle moyenne et le pouls étaient inférieurs dans le groupe dexmédétomidine par rapport au midazolam. Le laps de temps précédant la libération de la salle de réveil a été plus long dans le groupe dexmédétomidine.

Abdalla et coll¹³ :

Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire, à double insu, dans laquelle les 40 sujets ont reçu de la dexmédétomidine à 0,5 mcg/kg/heure en bolus, suivie d'une perfusion à 0,2 mcg/kg/heure pendant 50 minutes ou un placebo pendant une chirurgie ophtalmique sous anesthésie locale. L'index BIS a démontré que le groupe dexmedetomidine a obtenu une meilleure sédation. Des baisses légères de tensions artérielles systoliques et du pouls ont été enregistrées pendant la perfusion dans le groupe dexmédétomidine. De même, la pression intra-oculaire était plus basse dans ce groupe, tout en restant dans l'intervalle physiologique normal.

Erdurmus et coll¹⁴ :

Cette étude à répartition aléatoire, à double insu comptait 44 sujets ayant subi une chirurgie élective pour les cataractes sous anesthésie locale. La moitié

des sujets a reçu de la dexmédétomidine en bolus puis une perfusion titrée pour obtenir un score de Ramsay de 3. Les autres sujets ont reçu un placebo.

La satisfaction des patients et des chirurgiens a été meilleure dans le groupe dexmédétomidine. La perception de la douleur a été moindre dans le groupe dexmédétomidine par rapport au groupe placebo. Sur le plan de la sécurité, les signes vitaux, la tension artérielle, le pouls et la saturation en oxygène n'ont pas différé de manière significative entre les deux groupes de traitement.

Apan et coll.¹⁵ :

Dans cette étude à répartition aléatoire, à double insu, les 90 patients ont subi une chirurgie élective pour des cataractes sous anesthésie régionale. La dexmédétomidine a été utilisée en perfusion sans bolus. Deux autres groupes de traitement faisaient aussi l'objet de la comparaison, soit le groupe midazolam et salin en perfusion. Toutes les perfusions étaient titrées pour un BIS de 85. Les patients pouvaient recevoir du fentanyl en cas de douleur pendant la chirurgie, et les patients du groupe placebo pouvaient recevoir du midazolam si leur sédation était insuffisante. Du point de vue hémodynamique, aucun changement dans la tension artérielle moyenne et les paramètres respiratoires n'a été décelé entre les trois groupes. Les sujets du groupe dexmédétomidine ont eu des pouls inférieurs (entre 10-15 battements/minutes de moins) vers la fin de la chirurgie et au début de la période en salle de réveil. Ces patients n'ont nécessité aucun traitement pour la bradycardie. La sédation entre les trois groupes de traitement a été comparable pendant la chirurgie et à la salle de réveil. Par contre, les patients du groupe dexmédétomidine ont ressenti moins de douleurs à la salle de réveil.

Muttu et coll¹⁶ :

Dans cette étude à répartition aléatoire, 40 patients ont reçu de la dexmédétomidine ou du midazolam en bolus administrés en vingt minutes, suivis d'une perfusion titrée pour un score de Ramsay de 2. Les patients subissaient une chirurgie de la cataracte avec une anesthésie locale. Les scores de douleur des patients et la satisfaction des chirurgiens étaient semblables entre les deux groupes de traitement. Le pouls a diminué de manière plus importante dans le groupe dexmédétomidine. Il est important de noter que cette

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dexmédétomidine (Precedex^{MD})

pour la sédation consciente chez l'adulte lors d'anesthésies locales et régionales

étude a été publiée sous forme de lettre à l'éditeur, ce qui ne nous permet pas d'avoir beaucoup de détails sur la méthodologie et les résultats de l'étude. Il est donc difficile d'évaluer la qualité de ses résultats.

Demiraran et coll.¹⁷ :

Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire et prospective dans laquelle les 50 sujets devaient avoir une endoscopie oesophageogastroduodénale. La moitié des patients a reçu de la dexmédétomidine en bolus, suivie d'une perfusion de 0,2 mcg/kg/heure et l'autre moitié du midazolam avant l'intervention. Aucune différence de degré de sédation avant la procédure, de réflexes pharyngés et nauséux, et de degré d'inconfort pendant la procédure n'a été détectée entre les deux groupes. De même, il n'y a pas eu de différence entre le taux de satisfaction et le score d'anxiété dans les deux groupes. L'endoscopiste n'a pas non plus noté de différence significative entre le degré de difficulté technique, les réflexes nauséux et l'inconfort entre les deux groupes de traitement. Par contre, sa satisfaction a été plus grande avec le groupe dexmédétomidine, puisqu'il a noté moins de manifestations du réflexe pharyngé. Il faut cependant spécifier que ces deux derniers résultats sont les seuls à être significatifs dans cette étude et que l'endoscopiste qui les a évalués n'était pas à l'aveugle dans cette étude, ce qui a pu introduire un biais.

Le temps de récupération a été semblable dans les deux groupes de traitement, ainsi que les effets indésirables et les paramètres hémodynamiques.

Sidorowick et coll.¹⁸ :

Dans cette étude à répartition aléatoire, les sujets subissaient une endartériectomie de la carotide sous anesthésie régionale. Ils recevaient en outre de la dexmédétomidine (en bolus puis une perfusion à 0,2 mcg/kg/heure sans ajustement) ou un placebo de salin en bolus et perfusion.

Les sujets du groupe dexmédétomidine ont présenté une meilleure sédation (indice BIS) et un plus faible nombre de patients de ce groupe ont nécessité du fentanyl pendant la chirurgie. En ce qui a trait aux paramètres hémodynamiques, les patients du groupe placebo ont vu une augmentation de leur tension artérielle moyenne et de leur pouls par rapport aux valeurs de base. Le contraire, soit une diminution de ces valeurs, s'est produit dans le groupe

dexmédétomidine. En outre, un plus faible nombre de patients du groupe dexmédétomidine ont nécessité des traitements médicamenteux pour l'ajustement de ces paramètres. Les auteurs ont donc conclu que la dexmédétomidine à faible dose permettait d'obtenir une bonne stabilité hémodynamique chez ces sujets.

Bekker et coll.¹⁹ :

Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire, à double insu, où les sujets subissaient une endartériectomie unilatérale de la carotide sous anesthésie régionale. Ils recevaient soit de la dexmédétomidine à 0,5 mcg/kg en bolus, administrée en 15 min, puis une perfusion à ajuster pour un OAA/S de 4, soit un placebo en bolus et perfusion à ajuster pour remplir le même critère. Les sujets des deux groupes pouvaient recevoir au besoin du fentanyl, du midazolam ou du propofol. Les sujets du groupe dexmédétomidine ont réussi à obtenir de manière plus constante les scores OAA/S visés. Un plus grand nombre de patients du groupe témoin ont eu besoin de fentanyl et de midazolam. Quant à la satisfaction des patients et des chirurgiens portant sur l'évaluation de la douleur et de l'anxiété, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes. Un plus grand nombre de patients du groupe placebo ont eu besoin de traitements hypotenseurs pendant la chirurgie et un plus grand nombre de patients du groupe dexmédétomidine ont eu des épisodes hypotenseurs à la salle de réveil. L'installation d'un shunt intra-artériel a été plus fréquente dans le groupe dexmédétomidine, ce qui semblait préoccuper les auteurs. Ceux-ci ont donc réalisé une seconde étude, une série de cas, qui a permis de constater que l'installation de shunts intra-artériels à des sujets sous dexmédétomidine n'était pas plus fréquente que lors d'autres traitements²⁰. De plus, dans les autres études à répartition aléatoire, le nombre de shunts intra-artériels nécessaires en présence de dexmédétomidine ne s'est pas avéré problématique^{18,21}.

McCutcheon et coll.²¹ :

C'est une étude à répartition aléatoire, à double insu, dans laquelle 56 patients ont subi une endartériectomie de la carotide sous anesthésie régionale. Ces patients ont reçu soit de la dexmédétomidine à 0,5 mcg/kg en bolus, suivie d'une perfusion titrée pour un score sur l'échelle de sédation de Ramsay de 2 à 4, soit du fentanyl avec du midazolam en bolus, suivis d'une

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dexmédétomidine (Precedex^{MD})

pour la sédation consciente chez l'adulte lors d'anesthésies locales et régionales

perfusion de salin. Les patients du groupe standard pouvaient recevoir au besoin du midazolam et du fentanyl. Les auteurs voulaient vérifier principalement le pourcentage de sujets requérant une intervention hémodynamique pendant la chirurgie. Aucune différence significative n'a été notée pendant l'étude. Par contre, les patients du groupe dexmédétomidine ont semblé requérir un plus grand nombre d'interventions pour hypotension, et ceux du groupe placebo, un plus grand nombre d'interventions pour tachycardie et hypertension. À la salle de réveil, un nombre plus élevé de patients du groupe dexmédétomidine ont nécessité des interventions hémodynamiques. Il n'y a eu aucune différence dans les paramètres respiratoires. La sédation s'est avérée adéquate et sans différence significative dans les deux groupes. Les patients du groupe dexmédétomidine ont nécessité moins de morphine à la salle de réveil comparativement au groupe standard. Cette étude n'a révélé aucune différence entre les deux groupes quant à la durée du séjour des patients dans la salle de réveil et quant à la satisfaction des patients. Finalement, trois shunts intra-artériels ont dû être installés, un dans le groupe dexmédétomidine et deux dans le groupe placebo.

Rapports de cas / série de cas

Trois revues de dossiers et quelques rapports de cas ont été retrouvés dans la littérature médicale²³⁻²⁹. Vu le nombre élevé d'études à répartition aléatoire, les séries et rapports de cas n'ont pas été inclus dans l'analyse.

Revue systématique

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

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

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

SECTION 8. SOMMAIRE DES DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

Coûts d'utilisation

Médicaments	Coût (\$) ^{1,2}
Dexmédétomidine chlorhydrate inj. 100 mcg/ml (2 ml) PRECEDEX ^{MD} (Hospira)	64,10 \$/ fiole 64,10 \$/ chirurgie ³
Propofol inj. 10 mg/ml (20 ml)	1,75 \$/ fiole 3,50 \$/ chirurgie ⁴
Midazolam inj. 1 mg/ml (2 ml)	0,91 \$/fiole 0,91 \$/chirurgie ⁵
Fentanyl inj. 50 mcg/ml (10 ml) et midazolam 5 mg/ml (1 ml)	1,40 \$/fiole 2,22 \$/fiole 3,62 \$/chirurgie ⁶

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

2 : Coût pour un patient de 70 kg

3 : Bolus de mcg/kg et perfusion de 0,7 mcg/kg/heure x 105 minutes¹

4 : Basé sur une perfusion à 38 mcg/kg/min de 90 minutes¹⁰

5 : Basé sur une dose moyenne de 1,8 mg¹⁵

6 : Basé sur dose fentanyl 200 mcg et midazolam 5 mg²¹

Impact budgétaire

Au moment d'écrire ce document, les CHU n'étaient pas en mesure d'évaluer le nombre de patients pouvant potentiellement recevoir la dexmédétomidine en perfusion pour la sédation consciente chez l'adulte pour une sédation de patients non intubés, avant et/ou pendant une intervention chirurgicale ou d'autres types d'interventions lors d'anesthésies locales ou régionales avec sédation, avec blocage nerveux et/ou infiltration locale adéquats.

Données pharmacoéconomiques

La recherche de littérature n'a pas permis d'identifier des données pharmacoéconomiques évaluant la place de la dexmédétomidine pour la sédation consciente.

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a rendu une décision sur l'utilisation de la dexmédétomidine pour la sédation en lien avec une intervention chirurgicale et pour la sédation aux soins intensifs au mois d'octobre 2011. Selon l'information disponible sur le site de l'INESSS, aucune évaluation n'est prévue pour l'indication de

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dexmédétomidine (Precedex^{MD})

pour la sédation consciente chez l'adulte lors d'anesthésies locales et régionales

sédation consciente chez l'adulte lors d'anesthésies locales et régionales.

L'agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'aurait pas reçu de demande d'évaluation de la dexmédétomidine selon l'information disponible sur leur site Internet en date du 2 septembre 2011.

Hospira, le fabricant de la dexmédétomidine, a été approché mais n'avait pas de données pharmacoéconomiques pour la sédation consciente pouvant être partagées avec le PGTM.

SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

Tel que nous l'avons noté précédemment, beaucoup d'études ont été effectuées en vue de comparer la dexmédétomidine à un placebo^{1,11,13,14,18,19,30}. Il aurait été beaucoup plus intéressant que l'on compare la dexmédétomidine à un médicament fréquemment utilisé dans ces types de chirurgie. Ce qui ressort des études *versus* placebo est que la dexmédétomidine procure une meilleure sédation que le placebo et permet de diminuer les doses des autres agents sédatifs ou analgésiques. De plus, la dexmédétomidine diminue le pouls et la tension artérielle par rapport au placebo.

Lors des études comparatives utilisant le midazolam, la sédation des sujets des deux groupes semblait comparable^{12,15-17}. La satisfaction des patients était également comparable. Dans la salle de réveil, les scores de douleur et la quantité d'analgésiques utilisée étaient inférieurs dans les groupes dexmédétomidine par rapport aux groupes midazolam. Sur le plan hémodynamique, la fréquence cardiaque dans le groupe dexmédétomidine était plus basse que celle dans le groupe midazolam, sauf dans une étude¹⁷. Cette dernière a rapporté des tensions artérielles plus basses dans le groupe dexmédétomidine¹². Quant aux paramètres respiratoires, ils étaient semblables dans les deux groupes de traitement dans toutes les études, sauf une, où on a noté une tendance à une élévation du rythme respiratoire et à une diminution de la saturation en oxygène dans le groupe midazolam, sans toutefois que les différences soient significatives ($p = 0,06$).¹²

Une seule étude a comparé la dexmédétomidine au propofol¹⁰. Elle a démontré un début et une fin de sédation plus lents sous dexmédétomidine. Par contre, la sédation était semblable entre les deux groupes après le début d'action de la dexmédétomidine. Les patients ayant reçu de la dexmédétomidine ont nécessité moins d'analgésiques à la salle de réveil. Pendant la chirurgie, la diminution du pouls était semblable dans tous les groupes, mais la baisse de la tension artérielle était plus importante dans le groupe propofol. On n'a pas noté de différence entre les deux traitements sur le plan respiratoire.

Une dernière étude a comparé la dexmédétomidine au fentanyl et au midazolam administrés simultanément²¹. La sédation a été adéquate dans les deux groupes de traitement. Les auteurs n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative quant au nombre d'interventions hémodynamiques pendant la chirurgie, mais elles étaient plus fréquentes à la salle de réveil dans le groupe dexmédétomidine. Les paramètres respiratoires ne se sont pas révélés différents entre les deux groupes.

Faits à considérer :

- ◆ L'efficacité prouvée de la dexmédétomidine par rapport à un placebo pour la sédation et l'analgésie lors d'anesthésies locales et régionales avec sédation;
- ◆ L'efficacité comparable de la dexmédétomidine par rapport au midazolam, au propofol, au fentanyl et au midazolam administrés en concomitance lors d'anesthésies locales et régionales avec sédation;
- ◆ Les effets hémodynamiques différents de la dexmédétomidine par rapport au placebo et aux traitements comparatifs;
- ◆ L'absence de différence dans les paramètres respiratoires lors de l'utilisation de la dexmédétomidine par rapport au placebo, au propofol, au midazolam, au fentanyl en concomitance avec du midazolam;
- ◆ Le coût d'acquisition élevé de la dexmédétomidine par rapport aux traitements utilisés actuellement dans l'anesthésie locale et régionale avec sédation;
- ◆ La diminution d'analgésiques nécessaires en salle de réveil (toujours en objectif secondaire);
- ◆ La durée du séjour à la salle de réveil, qui n'est en général pas significativement différente;

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dexmédétomidine (Precedex^{MD})

pour la sédation consciente chez l'adulte lors d'anesthésies locales et régionales

- ◆ La satisfaction des patients, qui est souvent équivalente dans les deux groupes de traitement;
- ◆ Les informations sont disponibles pour la chirurgie de la cataracte, de l'endartériectomie et pour la chirurgie électorive, mais il existe très peu d'informations pour les autres types de chirurgie;
- ◆ Le nombre restreint de patients dans chacune des études.

Recommandation :

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

Le PGTM ne recommande pas l'utilisation courante de la dexmédétomidine pour l'anesthésie locale ou régionale avec sédation (y compris les anesthésies de type MAC). Des études supplémentaires comparant la dexmédétomidine avec les traitements utilisés fréquemment seront nécessaires pour préciser la place de cet agent.

La dexmédétomidine pourrait être utilisée lorsque les agents pharmacologiques habituels ne peuvent être employés en raison de contre-indications, d'allergies ou d'effets indésirables.

SECTION 10. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

- ◆ Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante :

Mots clés :

*dexmedetomidine hydrochloride, hydrochloride, dexmedetomidine; CAS 113775-47-6
Adrenergic alpha-Agonists / pd [Pharmacology]
Anesthesiology / mt [Methods]
Conscious Sedation
Anesthesia/ or anesthesia, intravenous
Anesthesia, Local
Anesthesia, Conduction
Regional anesthesia (search as keyword)
Monitored anesthesia care (search as keyword)
MAC (search as keyword)*

Dexmedetomidine/limit 1 to "all adult (19 plus years) and (English or French) and clinical trial, all)

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

Medline

Embase

Cochrane *database of systematic review*

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dexmédétomidine (Precedex^{MD})

pour la sédation consciente chez l'adulte lors d'anesthésies locales et régionales

AUTEURS

Rédaction du document PGTM

Julie Leblond, pharmacienne CHUS

Révision du document PGTM

Céline Dupont, Pharmacienne CUSM

Révision expert

Dr Maxime Côté, Anesthésiologiste, CHUQ-CHUL

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du
PGTM le : 16 juin 2011**

Rédaction de la section pharmacoéconomique

Benoit Cossette, pharmacien CHUS

**Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM
en décembre 2011**

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

**Disponible sur le site web du PGTM :
www.pgtm.qc.ca**

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dexmédétomidine (Precedex^{MD})

pour la sédation consciente chez l'adulte lors d'anesthésies locales et régionales

1. Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, Feldman MA, Wisemandle W, Bekker AY. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double-blind, multicenter trial. *Anesth Analg* 2010;110:47-56.
2. American Society of Anesthesiologists Task Force on S, Analgesia by N-A. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002;96:1004-17.
3. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JW, East KA, Stanley TH. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology* 1990;73:826-30.
4. Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW, Caplan RA, Lee LA, Domino KB. Injury and liability associated with monitored anesthesia care: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 2006;104:228-34.
5. Nguyen A. Monitored Anesthesia Care. *The Internet Journal of Health* 2000; 1:<http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijh/vol1n/mac.xml>.
6. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-94.
7. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Critical Care (London, England)* 2000;4:302-8.
8. Corporation de soins de la santé Hospira Canada. Precedex monographie. Décembre 2009.
9. Huncke TK, Adelman M, Jacobowitz G, Maldonado T, Bekker A. A prospective, randomized, placebo-controlled study evaluating the efficacy of dexmedetomidine for sedation during vascular procedures. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44:257-61.
10. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesthesia & Analgesia*;95:461-6.
11. Goksu S, Arik H, Demiryurek S, Mumbuc S, Oner U, Demiryurek AT. Effects of dexmedetomidine infusion in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery under local anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* 2008;25:22-8.
12. Alhashemi JA. Dexmedetomidine vs midazolam for monitored anaesthesia care during cataract surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2006;96:722-6.
13. Abdalla MIM, Al Mansouri F, Bener A. Dexmedetomidine during local anesthesia. *Journal of anesthesia* 2006;20:54-6.
14. Erdurmus M, Aydin B, Usta B, Yagci R, Gozdemir M, Totan Y. Patient comfort and surgeon satisfaction during cataract surgery using topical anesthesia with or without dexmedetomidine sedation. *European Journal of Ophthalmology* 2008;18:361-7.
15. Apan A, Doganci N, Ergan A, Buyukkocak U. Bispectral index-guided intraoperative sedation with dexmedetomidine and midazolam infusion in outpatient cataract surgery. *Minerva Anestesiologica* 2009;75:239-44.
16. Muttu S, Liu EHC, Ang SBL, Chew PTK, Lee T-L, Ti LK. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation for cataract surgery under topical anesthesia. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2005;31:1845-6.
17. Demiraran Y, Korkut E, Tamer A, et al. The comparison of dexmedetomidine and midazolam used for sedation of patients during upper endoscopy: A prospective, randomized study. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2007;21:25-9.
18. Sidorowicz M, Owczuk R, Kwiecinska B, Wujtewicz MA, Wojciechowski J, Wujtewicz M. Dexmedetomidine sedation for carotid endarterectomy. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2009;41:78-83.
19. Bekker AY, Basile J, Gold M, et al. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2004;16:126-35.
20. Bekker A, Gold M, Ahmed R, et al. Dexmedetomidine does not increase the incidence of intracarotid shunting in patients undergoing awake carotid endarterectomy. *Anesthesia & Analgesia* 2006;103:955-8.
21. McCutcheon CA, Orme RM, Scott DA, Davies MJ, McGlade DP. A comparison of dexmedetomidine versus conventional therapy for sedation and hemodynamic control during carotid endarterectomy performed under regional anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 2006;102:668-75.
22. Dogan R, Erbek S, Gonencer HH, Erbek HS, Isbilen C, Arslan G. Comparison of local anaesthesia with dexmedetomidine sedation and general anaesthesia during septoplasty. *European Journal of Anaesthesiology* 2010;27:960-4.
23. Makary L, Vornik V, Finn R, et al. Prolonged recovery associated with dexmedetomidine when used as a sole sedative agent in office-based oral and maxillofacial surgery procedures. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2010;68:386-91.
24. Jense RJ, Souter K, Davies J, Romig C, Panneerselvam A, Maronian N. Dexmedetomidine sedation for laryngeal framework surgery. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 2008;117:659-64.
25. Taghinia AH, Shapiro FE, Slavin SA. Dexmedetomidine in aesthetic facial surgery: improving anesthetic safety and efficacy. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2008;121:269-76.
26. Busick T, Kussman M, Scheidt T, Tobias JD. Preliminary experience with dexmedetomidine for monitored anesthesia care during ENT surgical procedures. *American Journal of Therapeutics* 2008;15:520-7.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dexmédétomidine (Precedex^{MD})

pour la sédation consciente chez l'adulte lors d'anesthésies locales et régionales

27. Harned ME, Owen RD, Steyn PG, Hatton KW. Novel use of intraoperative dexmedetomidine infusion for sedation during spinal cord stimulator lead placement via surgical laminectomy. *Pain Physician* 2010;13:19-22.
28. Plunkett AR, Shields C, Stojadinovic A, Buckenmaier CC. Awake thyroidectomy under local anesthesia and dexmedetomidine infusion. *Military Medicine* 2009;174:100-2.
29. Shinohara H, Hirota K, Sato M, Kakuyama M, Fukuda K. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine of a patient with severe pulmonary arterial hypertension for inguinal hernioplasty. *Journal of anesthesia* 2010;24:611-3.
30. Ayoglu H, Altunkaya H, Ozer Y, et al. Dexmedetomidine sedation during cataract surgery under regional anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2007;99:448.
31. Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1990;10:244-51.
32. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *British Medical Journal* 1974;2:656-9.

ANNEXE 1 : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Candiotti 2010	326	Répartition aléatoire, double insu, prospective, multicentrique	Sujets ayant une chirurgie ou une procédure (≥ 30 min.) électorale nécessitant une anesthésie de type MAC	<p>Répartition aléatoire 2:2 :1</p> <p>Dexm 0,5 mcg/kg bolus en 10 min puis perfusion Dexm 0,2 à 1 mcg/kg/heure</p> <p>OU</p> <p>Dexm 1 mcg/kg bolus en 10 min puis perfusion Dexm 0,2 à 1 mcg/kg/heure</p> <p>OU</p> <p>PI bolus puis perfusion</p> <p>Titration de la perfusion pour obtenir OAA/S ≤ 4.</p> <p>Midaz bolus de 0,5 mg ad OAA/S ≤ 4</p> <p>Bolus Fent 25 mcg si score de douleur ≥ 3 pendant perfusion et si score ≥ 4 en salle de réveil</p> <p>Tous les sujets ont reçu un bloc anesthésique local</p>	<p>Objectif primaire : % de sujets n'ayant pas reçu de midaz Dexm 1 mcg/kg : 54,3 % (p < 0,001 vs pl) Dexm 0,5 mcg/kg : 40,3 % (p < 0,001 vs pl) PI : 3,2 %</p> <p>Objectifs secondaires: Quantité moy de midaz reçue : Dexm 1 mcg/kg : 0,9 mg (p < 0,001 vs pl) Dexm 0,5 mcg/kg : 1,4 mg (p < 0,001 vs pl) PI : 4,1 mg</p> <p>Laps de temps moy avant utilisation de midaz : Dexm 1 mcg/kg : 114 minutes (p < 0,001 vs pl) Dexm 0,5 mcg/kg : 40 minutes (p < 0,001 vs pl) PI : 20 minutes</p> <p>% de sujets ayant reçu du fent: Dexm 1 mcg/kg : 42,6 % (p < 0,001 vs pl) Dexm 0,5 mcg/kg : 59,0 % (p < 0,001 vs pl) PI : 88,9 %</p> <p>Quantité moy de fent reçue : Dexm 1 mcg/kg : 83,6 mcg (p < 0,001 vs pl) Dexm 0,5 mcg/kg : 84,8 mcg (p < 0,001 vs pl) PI : 144,4 mcg</p> <p>Sujets ayant nécessité une sédation avec prop ou anesthésie générale : Dexm 1 mcg/kg : 2/129 (p < 0,02 vs pl) Dexm 0,5 mcg/kg : 4/134 (p < 0,02 vs pl) PI : 7/63</p> <p>Laps de temps moy. requis pour la libération du sujet de la salle de réveil : Dexm 1 mcg/kg : 25 minutes (p = 0,068 vs pl) Dexm 0,5 mcg/kg : 29 minutes (p = 0,068 vs pl) PI : 14 minutes</p> <p>Stabilité hémodynamique, stabilité respiratoire, coopération du sujet selon perception anesthésiste: ΔNS</p> <p>Score de satisfaction moyen (écart-type) global des sujets selon échelle ISAS (-3 à +3) Dexm 0,5 et 1 mcg/kg : 2,0 (0,97) (p < 0,001 vs pl) PI : 1,4 (1,39)</p>	<p>Objectifs secondaires : Incidence de nausées ou vomissements en salle de réveil : ΔNS</p> <p>↓ moy de la TA > dans les groupes dexm (données non chiffrées) (p < 0,043)</p> <p>↓ moy du pouls > dans les groupes dexm (données non chiffrées) (p < 0,001)</p> <p>Dépression respiratoire : Dexm 1 mcg/kg : 2,3 % (p = 0,018 vs pl) Dexm 0,5 mcg/kg : 3,7 % (p = 0,018 vs pl) PI : 12,7 %</p>

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Huncke 2010	55	Répartition aléatoire, double insu, prospective, multicentrique Données provenant de Candiotti ¹	Sujets ayant une procédure vasculaire (≥ 30 min.) élective nécessitant une anesthésie de type MAC	Répartition aléatoire 2:2:1 Dexm 0,5 mcg/kg bolus en 10 min puis perfusion Dexm 0,2 à 1 mcg/kg/heure OU Dexm 1 mcg/kg bolus en 10 min puis perfusion Dexm 0,2 à 1 mcg/kg/heure OU PI bolus puis perfusion Titration de la perfusion pour obtenir OAA/S ≤ 4 Midaz bolus de 0,5 mg ad OAA/S ≤ 4 Bolus Fent 25 mcg si score de douleur ≥ 3 pendant perfusion et si score ≥ 4 en salle de réveil Tous les sujets ont reçu un bloc anesthésique local	<p><u>Objectif primaire :</u> % de sujets n'ayant pas reçu de midaz Dexm 1 mcg/kg : 57,1 % (p = 0,002 vs pl) Dexm 0,5 mcg/kg : 50,0 % (p = 0,005 vs pl) Placebo : 0,0 %</p> <p><u>Objectifs secondaires :</u> Quantité moy. de midaz reçue : Dexm 1 mcg/kg : 1,0 mg (p < 0,0001 vs pl) Dexm 0,5 mcg/kg : 0,9 mg (p < 0,001 vs pl) PI : 4,2 mg</p> <p>Quantité moy de fent reçue : Dexm 1 mcg/kg : 44,0 mcg (p < 0,001 vs pl) Dexm 0,5 mcg/kg : 65,5 mcg (p < 0,001 vs pl) PI : 220,0 mcg</p> <p>Score de satisfaction moyen (écart-type) global sujets selon échelle ISAS (-3 à +3) Dexm 0,5 et 1 mcg/kg : 2,0 (0,97) (p < 0,001 vs pl) PI : 1,4 (1,39)</p>	<p>Incidence de bradycardie, hypotension, hypertension et hypoxémie : ΔNS</p> <p>Répartition aléatoire 2:2:1 faite dans étude primaire : Dexm 0,5 mcg/kg : 24 pts Dexm 1 mcg/kg : 21 pts PI : 9 pts</p>

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Arain 2002	40	Répartition aléatoire, prospective Observateur et patient à l'insu	Patients ayant une chirurgie élektive sous anesthésie régionale et de type MAC	Midaz 0,009 mg/kg et fent 0,7 mcg/kg pour le transport à la SOP Dexm 1 mcg/kg bolus en 10 min puis perfusion 0,4-0,7 mcg/kg/heure OU Prop 75 mcg/kg/min Les 2 perfusions titrées pour BIS entre 70 et 80 ou OAA/S < 3 Morphine permise pour douleur en salle de réveil	<u>Objectifs primaires</u> Rythme respiratoire : Δ NS Pouls : diminution équivalente dans les 2 groupes de traitement TAM : diminution plus rapide et plus grande (Δ =11 mm Hg) dans le groupe propofol pendant perfusion TAM : diminution plus grande dans la salle de réveil (Δ = 13 mm Hg) pour le groupe dexm <u>Objectifs secondaires :</u> Laps de temps avant l'obtention de la sédation adéquate Dexm : 25 minutes Prop : 10 minutes Besoin morphine en salle de réveil Dexm : 4/20 Prop : 9/20 (p < 0,05) Sédation plus grande et plus persistante et douleur moins grande en salle de réveil avec dexm Tests psychomoteurs Résultats plus faibles dans les 2 groupes, 15 minutes après chirurgie et retour à la normale pour les 2 groupes 45 minutes après chirurgie Laps de temps avant la libération de la salle de réveil : Δ NS Satisfaction des patients : Δ NS	Types de chirurgies non mentionnés Doses de morphine reçues à la salle de réveil non mentionnées Méthode d'évaluation de la douleur non mentionnée

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires												
Goksu 2007	62	Répartition aléatoire, double insu, prospective	Sujets subissant une chirurgie endoscopique fonctionnelle des sinus sous anesthésie locale et de type MAC	Prémédication : atropine 0,5 mg et meperidine 1 mg/kg Dexm 1 mcg/kg bolus en 10 min puis perfusion 0,7 mcg/kg/heure OU PI (NaCl 0,9 %) bolus en 10 min puis perfusion	<u>Objectifs primaires :</u> ↓ pouls gr dexm 10 à 60 min après début perfusion vs gr placebo (p < 0,05) Exemple : à 50 min (données provenant d'un graphique) : Dexm : environ 75 batt/min PI : environ 115 batt/min ↓ TAM gr dexm 10 à 60 min. après début perfusion vs gr placebo (p < 0,05) Exemple : à 30 min (données provenant d'un graphique) : Dexm : environ 82 mm Hg PI : environ 102 mm Hg <u>Objectifs secondaires :</u> <table border="1" data-bbox="947 683 1493 764"> <thead> <tr> <th></th> <th>PI</th> <th>Dexm</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OAA/S</td> <td>4,33 +/- 0,66</td> <td>3,06 +/- 0,71</td> <td>< 0,005</td> </tr> <tr> <td>RSS</td> <td>1,70 +/- 0,79</td> <td>3,68 +/- 0,85</td> <td>< 0,005</td> </tr> </tbody> </table> Évaluation douleur par les patients (EVA) (0-10; 10 est la pire douleur) Dexm : 3,21 +/- 0,87 PI : 6,00 +/- 1,20 (p < 0,005) Satisfaction chirurgien (0-10; 10 est excellent) Dexm : 8,93 +/- 0,87 PI : 4,93 +/- 1,96 (p < 0,005)		PI	Dexm	p	OAA/S	4,33 +/- 0,66	3,06 +/- 0,71	< 0,005	RSS	1,70 +/- 0,79	3,68 +/- 0,85	< 0,005	Bradycardie (40 batt/min) : Dexm : 2/30 PI : 0/32 Paramètres respiratoires : ΔNS Nausées et vomissements : < gr dexm (p < 0,05)
	PI	Dexm	p															
OAA/S	4,33 +/- 0,66	3,06 +/- 0,71	< 0,005															
RSS	1,70 +/- 0,79	3,68 +/- 0,85	< 0,005															

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Alhashemi 2006	44	Répartition aléatoire, double insu, prospective	Sujets ayant une chirurgie de cataracte sous anesthésie péribulbaire et anesthésie de type MAC	<p>Dexm 1 mcg/kg bolus en 10 min puis perfusion 0,1-0,7 mcg/kg/heure</p> <p>OU</p> <p>Midaz 20 mcg/kg bolus puis bolus midaz 0,5 mg au besoin pour obtenir score de sédation de Ramsay de 3</p>	<p>Quantités moy de médicaments reçus Dexm : 79,5 mcg Midaz : 1,5 mg</p> <p>Laps de temps moyen requis pour la libération du sujet de la salle de réveil : Dexm : 45 minutes Midaz : 21 minutes (p < 0,01)</p> <p>Satisfaction médiane des sujets par rapport à la sédation (échelle de 1-7, 7 étant la meilleure satisfaction) Dexm : 6 (6-7) Midaz : 6 (5-7) (p < 0,05)</p> <p>Satisfaction médiane des sujets par rapport à l'analgésie (échelle de 1-7, 7 étant la meilleure satisfaction) Dexm : 7 (5-7) Midaz : 7 (5-7)</p> <p>Satisfaction médiane des chirurgiens par rapport à la sédation (échelle de 1-7) Dexm : 5 (4-6) Midaz : 5 (4-6)</p>	<p>↓ TAM dans le groupe dexm : environ 15 mm Hg (p < 0,05)</p> <p>Pouls inférieurs dans le groupe dexm : environ 10 battements/minutes (p < 0,05)</p> <p>Fréquence ventilatoire plus élevée et saturation d'oxygène inférieure dans le groupe midaz (p = 0,06)</p> <p>Aucun épisode de bradycardie, d'hypotension ou de désaturation dans les 2 groupes de traitement</p>

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Abdalla 2006	40	Répartition aléatoire, double insu, prospective	Sujets ayant chirurgie ophtalmique sous anesthésie locale	Dexm 0,5 mcg/kg/heure bolus en 10 min puis perfusion 0,2 mcg/kg/heure pendant 50 min PI bolus et perfusion	BIS 60 minutes (à la fin de la perfusion) Dexm : 78,9 PI : 96,5 (p = 0,008) Pression intra-oculaire moy. post-chirurgie Dexm : 11,95 PI : 15,00 (p < 0,001)	Pouls 30 min. 60 min. Dex 66,90 63,60 PI 81,20 79,75 P = 0,041 0,049 TAS 30 min. 60 min. Dex 136,10 127,60 PI 150,15 149,05 P = 0,043 0,056

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Erdurmus 2008	44	Répartition aléatoire, double insu, prospective	Sujets ayant une chirurgie élective cataracte sous anesthésie locale	Dexm 1 mcg/kg bolus en 10 min puis perfusion 0,1-0,7 mcg/kg/heure OU PI bolus et perfusion (NaCl 0,9 %) Titre pour un score de Ramsay de 3	<u>Objectifs primaires</u> Satisfaction des sujets (échelle de 0-4; 4 étant extrêmement satisfait) Score de satisfaction meilleur pour la dex (données non rapportées) p = 0,042 Satisfaction du chirurgien (échelle de 0-4; 4 étant excellent) Dexm : 3,41 +/- 0,80 PI : 2,36 +/- 1,26 p = 0,003 Perception douleur par les sujets (EVA 0-10; 10 étant la pire douleur) Dexm : 1,23 (0-5) PI : 3,64 (0-6) (p < 0,001) <u>Objectifs secondaires :</u> Diamètre de la pupille : Δ NS Complication opératoire : Δ NS Durée de la chirurgie : Δ NS	TAS, TAD, saturation en oxygène, pouls : Δ NS Échelles mesurant la satisfaction des sujets et des chirurgiens non validées

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Apan 2009	90	Répartition aléatoire, double insu, prospective	Sujets ayant une chirurgie élective cataracte sous anesthésie régionale	Dexm perfusion 0,25 mcg/kg/heure OU Midaz perfusion 0,25 mcg/kg/heure OU PI perfusion (NaCl 0,9 %) avec Bolus midaz 0,7 mcg/kg PRN Perfusions titrées pour BIS 85 Fentanyl 25 mcg PRN si douleur pendant chx	<u>Objectifs secondaires</u> BIS : Δ NS Nombre sujets n'ayant pas atteint BIS désiré Dexm : 3/30 Midaz : 4/30 PI : 5/30 Sédation salle réveil : Δ NS Douleur salle réveil (EVA) : ↓ 3 heures suivant chx pour gr dexm vs pl et midaz (p < 0,05)	<u>Objectifs primaires</u> TAM : Δ NS Pouls 35-50 min après début chx et jusqu'à 15 min dans la salle de réveil : Dexm : 65-70 PI et midaz : environ 80 (p < 0,05) Paramètres respiratoires : Δ NS

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Muttu	40	Répartition aléatoire (rapporté sous lettre à éditeur) Patient et chirurgien à l'insu Anesthésiste non mentionné	Sujets ayant une chirurgie de cataracte sous anesthésie locale topique	Dexm 1 mcg/kg en bolus en 20 min puis perfusion 0,05-0,7 mcg/kg/heure OU Midaz 50 mcg/kg en bolus puis perfusion 2,5-35 mcg/kg/heure Titrés pour RSS 2	Score de la douleur (EVA) : Δ NS Satisfaction du chirurgien : Δ NS	Difficulté à analyser la qualité de l'étude étant donné que celle-ci a été rapportée sous forme de lettre à l'éditeur ↓ du pouls pendant la perfusion : Dexm : de 68 à 55 Midaz : de 68 à 63

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Demiraran 2006	50	Répartition aléatoire, prospective Patient à l'insu	Sujets ayant une gastroscopie sous anesthésie locale	Dexm 1 mcg/kg en bolus en 10 min puis perfusion Dexm 0,2 mcg/kg/heure OU Midaz 0,07 mg/kg par dose (dose totale 5 mg)	Niveau de sédation pré-procédure (EVA) : Δ NS Niveau de réflexe pharyngé et degré d'inconfort pendant la procédure, taux de satisfaction, score anxiété (EVA) notés par infirmière à l'aveugle : Δ NS Degré de difficulté technique, réflexe nauséux et inconfort notés par endoscopiste : Δ NS Satisfaction endoscopiste (0-100) : Dexm : 88,8 +/- 6,5 Midaz : 73,5 +/- 16,4 (p = 0,029) Réflexe pharyngé selon endoscopiste (0-100) Dexm : 20,6 +/- 4,4 Midaz : 45,2 +/- 6,0 (p < 0,001) Durée de récupération: Δ NS	Endoscopiste non à l'aveugle Fréquence des effets indésirables : Δ NS Nombre patients ayant effets indésirables : Dexm : 5 Midaz : 18 (p < 0,05) Paramètres hémodynamique : Δ NS

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires												
Sidorowicz 2009	64	Répartition aléatoire, prospective	Sujets subissant une endartériectomie de la carotide sous anesthésie régionale	Prémédication : Pethidine 1 mg/kg Dexm 1 mcg/kg bolus en 10 min puis perfusion 0,2 mcg/kg/h OU PI (NaCl 0,9 %) bolus et perfusion	<u>Objectifs primaires :</u> BIS gr dexm < BIS gr placebo pendant chx (p < 0,05) ↓ TAM et pouls gr dexm pendant la perfusion vs valeur de base ↑ TAM et pouls gr pl pendant la perfusion vs valeur de base Nombre sujets ayant besoin d'urapidil (hypotenseur) et d'éphédrine pendant la chx : <table border="0" style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Urapidil</td> <td style="text-align: center;">Éphédrine</td> </tr> <tr> <td>Dexm :</td> <td style="text-align: center;">2/27</td> <td style="text-align: center;">3/27</td> </tr> <tr> <td>PI :</td> <td style="text-align: center;">14/30</td> <td style="text-align: center;">1/30</td> </tr> <tr> <td>P :</td> <td style="text-align: center;">= 0,001</td> <td style="text-align: center;">= 0,0035</td> </tr> </table> <u>Autre objectif :</u> Nombre patients ayant besoin de fentanyl pendant la chirurgie Dexm : 2/27 PI : 15/30 (p = 0,004)		Urapidil	Éphédrine	Dexm :	2/27	3/27	PI :	14/30	1/30	P :	= 0,001	= 0,0035	Insu clair dans le texte pour les patients. Pour les autres professionnels (anesthésiste, chirurgien et infirmières), il n'y a pas de mention s'ils sont à l'aveugle ou non.
	Urapidil	Éphédrine																
Dexm :	2/27	3/27																
PI :	14/30	1/30																
P :	= 0,001	= 0,0035																

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires																																		
Bekker 2004	66	Répartition aléatoire, double insu, prospective	Sujets subissant une endartériectomie unilatérale de la carotide sous anesthésie régionale	Dexm 0,5 mcg/kg bolus en 15 min puis perfusion 0,3 mcg/kg/heure OU PI bolus et perfusion Perfusions à ajuster pour OAA/S = 4 Ajout fent 25-50 mcg, midaz 0,5 mg ou prop 10-30 mg si sédation non adéquate ou douleur Bloc cervical superficiel et profond	<p><u>Objectifs primaires :</u></p> <p>Nombre de patients ayant score OAA/S à 4 temps différents SOP</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0/4</th> <th>1/4</th> <th>2/4</th> <th>3/4</th> <th>4/4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dexm</td> <td>1</td> <td>6</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>PI</td> <td>4</td> <td>14</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nombre de patients ayant obtenu score OAA/S voulu à 5 temps différents dans la salle de réveil : Δ NS</p> <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <p>Échelle de satisfaction des patients pour la douleur (EVA) : Δ NS</p> <p>Échelle d'anxiété patients (1-10; 10 étant la pire anxiété) : score d'anxiété plus faible à la fin de la chx et arrivée en salle de réveil dans le groupe dexm, mais les 2 groupes avec score < 3.</p> <p>Besoin médicaments à la SOP</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dexm</th> <th>PI</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fentanyl (mcg)</td> <td>14 (25-150)</td> <td>28 (50-325)</td> <td>< 0,05</td> </tr> <tr> <td>Midazolam (mg)</td> <td>15 (0,5-2,5)</td> <td>28 (0,5-6)</td> <td>< 0,05</td> </tr> <tr> <td>Propofol (mg)</td> <td>4 (30-250)</td> <td>8 (20-260)</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>Retour fonction cognitive en post-op : Δ NS</p> <p>Satisfaction des patients et chirurgiens : Δ NS</p>		0/4	1/4	2/4	3/4	4/4	Dexm	1	6	11	10	3	PI	4	14	7	6	0		Dexm	PI	p	Fentanyl (mcg)	14 (25-150)	28 (50-325)	< 0,05	Midazolam (mg)	15 (0,5-2,5)	28 (0,5-6)	< 0,05	Propofol (mg)	4 (30-250)	8 (20-260)	NS	<p>Besoins de traitements hypotenseurs SOP Dexm : 26 % PI : 74 % (p < 0,01)</p> <p>Hypotension salle de réveil Dexm : 29 % PI : 16 % (p < 0,05)</p> <p>Shunts intra-artériels : Dexm : 19 % PI : 6 % NS</p>
	0/4	1/4	2/4	3/4	4/4																																			
Dexm	1	6	11	10	3																																			
PI	4	14	7	6	0																																			
	Dexm	PI	p																																					
Fentanyl (mcg)	14 (25-150)	28 (50-325)	< 0,05																																					
Midazolam (mg)	15 (0,5-2,5)	28 (0,5-6)	< 0,05																																					
Propofol (mg)	4 (30-250)	8 (20-260)	NS																																					

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires																								
McCutcheon 2006	56	Répartition aléatoire, double insu, prospective	Sujets subissant une endartériectomie de la carotide sous anesthésie régionale	Prémédication : temazépam 10 mg Dexm 0,5 mcg/kg en bolus en 10 min puis perfusion 0,2 mcg/kg/h (<i>ad</i> 0,8 mcg/kg/h) OU Fent 40 mcg + midaz 1 mg en bolus en 10 min puis perfusion pl NaCl 0,9 % Au besoin : 0,5 mg midaz + fent 20 mcg Sédation titrée pour RSS 2 à 4. Bloc cervical superficiel et profond	Autres objectifs: RSS = 4 Dexm : 20,7 % PI : 8,0 % (p = 0,03) RSS = 2 Dexm : 65,3 % PI : 84,7 % (p = 0,1) Échelle douleur (EVA) par patient : Δ NS Morphine à la salle réveil : Dexm : 12 % PI : 43 % (p = 0,016) Durée avant libération de la salle réveil : Δ NS Satisfaction des patients : Δ NS	Objectif primaire : % des sujets requérant des interventions hémodynamiques pendant la chirurgie : <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dexm</th> <th>PI</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tachycardie</td> <td>12 %</td> <td>24 %</td> <td>0,31</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>32 %</td> <td>59 %</td> <td>0,06</td> </tr> <tr> <td>Bradycardie</td> <td>20 %</td> <td>17 %</td> <td>1,00</td> </tr> <tr> <td>Hypotension</td> <td>52 %</td> <td>31 %</td> <td>0,17</td> </tr> <tr> <td>Toutes interv</td> <td>80 %</td> <td>79 %</td> <td>1,00</td> </tr> </tbody> </table> Autres objectifs % des sujets requérant des interventions hémodynamiques en salle de réveil Dexm : 44 % PI : 14 % (p = 0,03) Paramètres respiratoires : Δ NS TAS salle réveil < gr dex x 40 min (p = 0,02) Pouls salle réveil < gr dex x 70 min (p = 0,01) Shunts intra-artériels : Dexm : 1/25 PI : 2/29		Dexm	PI	p	Tachycardie	12 %	24 %	0,31	Hypertension	32 %	59 %	0,06	Bradycardie	20 %	17 %	1,00	Hypotension	52 %	31 %	0,17	Toutes interv	80 %	79 %	1,00
	Dexm	PI	p																											
Tachycardie	12 %	24 %	0,31																											
Hypertension	32 %	59 %	0,06																											
Bradycardie	20 %	17 %	1,00																											
Hypotension	52 %	31 %	0,17																											
Toutes interv	80 %	79 %	1,00																											

BIS : *Bispectral index score*
Chx : Chirurgie
Dexm : Dexmédétomidine
EVA : Échelle visuelle analogue
Fent : Fentanyl
Gr : Groupe
Midaz : Midazolam
Min : Minute
Moy : Moyen ou moyenne
OAA/S : *Observer's assessment of alertness/sedation scale*
Pl : Placebo
Prop : Propofol
Pt : Patient
RSS : *Ramsay sedation scale*
TA : Tension artérielle
TAM : Tension artérielle moyenne
TAS : Tension artérielle systolique
Vs : *Versus*
 Δ NS : Différence non significative

ANNEXE X – ÉCHELLES DE CLASSIFICATION OU SÉDATION/ANALGÉSIE

Observer's assessment of alertness/sedation scale (OAA/S)

Ramsay Sedation Scale (RSS)

Observer's assessment of alertness/sedation³¹

Score	<i>Responsiveness</i>
5	<i>Responds readily to name spoken in normal tone</i>
4	<i>Responds only after mild prodding or shaking</i>
3	<i>Responds only after name is called loudly and/or repeatedly</i>
2	<i>Lethargic response to name spoken in normal tone</i>
1	<i>Does not respond to mild prodding or shaking</i>

Ramsay Sedation Scale³²

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