



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt de l'utilisation de la dexmédétomidine dans la prise en charge des patients nécessitant une sédation, avec ventilation mécanique, pour une pathologie respiratoire aiguë**

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 18 Septembre à 18h00  
au Pôle Recherche de la faculté de médecine de Lille 2

**Par Samir Jabran**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur LEBUFFE Gilles**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur CONSTANTIN Jean-Michel**

**Monsieur le Professeur KIPNIS Eric**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur THELLIER Damien**

La Faculté de médecine Henri Warembourg de Lille n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leur auteur.

## LISTE DES ABREVIATIONS

Par ordre alphabétique :

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

BPM : Battements Par Minute

BPS : Behavioral Pain Scale

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies 10

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

DLCO : Diffusion Libre du Monoxyde de Carbone

DV : Décubitus Ventral

FEVG : Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche

ICAM-ICU : the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

IGS-2 : Indice de Gravité Simplifiée 2

IQR : InterQuartile Range

IRA : Insuffisance Respiratoire Aiguë

LAT : Limitation et Arrêt des Traitements

OLD : Oxygénothérapie de Longue Durée

OHD : Oxygénothérapie à Haut Débit

PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

PTSD : Post Traumatic Stress Disorder

RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale

SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

TA : Tentative d'Autolyse

VAS : Voies Aériennes Supérieures

VILI : Ventilator Induced Lung Injury

VM : Ventilation Mécanique

VNI : Ventilation Non Invasive

VVC : Voie Veineuse Centrale

# TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>9</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>11</b>
<b>RÉSUMÉ</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>20</b>
1. Etat des lieux de la pratique de la sédation dans l'insuffisance respiratoire aiguë	20
1.1 Définition de l'insuffisance respiratoire aiguë	20
1.2 La sédation en réanimation	22
2. Les enjeux d'une sédation participative	23
3. La sédation par dexmédétomidine (DEX)	24
4. Rationnel de cette étude	27
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>30</b>
1. Patients	30
1.1 Critères d'inclusion	30
1.2 Critères d'exclusion	31
2. Protocole de sédation	32
Figure 1 : Protocole d'administration de la dexmédétomidine (Dexdor®) en vigueur au sein du service	34
3. Recueil de données	35
3.1 Caractéristiques générales des patients	35
3.2 Diagnostic étiologique principal	36
3.3 Données sur les sédations	37
3.4 Données étudiées	37
4. Ethique	39
5. Analyses statistiques	39
<b>RÉSULTATS</b>	<b>41</b>
1. Plan de l'étude	41
1.1 Répartition de la population de l'étude	41
Figure 2 : Diagramme de flux.	42
1.2 Données démographiques et comorbidités	43
Tableau 1 : Données démographiques et comorbidités à l'admission	44
1.3 Comorbidités respiratoires	45

Tableau 2 : répartition des maladies respiratoires chroniques	45
1.4 Gravité à l'entrée en réanimation	46
Tableau 3 : gravité des patients à l'admission	46
1.5 Étiologies des insuffisances respiratoires	46
Tableau 4 : Étiologies des insuffisances respiratoires	47
2. Résultats du critère de jugement principal	48
Figure 3 : Durées médianes de ventilation mécanique	48
Tableau 5 : Données sur la ventilation	50
3. Résultats des critères de jugement secondaires	50
3.1 Objectifs de sédation	50
Tableau 6 : Événements indésirables neuropsychiques	51
3.2 Durées d'hospitalisation	51
Tableau 7 : Récapitulatif des durées d'hospitalisation	52
3.3 Mortalités	52
Figure 6 : Survie des patients à J90	53
Tableau 8 : Mortalités au sein des groupes	54
3.4 Effets indésirables	54
Tableau 9 : Répartition des différents événements indésirables	55
3.5 Impact financier	55
Figures 7 et 8 : Coûts de la sédation par dexmédétomidine	56
3.6 Consommations médicamenteuses	57
3.6.1 Hypnotiques et curares	57
Figures 9 et 10 : Doses des hypnotiques	58
Tableau 10 : Administration des hypnotique	58
3.6.2 Dérivés morphiniques	59
Figures 11, 12 et 13 : Doses cumulées des morphiniques	60
Tableau 11 : Administration des morphiniques	61
3.6.3 Antalgiques de palier 1 et 2	61
Tableau 12 : Administration des antalgiques de palier 1 et 2	62
3.6.4 Anxiolytiques	62
Tableau 13 : Administration des benzodiazépines et apparentés	64
3.6.5 Neuroleptiques	64
4. Analyse multivariée	66
Tableau 15 : Analyse multivariée au sein de la population générale	66
5. Analyse de la sous population d'insuffisants respiratoires chroniques	67
5.1 Comparabilité des groupes	67
5.1.1 Comorbidités à l'admission	67

Tableau 16 : Analyses en sous-groupes des données démographiques et comorbidités	68
5.1.2 Gravité à l'admission	69
Tableau 17 : Analyses en sous-groupes de la gravité à l'admission	69
5.1.3 Etiologie à l'admission	69
Tableau 18 : Analyses en sous-groupes des étiologies à l'admission	70
5.2 Résultats du critère de jugement principal	70
Tableau 19 : Analyse en sous-groupes des paramètres du sevrage ventilatoire	71
5.3 Résultats des critères de jugement secondaires	71
5.3.1 Objectifs de sédation	71
5.3.2 Durées d'hospitalisation	71
Tableau 20 : Analyses en sous-groupes des durées d'hospitalisation	72
5.3.3 Mortalités	72
Tableau 21 : Analyses en sous-groupes des mortalités	72
5.3.4 Événements indésirables	73
Tableau 22 : Analyses en sous-groupes des événements indésirables	73
5.3.5 Consommation médicamenteuse	74
5.3.5.1 Hypnotiques et curares	74
5.3.5.2 Dérivés morphiniques et antalgiques	75
Tableau 24 : Analyse en sous-groupes des dérivés morphiniques	75
5.3.5.3 Benzodiazépines et neuroleptiques	76
Tableau 25 : Consommation d'anxiolytiques et de neuroleptiques	76
5.3.6 Coût financier	77
5.4 Analyse multivariée	77
Tableau 26 : Analyse multivariée	77
<b>DISCUSSION</b>	<b>78</b>
1. Principaux résultats	78
1.1 Population	78
1.2 La durée de ventilation mécanique	79
1.3 Niveau de sédation	81
1.4 Le coût	83
1.5 Analyse de la sous population d'insuffisants respiratoires chroniques	83
1.6 Principaux effets indésirables	84
1.7 Le recours à d'autres thérapeutiques	86
2. Points forts de l'étude	87
3. Points faibles et limites de l'étude	88
4. Perspectives	90

<b>CONCLUSION</b>	<b>92</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>93</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>103</b>
Annexe 1 : Protocole de dilution de la Dexmédétomidine	103
Annexe 2 : Echelle RASS de sédation (d'après la SRLF)	104
Annexe 3 : Echelle de Ramsay    Annexe 4 : Echelle de Cambridge	105
Annexe 5 : Echelle BPS (d'après Payen JF et al. Critical Care Med 2001)	106
Annexes 6 et 7 : mortalités à J28 et durant la période d'étude	107
Annexe 8 : Grille tarifaire de la pharmacie du CH Dron	108

## RÉSUMÉ

**Contexte** : Le sevrage ventilatoire chez les patients intubés pour détresse respiratoire aiguë est un enjeu de la réanimation. En effet, la diminution de la durée de ventilation mécanique permet de réduire la morbi-mortalité et a un impact économique non négligeable. Dans cette étude, nous avons évalué l'intérêt de la dexmédétomidine (DEX) dans la sédation des patients intubés pour détresse respiratoire aiguë.

**Méthodologie** : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique de Janvier 2015 à Janvier 2018 au sein du service de réanimation du CH Dron Tourcoing. Tous les patients intubés pour une pathologie respiratoire aiguë étaient inclus. L'ensemble des données concernant la ventilation invasive, le sevrage ventilatoire, la survenue d'effets indésirables était recueillie. Les administrations de neuroleptiques, d'anxiolytiques ainsi que d'antalgiques étaient également étudiées. Deux groupes ont été constitués : un groupe "standard" comprenant tous les patients ayant eu du midazolam et/ou du propofol et un groupe DEX comprenant tous les patients qui avaient reçu de la dexmédétomidine en plus d'une sédation classique. Le critère de jugement principal était la durée de VM en jours, les principaux critères de jugement secondaires étaient : la mortalité, la durée d'hospitalisation et l'incidence de PAVM. Les patients présentant les caractéristiques suivantes avaient été exclus : âge inférieur à 18 ans, curarisation prolongée, instabilité hémodynamique prolongée, choc hémorragique, troubles de conduction avec un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré (BAV II ou III), insuffisance hépatocellulaire

grave, trouble neurologique grave, pathologie neuromusculaire et les femmes enceintes. Un test de Wilcoxon a été utilisé pour le critère de jugement principal.

**Résultats** : Sur 1824 patients admis en réanimation sur la période, 138 patients ont été inclus : 73 patients dans le groupe "standard" et 65 patients dans le groupe DEX. Le groupe DEX présentait une diminution non statistiquement significative de la durée de VM : médiane de 11 jours (IQR=7-20 jours) contre 13 jours (IQR= 6-23 jours) dans le groupe "standard" ( $p=0.4$ ). La durée médiane dans la cible de sédation était de 74% du temps dans le groupe DEX contre 50% dans le groupe "standard" ( $p<0,001$ ). La mortalité à J28 était similaire dans les 2 groupes. Les administrations de traitements adjuvants étaient sensiblement identiques. En analyse multivariée, ressortaient significatifs notamment l'augmentation des auto-extubations au sein du groupe DEX, OR=12,013 (1,75-82,455) ( $p=0,01$ ). Au sein de la sous population d'insuffisants respiratoires chroniques (IRC), la durée médiane de VAC était statistiquement diminuée dans le groupe DEX à 5 jours (IQR 3-11) contre 9,5 jours (IQR 5-20) dans le groupe standard ( $p=0,05$ ). Que ce soit dans la population générale ou d'IRC le coût total de la sédation était significativement augmenté dans le groupe DEX.

**Conclusion** : Une diminution non statistiquement significative de la durée de VM et de la morbi-mortalité a été retrouvée pour les patients ayant reçus de la DEX. Il serait intéressant de réaliser un travail de plus grande ampleur pour confirmer les résultats.

## ABSTRACT

**Context** : Mechanical ventilation (MV) weaning in intubated patients for acute respiratory diseases is an issue of modern resuscitation. In fact, the reduction of MV duration makes it possible to reduce morbidity and mortality and has a significant economic impact.

**Objective** : In this study, we evaluated the interest of dexmedetomidine (DEX) for sedation in intubated patients for acute respiratory disease.

**Design, settings and patients** : This is an observational, retrospective, monocentric study in the intensive care unit at the CH Dron Hospital, from January 2015 to January 2018. All patients who received MV for acute respiratory disease as the main diagnosis were included. Two groups were formed : a "standard" group comprising all patients who had midazolam and / or propofol and a DEX group comprising all patients who had received DEX in addition to conventional sedation. The primary endpoint was the duration of MV in days, the main secondary endpoints were : mortality, length of hospital stay, and incidence of Ventilator-Associated Pneumonia (VAP). Patients with the following characteristics were excluded: age <18 years, neuromuscular blockade > 7 days, prolonged hemodynamic instability, hemorrhagic shock, conduction disturbances with high-grade atrioventricular block (BAV II or III), severe hepatocellular insufficiency, severe neurological disorder, neuromuscular pathology and pregnant women. A Wilcoxon test was used for the primary endpoint.

**Results** : Of 1824 patients admitted in the ICU during the period, 138 patients were included (incidence of 7.56%) : 73 patients in the "standard" group and 65 patients in the DEX group. The DEX group had a non-statistically significant decrease in MV duration : median of 11 days (IQR = 7-20 days) versus 13 days (IQR = 6-23 days) in the "standard" group ( $p = 0.4$ ) . The rate in the sedation target was 74% of the time in the DEX group (IQR 50-91%) versus 50% in the "standard" group (IQR 20-67%). Day 28 mortality was decreased in the DEX group : 6 patients (9.2%) compared to the "standard" group 9 patients (12.3%) ( $p = 0.56$ ). The incidence of VAP was reduced in a non-statistically significant manner in the DEX group of 22 patients (33.8%) compared to 30 patients (41.1%) in the "standard" group ( $p = 0.38$ ). Day 28 mortality was similar in both groups. Adjuvant treatment administrations were substantially identical. In multivariate analysis, significant increases was found in the DEX group especially for self extubation, OR = 12.013 (1.75-82.455) ( $p = 0.01$ ). In the subpopulation of chronic respiratory insufficiency (CRI), the median duration of Controlled Ventilation was statistically decreased in the DEX group 5 days (IQR 3-11) compared to 9.5 days (IQR 5-20) in the group standard ( $p = 0.05$ ). Whether in the general population or CRI population the total cost of sedation was significantly increased in the DEX group.

**Conclusion** : A non-statistically significant decrease in MV duration and morbidity-mortality was found for patients who received DEX in ICU. It would be interesting to confirm the results with other studies.



## INTRODUCTION

### **1. Etat des lieux de la pratique de la sédation dans l'insuffisance respiratoire aiguë**

#### **1.1 Définition de l'insuffisance respiratoire aiguë**

L'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) est définie par l'incapacité de maintenir une hématoxémie normale. Cela se traduit au niveau des gaz du sang par la présence d'une hypoxémie, avec une pression partielle du sang artériel en oxygène ( $\text{PaO}_2$ ) inférieure à 80 mmHg et une saturation artérielle de l'hémoglobine en oxygène ( $\text{SaO}_2$ ) inférieure à 95 %. Elle peut être associée ou non à une hypercapnie (pression partielle du sang artériel en gaz carbonique ( $\text{PaCO}_2$ ) supérieure à 45 mmHg). Lorsque les mécanismes de compensation cardio-respiratoire sont dépassés, des signes d'insuffisance cardiaque et d'atteintes neuro-psychiques peuvent apparaître.

La physiopathologie de l'IRA est complexe. Tout d'abord, l'IRA peut être liée à une atteinte de la fonction neuromusculaire. Elle peut être primitive (ex : polyradiculonévrite, intoxication médicamenteuse...) ou secondaire à une augmentation du travail respiratoire lié à une augmentation de la demande ventilatoire notamment en cas d'hyperthermie, à une atteinte de l'arbre trachéo-bronchique avec augmentation des résistances des voies aériennes (ex : bronchospasmes...), à une diminution de la compliance thoraco-pulmonaire (ex : OAP, pneumothorax...).

L'IRA peut également être liée à une altération de la fonction d'échange pulmonaire. Elle peut être liée à un effet espace mort (ex : EP, hypovolémie), à un effet shunt intra pulmonaire (ex : pneumonie, atélectasie, pleurésie...) et/ou un trouble de la diffusion avec atteintes du parenchyme pulmonaire (ex : OAP, SDRA avec une augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire). Pour finir, une atteinte de la fonction transport (ex : intoxication CO) peut être à l'origine de l'IRA.

On peut distinguer ainsi deux grands types d'insuffisance respiratoire aiguë : les insuffisances respiratoires essentiellement hypoxémiques et les insuffisances respiratoires essentiellement hypercapniques. Cette distinction a un double intérêt, non seulement elle permet de classer l'IRA dans un cadre nosologique, mais elle permet aussi d'orienter la prise en charge thérapeutique avec le recours à une oxygénothérapie pour la première catégorie ou une ventilation mécanique type VNI pour la seconde.

A noter qu'il existe deux autres types : la défaillance respiratoire aiguë sans hypoxémie mais associée à une hypoxie tissulaire (représentée en grande partie par le choc septique par altération microcirculatoire) et la détresse respiratoire aiguë sans hypoxémie ni hypoxie tissulaire (obstruction des VAS).

Dans la pratique clinique, le raisonnement clinique repose fréquemment sur l'analyse des gaz du sang, tant pour l'établissement d'un diagnostic que pour le suivi après initiation d'une thérapeutique. Avec l'étude de la formule suivante, où  $CaO_2$  est la concentration artérielle totale en O<sub>2</sub> :  **$CaO_2 = 1,34 \times Hb \times SpO_2 + PaO_2 \times 0,0031$** , il convient de ne pas raisonner uniquement sur la  $PaO_2$ , qui représente en condition

normobare une infime partie de la concentration totale artérielle en  $O_2$ , mais également sur la  $SaO_2$ , qui est l'élément déterminant de la  $CaO_2$ .

## 1.2 La sédation en réanimation

La réanimation est destinée aux patients qui présentent ou sont susceptibles de développer une ou plusieurs défaillances d'organes mettant en jeu le pronostic vital. Elle implique donc le recours à des méthodes de suppléances d'organes, pouvant être source d'inconfort et/ou de souffrances physiques et morales.

La sédation consiste à maintenir le patient dans un état de confort et de sécurité suffisant pour permettre la réalisation de soins et de gestes. Elle fait intervenir essentiellement des moyens médicamenteux. Elle nécessite de prendre en compte plusieurs paramètres comme la douleur, l'anxiété, l'inconfort du patient. Son but principal est donc de pouvoir prodiguer les soins indispensables au patient, imposés par chaque situation clinique.

Cependant, la sédation ne doit pas constituer un frein ou un obstacle au bon déroulement de la prise en charge. En effet, nombreux sont les effets secondaires liés à la sédation dont l'hypotension artérielle, nécessitant parfois le recours à des amines vasopressives, le délirium et l'état d'agitation pouvant conduire à une anxiolyse et/ou une contention physique, l'augmentation du risque d'infections nosocomiales, l'augmentation de la durée d'hospitalisation et de la mortalité en réanimation (1). Il est donc impératif d'optimiser la sédation des patients de réanimation.

## 2. Les enjeux d'une sédation participative

Les enjeux actuels concernant la sédation sont nombreux et répondent à de multiples logiques. La première est la recherche d'une molécule adaptée à chaque patient et à chaque situation clinique, facilement utilisable et présentant le moins d'effets indésirables possibles.

L'hospitalisation en réanimation peut être traumatisante pour le patient, il a été montré que la sédation est un facteur influençant du risque de stress post-traumatique (PTSD), une étude sur le rat montrait une augmentation du risque de développer un PTSD avec du propofol ou de la kétamine par rapport à la DEX **(2)**.

Plusieurs études dont celle de Salgado *et al.* ont montré qu'il était possible de recourir à une sédation légère sans augmenter la morbi-mortalité en réanimation **(3)**.

En allant plus loin, Shehabi *et al.* a montré que l'intensité de la sédation est un facteur indépendant d'augmentation de la mortalité, du délirium et du retard d'extubation **(4)**.

De plus, rationaliser les dépenses de santé est devenu un enjeu majeur, l'utilisation d'une sédation légère (participative ou "rousable sedation") permettrait de diminuer le coût financier d'une prise en charge médicale, grâce à une diminution des durées d'hospitalisation et de ventilation invasive, malgré un surcoût lié à l'utilisation de la dexmédétomidine (DEX) par rapport aux autres hypnotiques **(5-8)**.

Enfin, la tendance actuelle consiste à rendre les patients acteurs de leurs soins, une sédation dite “participative” est de plus en plus recherchée. Le patient peut alors interagir avec son milieu et participer à sa propre prise en charge (échanger de façon non verbal à l’aide d’une ardoise, participer activement aux séances de kinésithérapie...). Cela permettrait au patient d’avoir un meilleur vécu de son hospitalisation et de favoriser une réhabilitation précoce. Cependant certains travaux comme celui de Corbet *et al.* ont montré que le ressenti de l’inconfort n’était pas amélioré sous dexmédétomidine par rapport au propofol chez des patients en post-opératoire d’un pontage coronarien **(9)**.

### **3. La sédation par dexmédétomidine (DEX)**

La sédation en Réanimation associe classiquement un hypnotique (le midazolam ou le propofol) à un dérivé morphinique (le sufentanil, le rémifentanil ou le fentanyl). Plus récemment, une alternative aux hypnotiques classiques est apparue. Il s’agit des alpha-2 agonistes, qui permettent une sédation “participative”. Il existe deux alpha-2 agonistes : la clonidine, qui n’a pas l’autorisation de mise sur le marché dans cette indication, et la DEX. La DEX a une action alpha-2 agoniste six fois plus importante que la clonidine, et possède une durée d’action nettement plus brève. Cependant, cette stratégie de sédation n’est envisageable que pour des niveaux de sédations légers à modérés **(10,11)**. Elle ne peut pas être utilisée pour

une sédation profonde, notamment pour une neurosédation ou dans les situations nécessitant une curarisation... Pour la surveillance de la profondeur de sédation, l'utilisation du RASS est validée pour la DEX. Elle était en effet comparée au propofol grâce au BIS (Bispectral index), gold standard pour le monitoring de la profondeur de sédation **(12, 13)**.

La DEX cible les récepteurs alpha-2 adrénergiques présents dans le système nerveux central et au niveau cardiaque. Elle a un effet sympatholytique puissant par diminution de la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses. Ses effets sédatifs résident dans la diminution de la stimulation du locus coeruleus, situé au niveau du tronc cérébral **(14, 15)**. D'un point de vue pharmacocinétique, la DEX est principalement métabolisée par voie hépatique. Ses métabolites ont une activité pharmacologique négligeable et sont éliminés par voies urinaires. Sa demi-vie contextuelle est d'environ 3 heures. L'efficacité et la biodisponibilité de la DEX varie en fonction des situations physiologiques ou pathologiques. Il est indispensable d'adapter la posologie d'administration en fonction du poids du patient **(16)**. En cas d'hypoalbuminémie ou chez le sujet âgé, la demi-vie contextuelle peut être augmentée **(17,18)**. Smithburger *et al.* ont montré que l'efficacité de la DEX était variable d'un individu à l'autre. Par exemple, si le SAPS II était bas ou si le patient était traité par un antidépresseur, l'efficacité était augmentée **(19)**.

Par ailleurs, il est démontré que le recours à une sédation "lourde" basée notamment sur l'utilisation de benzodiazépines est un facteur de risque de syndrome de stress post-traumatique et de délire en réanimation **(20)**. Ainsi, plusieurs études ont mis en

évidence que l'utilisation de la DEX en service de soins intensifs ou de réanimation permettait de réduire le délirium **(21-23)**. Le patient se retrouve ainsi plus calme et apaisé. Il est plus apte à conserver ses capacités intellectuelles, avec une diminution voire disparition de l'anxiété et de l'agitation **(24)**. L'American College of Critical Care Medicine a établi des recommandations sur l'analgésie et le delirium en réanimation. Elle recommande de ne pas utiliser de benzodiazépines en première intention, pour améliorer le devenir des patients ventilés et sédatisés en réanimation, sans pour autant privilégier la DEX ni le propofol.

Enfin, il est démontré que la dexmédétomidine améliore la qualité du sommeil des patients sédatisés, avec un rephasage du sommeil et une augmentation des phases 2, associé à une préservation du cycle jour-nuit **(25,26)**.

En résumé, plusieurs études, dont l'étude PRODEX-MIDEX ont montré l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de la DEX pour la réalisation d'une sédation légère ou modérée avec une efficacité équivalente au propofol ou au midazolam **(27)**.

#### 4. Rationnel de cette étude

La DEX a reçue l'AMM en décembre 2012 pour une sédation légère à modérée pour les patients intubés-ventilés, sans avantage clinique démontré par rapport au midazolam ni au propofol (commission de transparence CT-12359).

De nombreuses études ont évalué l'impact de la DEX sur la durée de la ventilation invasive. Elle diminuerait la durée de celle-ci, mais ceci au sein de populations très hétérogènes (28-36). A notre connaissance, il n'existe pas d'étude ciblant plus spécifiquement la population atteinte d'une pathologie respiratoire aiguë nécessitant une ventilation invasive.

D'un point de vue pharmacodynamique, l'utilisation de la DEX pourrait être intéressante chez les patients atteints d'une insuffisance respiratoire aiguë car elle n'entraîne pas de dépression des centres respiratoires et permet la conservation de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie. Cette propriété n'est pas retrouvée avec les autres agents sédatifs comme le propofol ou le midazolam (37-39). De plus, dans l'étude de Devlin *et al.*, la DEX permettait une réduction de l'index apnée-hypopnée, associée à un sommeil se rapprochant d'un sommeil plus physiologique (40).

Dans la population atteinte de maladies respiratoires chroniques, elle permettrait une amélioration des paramètres respiratoires, avec augmentation du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, une bronchodilatation, une augmentation de la compliance pulmonaire et une réduction de l'espace mort chez les patients opérés d'une chirurgie cardio-pulmonaire (41). La DEX réduirait également la réactivité bronchique (étude

réalisée chez le chien après pulvérisation d'histamine par voie endotrachéale) **(42)**.

De plus, la réponse ventilatoire à l'hypercapnie est préservée.

Le maintien d'un niveau de vigilance suffisant préserverait certains réflexes, notamment le réflexe de toux **(39)**. Ceci permettrait une extubation plus rapide des patients **(43)**. Ce réflexe est essentiel pour la prévention des micro-inhalations et par conséquent la prévention des PAVM. En effet, Nseir *et al.* montraient que l'altération de la motilité intestinale et l'altération de la microcirculation provoquaient les micro-inhalations. Elles pouvaient résulter de la sédation excessive, associée à un effet immunomodulateur de celle-ci. Il paraît donc nécessaire de privilégier des molécules comme le propofol ou la DEX, d'adapter au mieux les sédations à l'aide de protocoles de sédation, et d'établir des protocoles de sevrage ou d'interruption quotidienne des sédations **(44)**.

Cependant, une méta-analyse de *Tan et al.* avaient mis en évidence l'hétérogénéité des résultats **(45)**. Une méta-analyse menée par *Constantin et al.* montrait une réduction de la durée d'hospitalisation en réanimation, de la durée de VM et du délirium, avec des résultats hétérogènes entre les différentes études **(31)**.

Pour finir, une étude animale chez le rat montrait que la DEX pouvait réduire l'atteinte parenchymateuse liée au VILI. Les doses administrées étaient cependant supra-physiologiques, équivalentes à dix fois la posologie humaine usuelle **(46)**.

Bien que la DEX ait de nombreux effets bénéfiques, ils sont contrebalancés par des effets indésirables propres aux alpha-2 agonistes : instabilité hémodynamique avec survenue de bradycardie ou d'hypotension artérielle, troubles du transit, avec le ralentissement de la motilité intestinale et l'apparition d'une constipation pouvant

conduire à une véritable occlusion, associée dans les formes les plus graves à un syndrome du compartiment abdominal **(47-51)**.

Pour toutes ces raisons, il nous semble intéressant d'évaluer l'impact de la DEX dans cette indication. Réduit-elle la durée de ventilation invasive, comparé aux schémas de sédation classique ? Afin d'optimiser l'administration de DEX, il nous paraît également nécessaire de mettre en place au sein des services de réanimation un protocole d'utilisation de la DEX, ce qui a été fait au sein du service de réanimation du CH Tourcoing.

## MATERIEL ET METHODES

Ce travail est une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique réalisée de janvier 2015 à Janvier 2018, au sein du service de réanimation polyvalente du centre hospitalier de Tourcoing.

### 1. Patients

#### 1.1 Critères d'inclusion

Etaiement inclus tous les patients de plus de 18 ans, hospitalisés en réanimation pour une durée de plus de 48 heures, intubés pour détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique invasive de plus de 24 heures et nécessitant une sédation légère à modérée. Une sédation légère à modérée correspond à un RASS compris entre -1 et 0, ce qui correspond à un score de 2 ou 3 sur l'échelle de Cambridge (cf. annexes), plusieurs études ont démontré la comparabilité de ces deux types d'échelles **(52, 53)**.

## 1.2 Critères d'exclusion

Les patients présentant les caractéristiques suivantes n'ont pas été inclus dans l'étude :

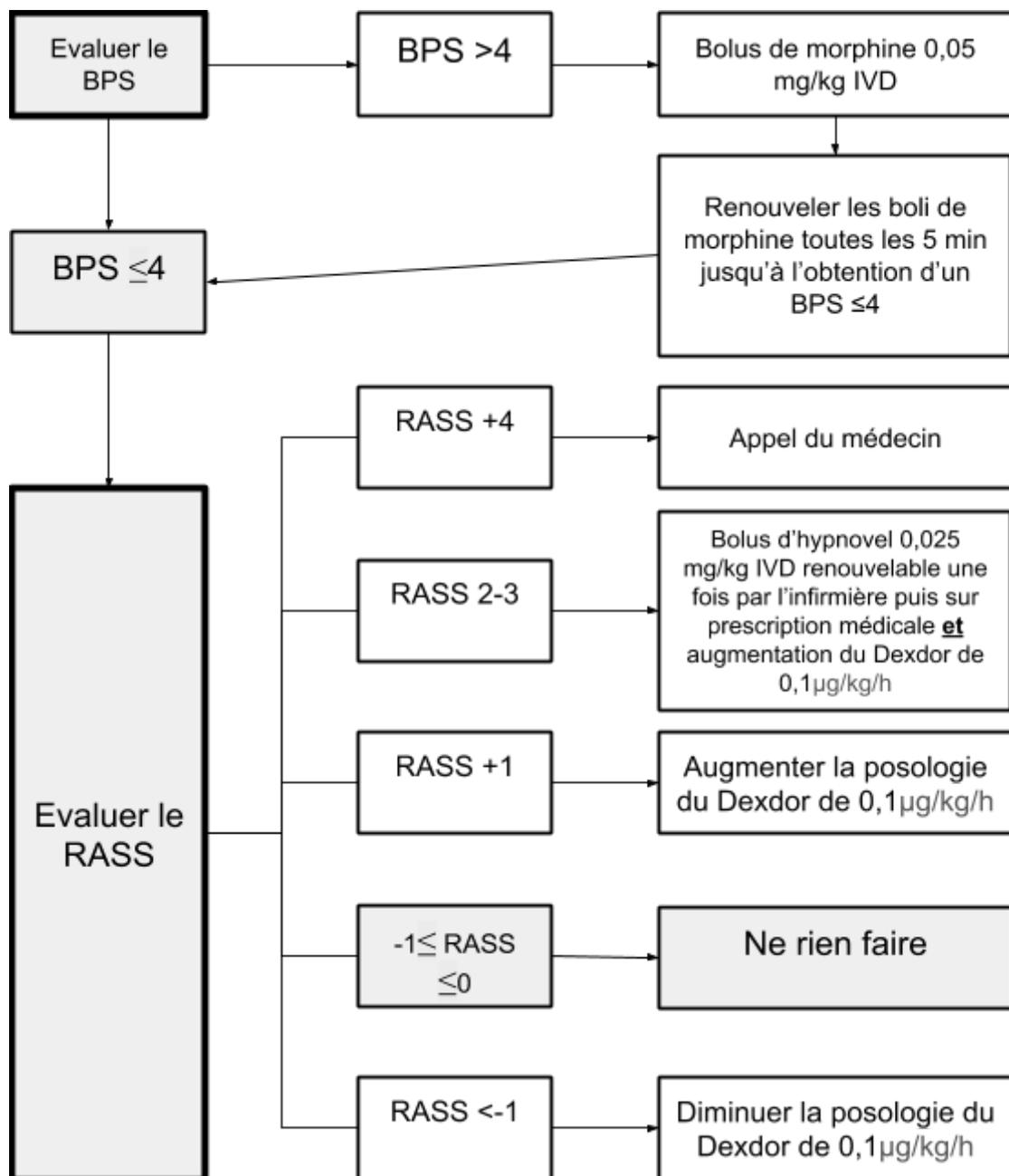
- Âge < 18 ans
- Les patients ayant besoin d'une curarisation prolongée (supérieure à une semaine en continu)
- Les patients présentant une instabilité hémodynamique prolongée avec une dose de noradrénaline supérieure à 2 mg/h avec une PAM < 55mmHg,
- Les patients présentant un angor instable ou infarctus du myocarde à la phase aiguë
- Les patients en choc cardiogénique avec une FEVG<30% ou présentant un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré (BAV II ou III) non appareillé, ou une bradycardie soutenue avec une fréquence cardiaque inférieure à 50 battements par minute
- Les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire sévère aiguë ou chronique (Child Pugh C)
- Les patients présentant une pathologie grave du système nerveux centrale (AVC, démence évoluée, état de mal épileptique) ou devant bénéficier d'une neurosédation, les patients présentant une pathologie neuromusculaire aiguë ou chronique
- Les femmes enceintes.

## 2. Protocole de sédation

La sédation classique associait un hypnotique : le midazolam ou le propofol, à un dérivé morphinique : le sufentanil ou le rémifentanil. L'utilisation de la sédation par DEX était laissée à l'appréciation du clinicien, eu égard à la situation clinique (états hémodynamique et respiratoire compatibles avec une sédation légère à modérée), ainsi qu'aux contre-indications relatives ou absolues présentées par les patients. L'objectif était d'initier le traitement par DEX le plus précocement possible après l'intubation, idéalement dans les premières 24h.

Après prescription médicale, le protocole d'utilisation de la DEX élaboré au sein du service était suivi par l'équipe soignante. La DEX était administrée sur une voie dédiée, le plus souvent sur VVC. Le recours à des bolus était interdit. Le niveau de sédation était évalué par l'échelle de sédation RASS. L'objectif de sédation était un RASS compris entre 0 et -1. La dose initiale était fixée à 0,4 µg/kg/h, avec une augmentation par palier de 0,1 µg/kg/h si nécessaire toutes les 30 à 45 minutes. Si le score RASS ≥ 2, un bolus de 0,025 mg/kg de midazolam était réalisé, suivi d'une augmentation de la dose de DEX de 0,1 µg/kg/h. En fonction du score BPS, des bolus de morphine de 0,05 mg/kg étaient réalisés jusqu'à obtention d'un BPS ≤ 4. La posologie maximale de DEX admise dans le protocole était de 1,4 µg/kg/h. Au-delà de cette posologie et/ou persistance d'un état d'inconfort ou d'agitation du patient, la sédation par DEX était considérée comme un échec. Une sédation classique était alors reprise.

Le relais sédation classique / sédation par DEX était réalisé sur 2 heures environ, avec l'initiation de la sédation par DEX à la posologie de départ à H0, suivi d'une diminution de moitié de la posologie de l'hypnotique à H1 et arrêt de l'hypnotique à H2. Dans l'intervalle, la posologie de la DEX pouvait être incrémentée comme détaillé ci-dessus pour obtenir les niveaux de sédation (RASS) et d'analgésie (BPS) souhaités.



**Figure 1 : Protocole d'administration de la dexmédétomidine (Dexdor®) en vigueur au sein du service**

### **3. Recueil de données**

Les données étaient analysées à partir des dossiers médicaux des patients (dossier papier et dossier informatique, logiciel HM®), des dossiers d'anciennes hospitalisations et de documents fournis par différents intervenants médicaux. Les données biologiques et bactériologiques étaient analysées à partir des résultats fournis par le laboratoire du CH de Tourcoing (logiciel Cyberlab®).

#### **3.1 Caractéristiques générales des patients**

Les caractéristiques générales du patient (âge, poids, sexe) ainsi que le motif principal d'admission en réanimation étaient collectés. Les comorbidités suivantes étaient relevées :

- HTA
- Insuffisance cardiaque
- AVC
- Diabète
- Néoplasie solide
- Pathologie hématologique
- Cirrhose
- Immunodépression (définie selon les critères APACHE II : chimiothérapie, radiothérapie, immunosuppresseurs, corticoïdes au long cours ou à fortes

doses, associés ou non à une des 3 maladies suivantes : leucémie, lymphome ou SIDA)

- Comorbidités respiratoires : les comorbidités respiratoires étaient relevées à partir des dossiers médicaux si disponibles ou à partir du logiciel HM, avec collecte de tous les documents médicaux et compte rendus d'examens paracliniques. Nous avons donc établi le type de pathologies respiratoires chroniques (BPCO, emphysème, asthme, syndrome d'obésité hypoventilation, SAS...), ainsi que sa sévérité et la nécessité d'une OLD et/ou un appareillage par CPAP ou VNI.
- Addictions : Une alcoolisation chronique, un tabagisme actif ou une toxicomanie ont été recherchés. En cas de toxicomanie sevrée, la recherche d'une substitution par Subutex® ou Méthadone a été recherchée.
- Scores de gravité : l'IGS II à l'admission en réanimation, le score APACHE II, et le score SOFA ainsi que le SOFA respiratoire étaient recueillis. La présence d'un état de choc à l'entrée était également colligée.

### **3.2 Diagnostic étiologique principal**

Le diagnostic étiologique principal est celui retenu dans le courrier final d'hospitalisation en concordance avec le diagnostic principal renseigné dans les cotations d'acte CIM 10.

### 3.3 Données sur les sédations

L'ensemble des thérapeutiques utilisées au cours de l'hospitalisation en réanimation, noté sur les feuilles journalières de prescription et les feuilles bihebdomadaires, était collecté. Pour chaque molécule de sédation étaient relevées la durée d'utilisation en heures, ainsi que la dose totale cumulée sur le séjour. Chaque sédation utilisée en recours était notée. Il en est de même pour l'utilisation des morphiniques, des anxiolytiques et des antipsychotiques. Pour la DEX, les posologies minimale et maximale administrées étaient collectées.

### 3.4 Données étudiées

Le critère de jugement principal étudié était la durée de ventilation mécanique évaluée en jours. Les critères de jugements secondaires étudiés étaient :

- L'évaluation du sevrage ventilatoire qui comprenait :
  - La durée en VAC,
  - Le délai de la première mise en mode assisté,
  - Le délai de la première épreuve de sevrage ventilatoire,
  - Le délai de la première mise au fauteuil,
  - Le nombre de jour sans ventilation mécanique à J28
- La durée de séjour en réanimation et à l'hôpital,
- La mortalité intra-hospitalière, à J28 et à J90

→ Evaluation des prescriptions de sédatifs, d'anxiolytiques, de neuroleptiques et d'antalgiques

→ La survenue d'événements indésirables :

- Extubation accidentelle ou auto-extubation
- Neurologique / psychiatriques : agitation, anxiété, syndrome confusionnel et syndrome de sevrage
- Cardiologiques : tachycardie, arythmie, bradycardie avec fréquence cardiaque inférieur à 50 battements par minutes, hypotension ou hypertension
- Digestifs : intolérance digestive, constipation avec le nombre de jours sans selles, syndrome occlusif et recours à des laxatifs et/ou prokinétiques
- Infectieux avec recherche des PAVM

→ Le coût de la sédation intraveineuse et le coût par jour de ventilation mécanique invasive. Les coûts étaient calculés uniquement sur la base des hypnotiques et des morphiniques. La grille tarifaire de la pharmacie de l'hôpital est fournie en annexe (**Annexe**). Les antalgiques, les neuroleptiques ainsi que les anxiolytiques par voie per os n'étaient pas pris en compte.

Enfin une analyse en sous-groupe de la population présentant une pathologie respiratoire chronique a été réalisée.

#### **4. Ethique**

S'agissant d'une étude n'impliquant pas la personne humaine car portant sur la réutilisation de données à partir d'une base de données, anonymisée et déclarée à la CNIL. Un accord du comité d'éthique locale a été obtenu.

#### **5. Analyses statistiques**

Les variables qualitatives étaient décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Selon les effectifs, un test de Chi-2 ou un Fisher était réalisé.

Les variables quantitatives étaient décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile selon les cas. La normalité des distributions était vérifiée par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilk. Si les effectifs étaient suffisants, les variables quantitatives étaient comparées par l'intermédiaire du test de Mann-Whitney. Pour l'évaluation de la durée de ventilation mécanique, un test non paramétrique de Wilcoxon ainsi qu'une modélisation de Fine Gray ont été utilisés pour la prise en compte du risque compétitif lié au décès

Les paramètres qui ressortaient significativement dans l'analyse univariée étaient intégrés dans un modèle logistique multivarié.

La survie globale était estimée par la méthode de Kaplan-Meier et a été comparée entre les groupes par l'intermédiaire de tests du log-rank.

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA) par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille.

# RÉSULTATS

## 1. Plan de l'étude

### 1.1 Répartition de la population de l'étude

Sur 1824 patients admis en réanimation sur la période d'inclusion, 172 patients nécessitaient une ventilation mécanique invasive pour une défaillance respiratoire aiguë (Cf Flow-chart). Parmi les 172 patients, 138 remplissaient les critères d'inclusion. 34 patients étaient exclus, car :

- 4 patients transférés dans un autre service de réanimation,
- 5 patients exclus pour état de choc réfractaire,
- 2 patients sédatisés uniquement le temps de la curarisation,
- 2 patients n'ayant reçu aucune sédation ou durant moins d'une heure,
- 5 patients sortis avec machine personnelle de VSAI-VAC-VS en intermittence,
- 2 patients présentant une pathologie neuromusculaire,
- 1 patient présentant une décompensation d'une schizophrénie sévère,
- 6 patients nécessitant une curarisation et du DV sans levée possible de la sédation,
- 7 cérébro-lésés (AVC, encéphalite, crise convulsive, HTIC) (**Figure 2**).

Les 138 patients étaient répartis en deux groupes : 73 patients dans le groupe standard et 65 patients dans le groupe DEX.

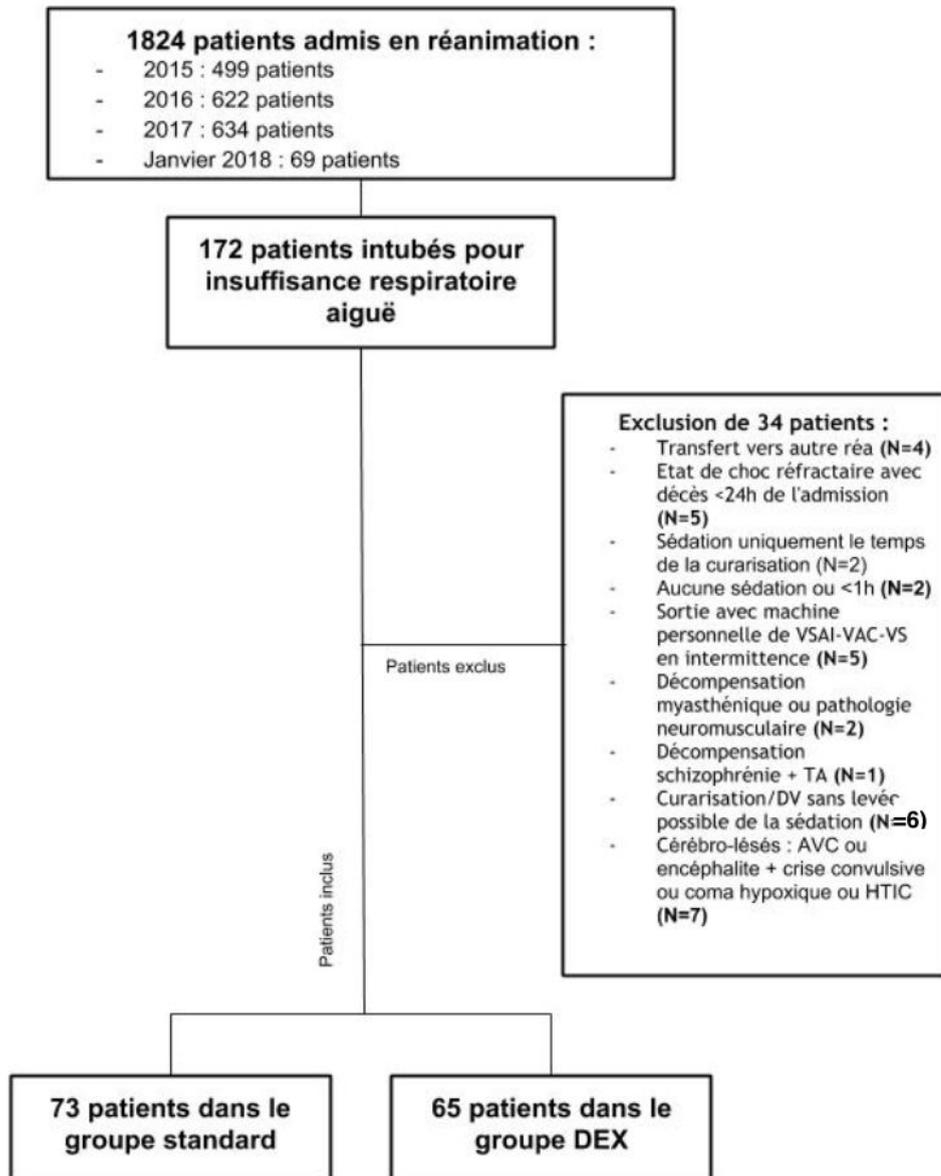


Figure 2 : Diagramme de flux.

## 1.2 Données démographiques et comorbidités

L'âge médian des patients inclus dans l'étude était de 68 ans dans le groupe standard, contre 63 ans dans le groupe dexmédétomidine, sans différence significative ( $p = 0,84$ ). En revanche, il est retrouvé une différence statistiquement significative concernant le sexe, avec une surreprésentation des hommes dans le groupe DEX : 48 patients (73,8%) contre 41 patients (56,2%) dans le groupe standard ( $p=0,03$ ). Le poids médian était de 71 Kg dans le groupe standard contre 72 Kg dans le groupe DEX, sans différence significative ( $p = 0,62$ ).

Les deux groupes étaient comparables sur le critère "au moins une comorbidité à l'entrée" avec 58 patients (79,5%) dans le groupe témoin contre 47 patients (72,3%) dans le groupe DEX ( $p=0,33$ ). Concernant les comorbidités, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes, sauf pour les patients souffrant d'une addiction : 42,5 % dans le groupe standard contre 63,1% dans le groupe DEX ( $p = 0,02$ ). Cependant, aucune différence significative n'était objectivée concernant l'alcoolisation chronique, le tabagisme actif ainsi que la toxicomanie

Ci-après sont reprises, dans un tableau descriptif, l'ensemble des comorbidités avec leur répartition au sein des deux groupes.

Données démographiques et comorbidités	Unités	Standard (n=73)	Dexmédétomidine (n=65)	p value
Sexe masculin	N(%)	41 (56,2)	48 (73,8)	0,03
Age (années)	Moyenne (écart type)	64,7 (+/- 14,2)	64,6 (+/-13,7)	0,84
Poids (Kg)	Médiane (Q1 - Q3)	71 (62 - 91)	72 (57 - 90)	0,62
Addictions	N(%)	31 (42,5)	36 (63,1)	0,02
Alcool	N(%)	19 (26)	24 (37)	0,16
Tabac	N(%)	20 (27,4)	28 (43)	0,06
Toxicomanie	N(%)	2 (2,7)	5 (7,7)	0,25
Comorbidités à l'entrée	N(%)	58 (79,5)	47 (72,3)	0,33
Obésité	N(%)	19 (26,0)	20 (30,8)	0,54
HTA	N(%)	28 (38,4)	25 (38,5)	0,99
Insuffisance cardiaque	N(%)	9 (12,3)	5 (7,7)	0,73
AVC	N(%)	9 (12,3)	5 (7,7)	0,73
Diabète	N(%)	20 (27,4)	14 (21,5)	0,43
Néoplasie solide	N(%)	11 (15,1)	8 (12,3)	0,64
Cirrhose	N(%)	4 (5,5)	2 (3,1)	0,68
Immunodéprimé	N(%)	3 (4,1)	3 (4,6)	1,00
Pathologie respiratoire chronique	N(%)	40 (54,8)	42 (64,6)	0,24

**Tableau 1 : Données démographiques et comorbidités à l'admission**

### 1.3 Comorbidités respiratoires

Les patients atteints d'une insuffisance respiratoire chronique étaient plus nombreux dans le groupe DEX avec 42 patients (64,6%) contre 40 patients (54,8%) dans le groupe standard, sans différence statistiquement significative. Concernant les types d'atteintes respiratoires chroniques, la présence d'une OLD était retrouvée chez 12 patients (16,4%) contre 11 patients (16,9%) respectivement dans les groupes standard et DEX ( $p = 0,94$ ) et l'appareillage par VNI au long cours chez 7 patients (9,6%) contre 8 patients (12,3%) respectivement ( $p = 0,61$ ).

Catégorie	Unité	Standard	Dexmédétomidine	p value
BPCO	N(%)	32 (43,8)	39 (60,0)	0,06
Restrictif	N(%)	5 (6,8)	1 (1,5)	0,21
Asthme	N(%)	4 (5,5)	7 (10,8)	0,25
OLD	N(%)	12 (16,4)	11 (16,9)	0,94
VNI	N(%)	7 (9,6)	8 (12,3)	0,61

**Tableau 2 : répartition des maladies respiratoires chroniques**

### 1.4 Gravité à l'entrée en réanimation

Les deux groupes présentaient la même gravité à l'admission avec un score IGS II à 42 pour les deux groupes ( $p=0,37$ ) et un score SOFA légèrement différent, non statistiquement significatif : 5 dans le groupe DEX contre 4 dans le groupe standard ( $p=0,47$ ). L'ensemble des scores est repris dans le tableau ci-dessous.

Gravité à l'entrée	Modalités	Standard (n = 73)	Dexmédétomidine (n = 65)	p value
IGS II	Médiane (Q1 - Q3)	42 (33 - 51)	42 (36 - 51)	0.37
SOFA	Médiane (Q1 - Q3)	4 (2 - 7)	5 (2 - 8)	0.47
APACHE II	Médiane (Q1 - Q3)	14 (10 - 20)	15,5 (11 - 20)	0.74
Choc septique	N(%)	16 (21,9)	18 (27,7)	0.43

**Tableau 3 : gravité des patients à l'admission**

### 1.5 Étiologies des insuffisances respiratoires

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les étiologies, excepté pour les surinfections bronchiques de BPCO pour lesquelles il y avait 18 patients (24,7%) contre 29 patients (44,6%) respectivement dans les groupes standard et DEX ( $p=0,014$ ). Aucune analyse statistique n'était réalisée concernant les patients atteints d'une embolie pulmonaire, d'une décompensation cardiaque gauche ou d'un pneumothorax car les effectifs étaient insuffisants. De

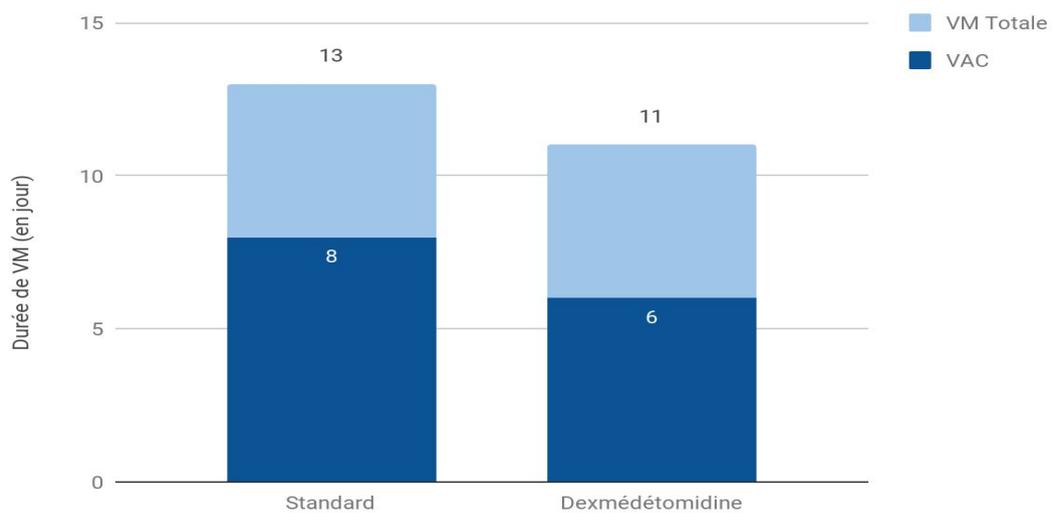
plus, aucun patient présentant une intoxication médicamenteuse ou atteint d'un traumatisme thoracique n'était recensé.

Etiologies	Unités	Standard (n=73)	Dexmédétomidine (n=65)	p value
Pneumonie aiguë bactérienne	N(%)	47 (64,4)	44 (67,7)	0.68
Pneumonie aiguë virale	N(%)	4 (5,5)	5 (7,7)	0.73
Embolie pulmonaire	N(%)	5 (6,8)	1 (1,5)	0,21
Décompensation cardiaque gauche	N(%)	5 (6,8)	1 (1,5)	0,21
Pneumothorax	N(%)	0 (0)	2 (3,1)	0,22
Période postopératoire	N(%)	2 (2,7)	2 (3,1)	0,88
Asthme	N(%)	6 (8,2)	3 (4,6)	0.50
Surinfection bronchique d'une BPCO	N(%)	18 (24,7)	29 (44,6)	0.014
SDRA	N(%)	5 (6,8)	4 (6,2)	1.00
Choc septique	N(%)	16 (21,9)	18 (27,7)	0.43
Autres	N(%)	8 (11,0)	7 (10,8)	0.97

**Tableau 4 : Étiologies des insuffisances respiratoires**

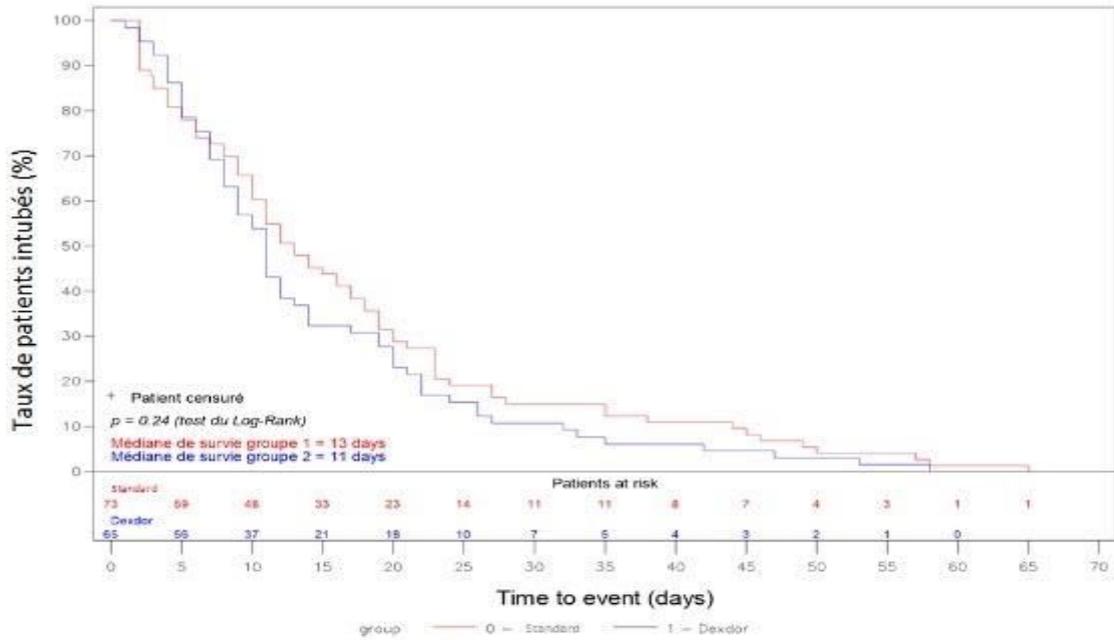
## 2. Résultats du critère de jugement principal

Au sein de la population étudiée, nous avons retrouvé une diminution de durée de ventilation mécanique (VM) pour le groupe DEX non statistiquement significative : médiane de durée de VM de 11 jours (7 - 20) contre 13 jours (6 - 23) dans le groupe standard ( $p=0.40$ ).



**Figure 3 : Durées médianes de ventilation mécanique**

Ci-après, les résultats sous forme de courbes de Kaplan-Meier, avec en ordonnées, la proportion de patient ventilés et en abscisses, le temps en jours :



**Figure 4 : Taux de patients ventilés au cours du temps**

En s'intéressant au nombre de jours sans VM à J28, nous observons dans le groupe DEX une médiane de 17 jours (2 - 21) sans VM contre 12 jours (0 - 21) pour les patients du groupe standard (p=0,26). L'ensemble des paramètres sur le sevrage respiratoire sont détaillés dans le tableau ci-après.

Ventilation en jours médians (IQR)	Standard	Dexmédétomidine	p value
Durée ventilation invasive	13 (6 - 23)	11 (7 - 20)	0,40
Durée en VAC	8 (4 - 16)	6 (3 - 14)	0,21
Jours sans VM à J28	17 (2 - 21)	12 (0 - 21)	0,26
Délai de la première mise en mode assisté	5 (2 - 8)	4 (2 - 6)	0,15
Délai 1ere épreuve de sevrage	9 (4 - 14)	8 (5 -11)	0,79
Délai 1ere mise au fauteuil	11 (7 - 20)	11 (7 - 17)	0,49

**Tableau 5 : Données sur la ventilation**

### 3. Résultats des critères de jugement secondaires

#### 3.1 Objectifs de sédation

Le niveau de sédation cible était plus fréquemment atteint au sein du groupe DEX, avec 74% (IQR 50 - 91) du temps de sédation passé dans la cible contre 50% du temps dans le groupe standard (IQR 20 - 67) ( $p < 0,001$ ). Le RASS médian dans le groupe de patients ayant reçu de la DEX était de -0,32 (-0,8 - 0) et un Cambridge médian de 3,1 (3 - 4) dans le groupe standard.

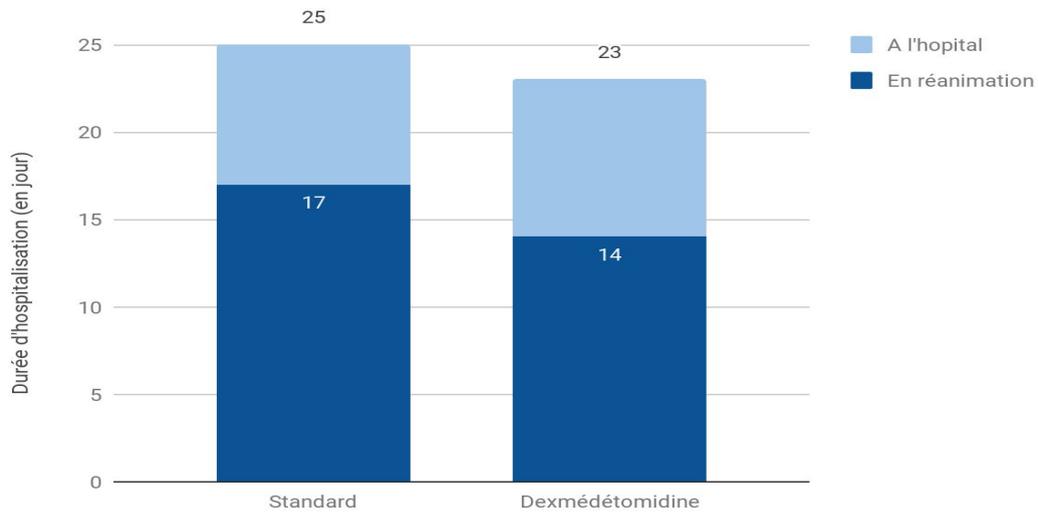
En revanche, aucune différence significative n'était retrouvée concernant la survenue d'un syndrome confusionnel, d'une agitation ou d'un syndrome de sevrage (Cf. tableau ).

Effets indésirables	Unité	Standard	Dexmédétomidine	p value
Syndrome confusionnel	N(%)	14 (19,2)	11 (16,9)	0,73
Agitation	N(%)	32 (43,8)	33 (50,8)	0,42
Syndrome de sevrage	N(%)	3 (4,1)	4 (6,2)	NA : effectif < 8

**Tableau 6 : Événements indésirables neuropsychiques**

### 3.2 Durées d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation en réanimation semblait diminuée dans le groupe DEX avec une médiane de durée d'hospitalisation en réanimation de 14 jours (10 - 23) contre 17 jours (10 - 26) dans le groupe standard, sans que cette différence ne soit significative ( $p=0,46$ ). Nous retrouvons une durée totale d'hospitalisation diminuait mais non statistiquement significative dans le groupe DEX : médiane de 23 jours (17 - 34) contre 25 jours (17 - 42) standard ( $p=0,22$ ) (Cf. tableau ci-après).



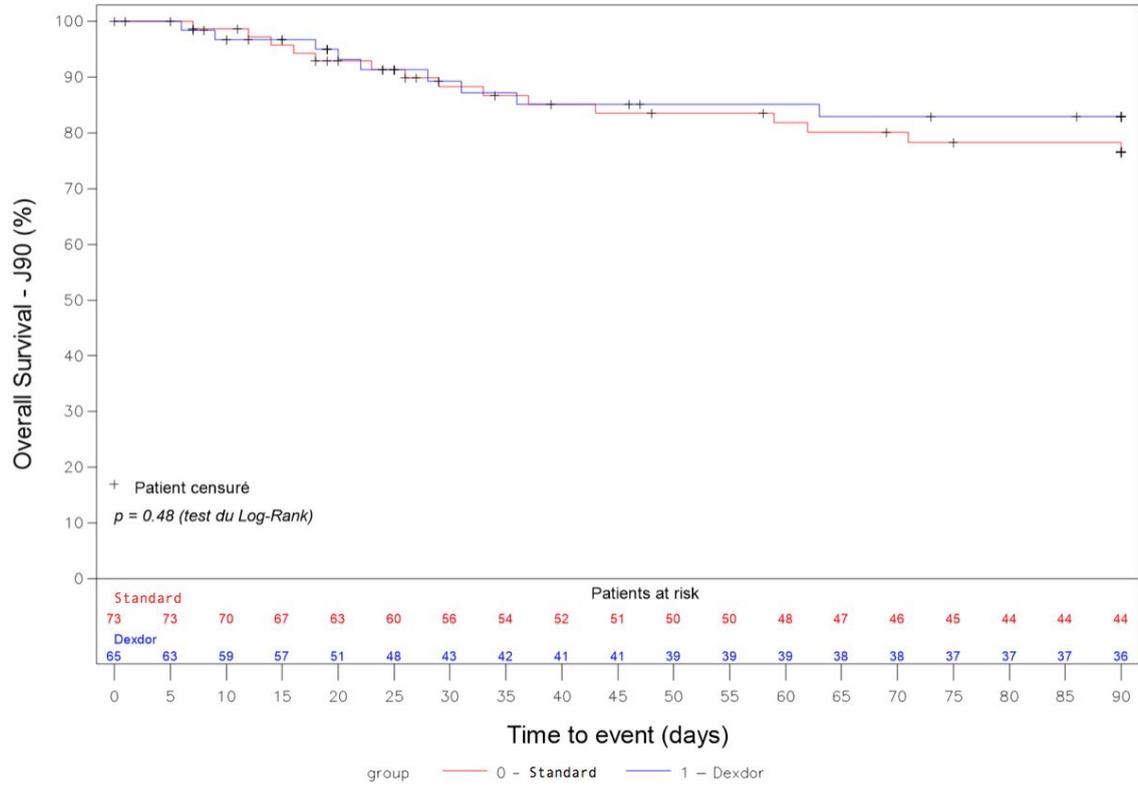
**Figure 5 : Durées d'hospitalisation**

<b>Sevrage ventilatoire</b> <b>Médiane en jours (IQR)</b>	<b>Standard</b>	<b>Dexmédétomidine</b>	<b>p-value</b>
Durée séjour en réanimation	17 (10 – 26)	14 (10 – 23)	0,46
Durée séjour à l'hôpital	25 (17 – 42)	23 (17 – 34)	0,26

**Tableau 7 : Récapitulatif des durées d'hospitalisation**

### 3.3 Mortalités

La mortalité dans les deux groupes était superposable jusqu'à J40. Puis, nous observons une diminution de la mortalité dans le groupe DEX jusqu'à J90, sans différence significative ( $p = 0,48$ ).



**Figure 6 : Survie des patients à J90**

L'ensemble des données sur les différentes mortalités est repris dans le tableau ci-après. Il n'existait aucune différence significative entre les 2 groupes concernant les mortalités en réanimation, à l'hôpital, à J28 et à J90.

Mortalité	Unité	Standard (n = 73)	Dexmédétomidine (n = 65)	p value
Mortalité en réanimation	N (%)	13 (18%)	10 (15%)	0,70
Mortalité à l'hôpital	N (%)	15 (20%)	9 (14%)	0,29
Mortalité à J28	N (%)	9 (12%)	6 (10%)	0,56
Mortalité à J90	N (%)	11 (7 - 20)	11 (7 - 17)	0,49

**Tableau 8 : Mortalités au sein des groupes**

### 3.4 Effets indésirables

Il était retrouvé une différence statistiquement significative pour la survenue d'une extubation accidentelle, durant la sédation : 5 patients dans le groupe standard (6,8%) contre 15 patients dans le groupe DEX (23,1%) ( $p=0,007$ ). Concernant les complications habituelles liées à l'utilisation de la DEX, le nombre de bradycardies était deux fois plus élevé dans le groupe DEX avec 12 patients (18,5%) contre 7 patients (9,6%) dans le groupe standard, sans qu'il n'y ait de différence significative ( $p=0,13$ ). Il n'était pas observé de différence dans la survenue d'un syndrome occlusif dans le groupe DEX avec 7 patients (10,8%) atteints contre 12 patients (16,4%) dans le groupe standard ( $p=0,33$ ), avec une moyenne de nombre de jours sans selle de 6,6 jours (+/-4,3 jours) contre 7,5 jours (+/- 3,5 jours) respectivement dans les groupes DEX et standard ( $p=0,17$ ). Pour le reste des effets

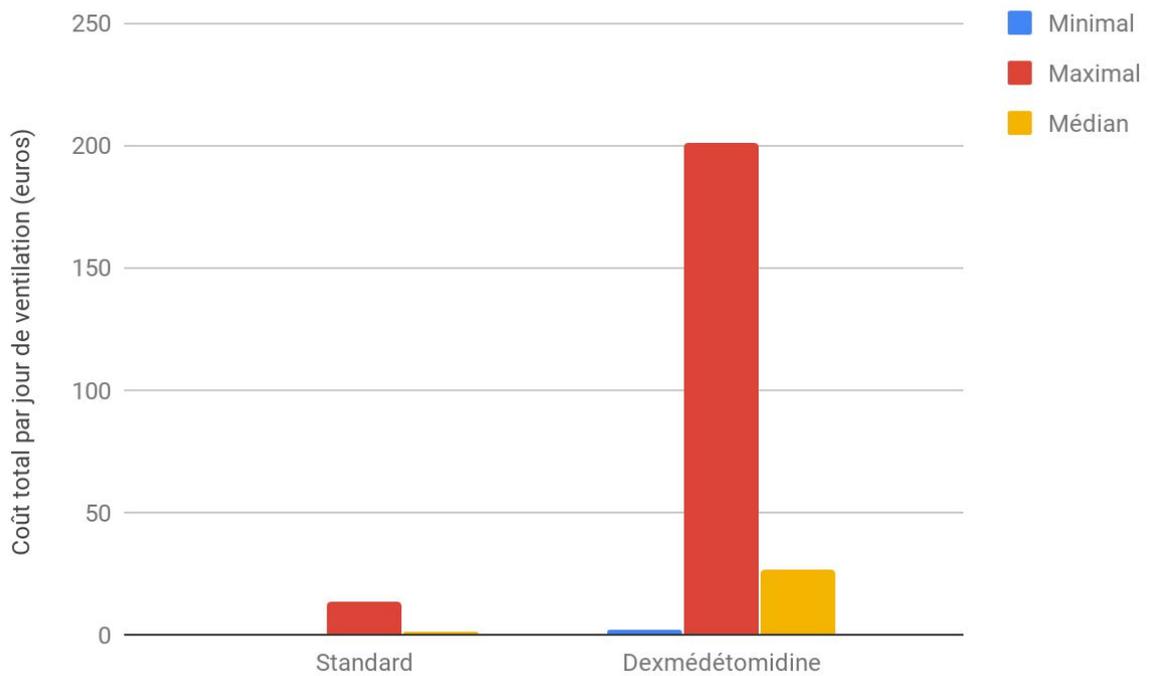
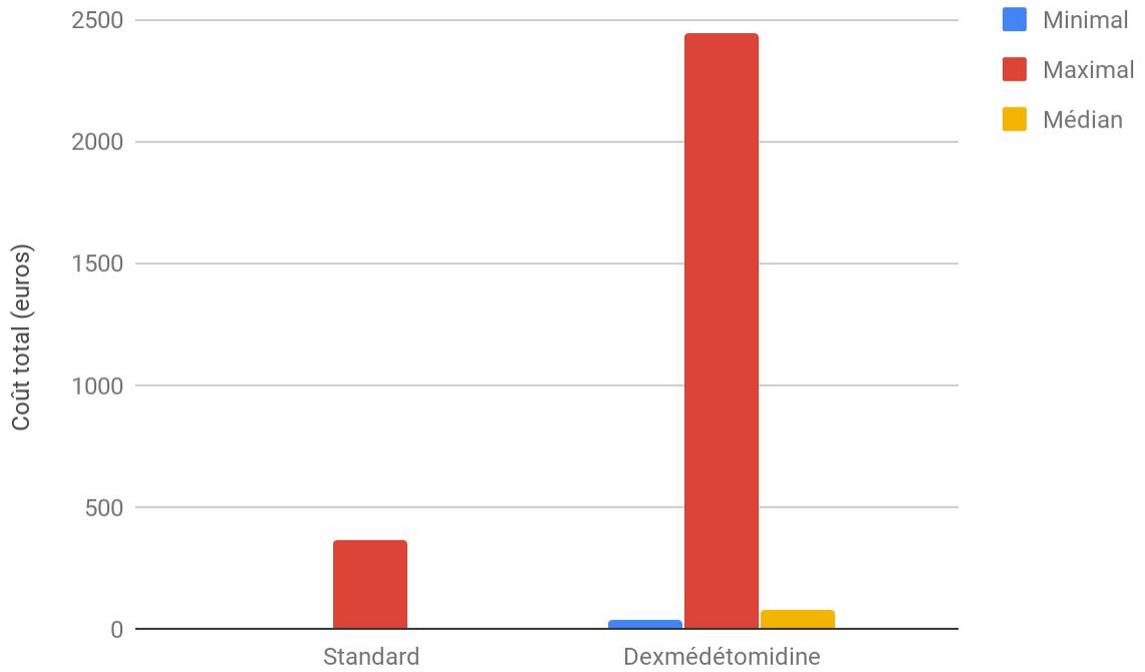
indésirables relevés, il n'était pas monté de différence statistiquement significative entre les deux groupes. L'ensemble des résultats est repris dans le tableau suivant.

Effets indésirables	Unité	Standard	DEX	p value
Extubations accidentelles	N(%)	5 (6,8)	15 (23,1)	0,007
Arythmies	N(%)	14 (19,2)	12 (18,5)	0,91
Bradycardies	N(%)	7 (9,6)	12 (18,5)	0,13
PAVM	N(%)	30 (41,1)	22 (33,8)	0,38
Constipation (nb jours sans selles)	Médiane (IQR)	7 (5 - 10)	6 (4 - 8)	0,17
Syndromes occlusifs	N(%)	12 (16,4)	7 (10,8)	0,33
Prescriptions de laxatifs	N(%)	37 (50,7)	41 (63,1)	0,14

**Tableau 9 : Répartition des différents événements indésirables**

### 3.5 Impact financier

Le coût financier de la sédation dans le groupe DEX était environ 10 fois supérieur à celui du groupe sédation classique par midazolam et/ou propofol. En effet, le coût médian s'élevait à 6,28 euros (1,05 - 23,6) pour le groupe standard contre 78,4 euros (12,73 - 278,2) pour le groupe DEX ( $p < 0,0001$ ). Le coût médian par jour de VM était de 1,2 euros (0,45 - 3,08) pour le groupe standard contre 26,2 euros (11,95 - 44,56) pour le groupe DEX ( $p < 0,0001$ ) (Cf. grille tarifaire en annexes fournie par la pharmacie de l'hôpital).



**Figures 7 et 8 : Coûts de la sédation par dexmédétomidine**

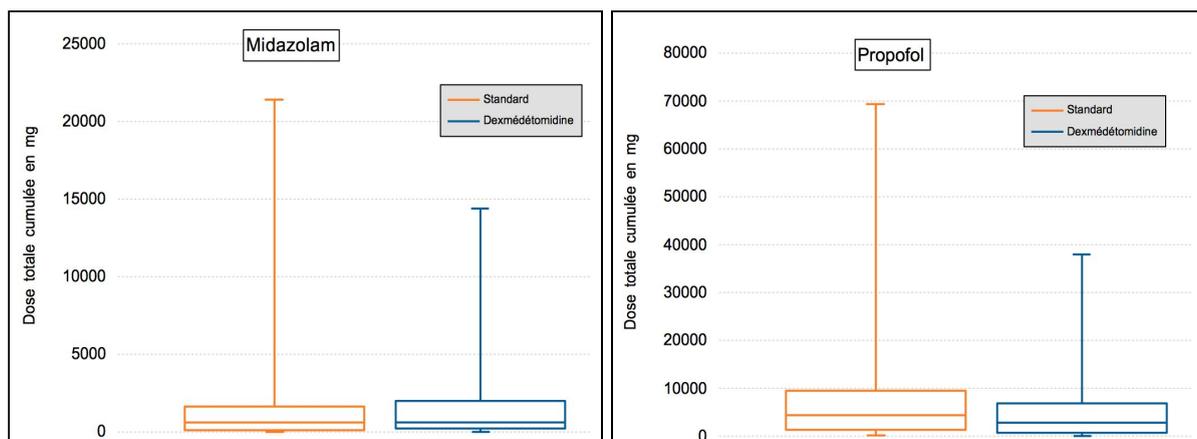
### 3.6 Consommations médicamenteuses

#### 3.6.1 Hypnotiques et curares

Dans le groupe DEX, le délai médian d'instauration de la DEX était de 4 jours (IQR 1 - 6) à partir de l'admission en réanimation. La posologie minimale médiane était de 0,2 µg/kg/h (IQR 0,2 - 0,4) et la posologie maximale médiane de 0,6 µg/kg/h (0,4 - 0,8). La durée médiane d'administration était de 59 heures (IQR 32 - 119).

Le midazolam était administré plus fréquemment dans le groupe standard et cela de manière significative : 93% des patients contre 80% dans le groupe DEX ( $p=0,004$ ). En revanche, aucune différence significative n'était objectivée entre les deux groupes concernant la dose médiane cumulée de midazolam (612 mg (IQR 116-1640) et 615,5 mg (IQR 225-2000) respectivement pour les groupes standard et DEX ( $p=0,50$ ), ainsi que pour la durée médiane de perfusion du midazolam (96 heures (24 – 216) dans le groupe standard contre 72 heures (37 – 168) dans le groupe DEX ( $p=0,24$ ).

Pour le propofol, on n'observait aucune différence concernant le nombre de patients traités, la dose médiane cumulée et la durée d'administration (Cf. tableau).



**Figures 9 et 10 : Doses des hypnotiques**

Hypnotiques	Standard (n = 73)	Dexmédétomidine (n= 65)	p value
<b>Midazolam</b>			
- Nb (%)	68 (93%)	51 (78%)	0,004
- Doses médiane cumulées (IQR)	612 (116.0 - 1640)	615.5 (225 - 2000)	0,50
- Durée médiane en heures(IQR)	96 (24 - 216)	72 (37 - 168)	0,24
<b>Propofol</b>			
- Nb (%)	28 (38%)	34 (52%)	0,10
- Doses médiane cumulées (IQR)	4370 (1315 - 9490)	2810 (700.0 ; 6845)	0,24
- Durée médiane en heures (IQR)	72 (42.5 - 144.5)	63 (24 - 120)	0,23

**Tableau 10 : Administration des hypnotique**

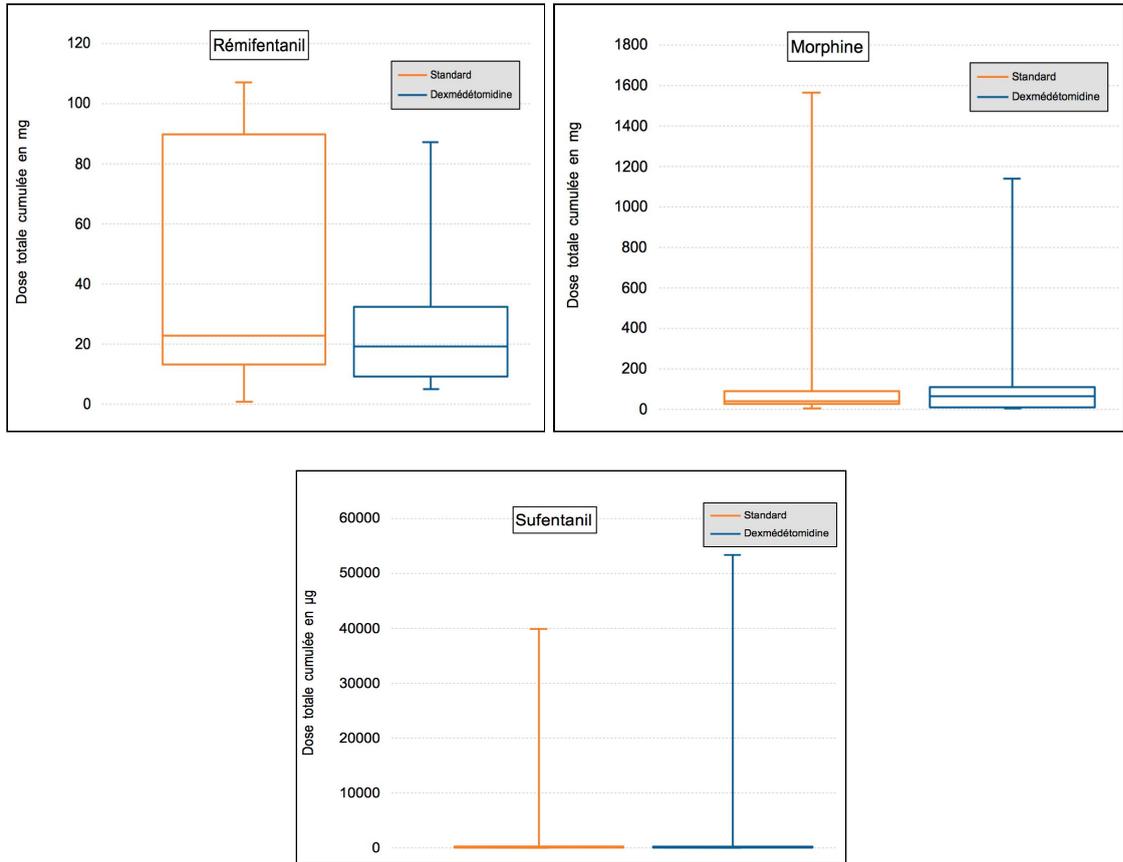
Durant la sédation, 12 patients (19%) dans le groupe “standard” et 17 patients (26%) dans le groupe DEX avaient été curarisés (p=0,16), dont 6 patients (8%) et 8 patients (12%) respectivement dans les groupe “standard” et DEX avaient été curarisés plus de 3 jours consécutifs (p=0,42).

### 3.6.2 Dérivés morphiniques

Concernant le sufentanil, aucune différence entre les 2 groupes n'était retrouvée tant sur le nombre de patients traités, que sur la dose totale cumulée et le nombre de jours d'administration.

Le rémifentanil était significativement plus souvent administré dans le groupe DEX : 26% contre 12% dans le groupe standard ( $p=0,04$ ). En revanche, il n'y avait pas de différence significative concernant les doses cumulées : dans le groupe standard, la médiane de la dose cumulée était de 22,6 mg (IQR 13,2-89,8) contre 19,2 mg (IQR 9,2-32,4) dans le groupe DEX ( $p=0,27$ ). La médiane de la durée d'administration était de 24h (IQR 24-48) dans le groupe standard et de 56 h (IQR 24-72) dans le groupe DEX, sans différence significative.

La morphine était plus fréquemment administrée dans le groupe DEX (60% et 77% respectivement dans les groupes standard et DEX ( $p=0,04$ )), sans qu'il n'y ait de différence significative de dose cumulée et de durée d'administration (Cf. tableau).



Figures 11, 12 et 13 : Doses cumulées des morphiniques

Morphiniques	Standard (n=73)	Dexmédétomidine (n=65)	p value
<b>Sufentanil</b>			
- Nb (%)	65 (89%)	60 (92%)	0,52
- Doses médiane cumulées en µg (IQR)	1978 (420.0 - 4203)	1455 (517.5 - 4292)	0,60
- Durée médiane en heures (IQR)	144 (40 - 264)	72 (34 - 240)	0,29
<b>Rémifentanil</b>			
- Nb (%)	9 (12%)	17 (26%)	0,04
- Doses médiane cumulées en mg (IQR)	22,6 (13,2 - 89.8)	19,2 (9.2 - 32,4)	0,27
- Durée médiane en heures (IQR)	24 (24 - 48)	56 (24 - 72)	0,34
<b>Morphine</b>			
- Nb (%)	44 (60%)	50 (77%)	0,04
- Doses médiane cumulées en mg (IQR)	40 (27 - 90)	65 (10 - 110)	0,89
- Durée médiane en heures (IQR)	72 (48 - 168)	96 (24 - 168)	0,63

**Tableau 11 : Administration des morphiniques**

### 3.6.3 Antalgiques de palier 1 et 2

Dans le groupe standard, 52% des patients recevaient un traitement antalgique de palier 1 et/ou 2, et 43% dans le groupe DEX, sans différence significative entre les 2 groupes ( $p=0,29$ ). L'antalgique le plus fréquemment administré était le paracétamol avec respectivement 46% et 38% de patients traités

dans les groupes standard et DEX ( $p=0,34$ ). Le tramadol et le néfopam étaient moins souvent utilisés, notamment pour le tramadol qui était administré chez seulement 6% des patients dans le groupe DEX. L'administration d'antalgiques de paliers 1 et 2 était superposable dans les 2 groupes, avec un nombre de patients traités, des doses cumulées ainsi que des durées d'administration similaires dans les 2 groupes. Ci-joint le tableau récapitulatif des antalgiques.

Antalgiques	Standard	Dexmédétomidine	p value
<b>Prescriptions antalgiques Nb (%)</b>	38 (52%)	28 (43%)	0,29
<b>Paracetamol</b>			
- Nb (%)	34 (46%)	25 (38%)	0,34
- Doses médiane cumulées en g (IQR)	4 (2 - 6)	2 (1 - 6)	0,17
- Durée médiane en heures (IQR)	72 (48 - 96)	48 (24 - 96)	0,23
<b>Tramadol</b>			
- Nb (%)	13 (18%)	4 (6%)	0,06
- Doses médiane cumulées en mg (IQR)	100 (50 - 350) 30 (24 - 48)	150 (75 - 425) 48 (24 - 84)	0,28 0,15
- Durée médiane en heures (IQR)			
<b>Nefopam</b>			
- Nb (%)	12 (16%)	9 (14%)	0,67
- Doses médiane cumulées en g (IQR)	0,9 (0,3 - 1,2)	1,1 (0,5 - 1,4)	0,45
- Durée médiane en heures (IQR)	84 (24 - 132)	72 (24 - 144)	0,94

**Tableau 12 : Administration des antalgiques de palier 1 et 2**

### 3.6.4 Anxiolytiques

Une benzodiazépine était prescrit chez 46% des patients dans le groupe standard et 38% dans le groupe DEX, sans différence significative entre les 2 groupes ( $p=0,34$ ). Le lorazépam était le plus fréquemment utilisé avec respectivement 54% et 44% de patients traités dans les groupes DEX et standard. La dose cumulée médiane était de 30 mg (IQR 11-57) dans le groupe DEX contre 24,5 mg (IQR 3,3-48,8) dans le groupe standard ( $p=0,43$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant la durée médiane d'administration (178 heures dans le groupe standard et 190 heures dans le groupe DEX,  $p=0,53$ ). En ce qui concerne l'hydroxyzine, aucune tendance ne se dessinait, avec une proportion similaire de patients traités (32% dans le groupe standard et 29% dans le groupe DEX,  $p=0,34$ ). Les doses totales étaient sensiblement superposables : les médianes de doses cumulées étaient de 100 mg (IQR 75-200) dans le groupe standard et 95 mg (IQR 50-175) dans le groupe DEX ( $p = 0,42$ ). La durée médiane d'utilisation était de 48h dans les 2 groupes, sans différence significative ( $p=0,91$ ).

Anxiolytiques	Standard (n=73)	Dexmédétomidine (n=65)	p value
<b>Benzodiazépine</b>			
Nb (%)	34 (46%)	25 (38%)	0,34
<b>Lorazepam</b>			
- Nb (%)	32 (44%)	35 (54%)	0,24
- Doses médiane cumulées en mg (IQR)	24.5 (3 - 49)	30 (11 - 57)	0,43
- Durée médiane en heures (IQR)	178 (72 - 288)	192 (75 - 300)	0,53
<b>Autres benzodiazépines</b>			
Nb (%)	15 (20%)	20 (31%)	0,17
<b>Hydroxyzine</b>			
- Nb (%)	23 (32%)	19 (29%)	0,77
- Doses médiane cumulées en mg (IQR)	100 (75.- 200)	95 (50 - 175)	0,42
- Durée médiane en heures (IQR)	48 (24 - 72)	48 (24 - 96)	0,91

**Tableau 13 : Administration des benzodiazépines et apparentés**

### 3.6.5 Neuroleptiques

Concernant les neuroleptiques, 23% des patients recevaient au moins un neuroleptique dans le groupe standard contre 33% dans le groupe DEX, sans différence significative ( $p=0,17$ ). Le principal neuroleptique utilisé était la lévomépromazine, pour laquelle il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le nombre de patients traités, la dose totale cumulée utilisée

ainsi que la durée d'administration. Pour manque d'effectifs, aucune statistique comparative n'était réalisée pour l'halopéridol et la cyamémazine. Ci-dessous, l'ensemble des données est rassemblé dans le tableau.

Neuroleptiques	Standard	Dexmédétomidine	p value
Administration neuroleptiques Nb(%)	17 (23%)	22 (33%)	0,17
<b>Lévomépromazine</b>			
- Nb (%)	13 (18%)	16 (24%)	0,32
- Doses médiane cumulées en mg (IQR)	110 (60 - 235)	122 (70 - 230)	0,98
- Durée médiane en heures (IQR)	168 (96 - 264)	112 (60 - 204)	0,18
<b>Halopéridol</b>			
- Nb (%)	1 (1,4%)	4 (6%)	0,18
- Doses médiane cumulées en mg (IQR)	150 (150 - 150)	78 (39 - 100)	-
- Durée médiane en heures (IQR)	24 (24 - 24)	204 (144 - 408)	-
<b>Cyamemazine</b>			
- Nb (%)	4 (5%)	4 (6%)	1
- Doses médiane cumulées en mg (IQR)	995 (362 - 1989)	655 (137 - 1458)	-
- Durée médiane en heures (IQR)	132 (60 - 276)	156 (48 - 240)	-

**Tableau 14 : Administration des neuroleptiques**

#### 4 Analyse multivariée

En analyse multivariée, les résultats statistiquement significatifs étaient les suivant :

Variables	Odds ratio	Odds ratio Borne Inf. (95%)	Odds ratio Borne Sup. (95%)	p value
Coût financier	1,020	1,012	1,028	< 0,0001
Surinfection bronchique d'une BPCO	4,350	1,062	17,813	0,04
Midazolam	0,078	0,008	0,755	0,03
Extubations accidentelles	12,013	1,750	82,455	0,01

**Tableau 15 : Analyse multivariée au sein de la population générale**

## **5. Analyse de la sous population d'insuffisants respiratoires chroniques**

Au sein de la sous population de patients atteints d'une maladie respiratoire chronique, 40 patients appartenaient au groupe standard et 42 patients au groupe DEX.

### **5.1 Comparabilité des groupes**

#### **5.1.1 Comorbidités à l'admission**

Les deux groupes étaient comparables pour l'ensemble des caractéristiques, excepté pour les addictions. En effet, il existe une surreprésentation de patients ayant une addiction dans le groupe DEX : 36 patients (63,1%) contre 31 patients (42,5%) dans le groupe standard ( $p=0,03$ ). Si l'on détaille les addictions, il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la consommation chronique d'alcool, le tabagisme actif et la toxicomanie. Ci-dessous l'ensemble des caractéristiques sont reportées dans le tableau 16.

Caractéristique	Unité	Standard	Dexmédétomidine	p value
Sexe masculin	N(%)	30 (75)	48 (73,8)	0,08
Age (années)	Moyenne (+/- écart type)	67,2 (+/-10,8)	65 (+/-11,6)	0,48
Poids (Kg)	Médiane (Q1 - Q3)	70 (59-94)	71 (53-87)	0,36
Addictions	N(%)	18 (45)	29 (69)	0,03
- Tabac		11 (27,5)	14 (33,3)	0,63
- Alcool		11 (27,5)	20 (47,6)	0,07
- Toxicomanie		0 (0)	4 (9,5)	0,12
Obésité	N(%)	11 (27,5)	13 (30,9)	0,73
HTA	N(%)	18 (45,5)	18 (43)	0,84
Insuffisance cardiaque	N(%)	6 (15)	3 (7,1)	0,30
AVC	N(%)	3 (7,5)	3 (7,1)	0,95
Diabète	N(%)	13 (32,5)	10 (24)	0,38
Néoplasie solide	N(%)	8 (20)	4 (10)	0,18
Cirrhose	N(%)	1 (2,5)	2 (4,7)	1,0
Immunodéprimé	N(%)	1 (2,5)	3 (7,1)	0,61

**Tableau 16 : Analyses en sous-groupes des données démographiques et comorbidités**

### 5.1.2 Gravité à l'admission

Il n'y avait pas de différence de gravité à l'admission entre les deux groupes avec un score IGS II médian de 41,5 (IQR 33-51) dans le groupe standard contre 40 (IQR 34-49) dans le groupe DEX (p=0,93). L'ensemble des scores est repris dans le tableau ci-dessous :

Variable	Unité	Standard (n=40)	Dexmédétomidine (n=42)	p value
IGS II	Médiane (Q1 - Q3)	41,5 (33 - 51)	40 (34 - 49)	0,93
SOFA	Médiane (Q1 - Q3)	3 (2 - 7)	4 (2 - 7)	0,85
APACHE II	Médiane (Q1 - Q3)	14 (10 - 23)	14 (10 - 19)	0,93
Choc	N(%)	15 (37,5)	14 (33,3)	0,69

**Tableau 17 : Analyses en sous-groupes de la gravité à l'admission**

### 5.1.3 Etiologie à l'admission

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant les étiologies. Les deux groupes étaient comparables. L'ensemble des étiologies est repris dans le tableau suivant.

Etiologies	Unités	Standard (n=40)	Dexmédétomidine (n=42)	p value
Pneumonie aiguë bactérienne	N(%)	24 (60)	23 (55)	0,63
Pneumonie aiguë grippale	N(%)	2 (5)	3 (7)	1,00
Embolie pulmonaire	N(%)	2 (5)	0 (0)	0,23
Décompensation cardiaque	N(%)	1 (2,5)	1 (2)	1,00
Asthme	N(%)	6 (15)	3 (7)	0,30
Surinfection bronchique d'une BPCO	N(%)	17 (42,5)	18 (43)	0,97
SDRA	N(%)	3 (7,5)	4 (10)	0,77

**Tableau 18 : Analyses en sous-groupes des étiologies à l'admission**

## 5.2 Résultats du critère de jugement principal

De façon non significative, la durée médiane de VM était diminuée dans le groupe DEX : 10 jours (IQR 6-20) contre 16,5 jours (IQR 6-25) dans le groupe standard ( $p=0,14$ ). En revanche, la durée de VAC était réduite de façon significative passant de 9,5 jours (IQR 5-20) dans le groupe standard à 5 jours (IQR 3-11) dans le groupe DEX ( $p=0,05$ ). Ci-après, le tableau récapitulatif des variables étudiées sur le sevrage ventilatoire :

Sevrage ventilatoire : médiane en jours (IQR)	Standard (n=40)	Dexmédétomidine (n=42)	p value
Durée ventilation invasive	16,5 (6 - 25)	10 (6 - 20)	0,14
Durée en VAC	9,5 (5 - 20)	5 (3 - 11)	0,05
Absence de VM à J28	7,5 (0 - 21)	17 (2 - 21)	0,37
Délai de la première mise en mode assisté	5 (2 - 9)	4 (2 - 6)	0,18
Délai 1ere épreuve de sevrage	7,5 (4 - 14)	6 (4 - 9)	0,47
Délai 1ere mise au fauteuil	11 (7 - 20)	9 (7 - 16)	0,56

**Tableau 19 : Analyse en sous-groupes des paramètres du sevrage ventilatoire**

### 5.3 Résultats des critères de jugement secondaires

#### 5.3.1 Objectifs de sédation

Le niveau de sédation cible était plus fréquemment atteint au sein du groupe DEX avec 77% du temps passé dans la cible (IQR 50-90) contre 52% des patients dans le groupe standard (IQR 20-71) ( $p=0,007$ ). Le RASS médian dans le groupe de patients ayant reçu de la DEX était de -0,37 (IQR -0,72-0) et un Cambridge médian de 3,0 (IQR 3-4) dans le groupe standard.

#### 5.3.2 Durées d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation était réduite dans le groupe DEX avec une durée médiane de séjour en réanimation de 14 jours (IQR 10-22) contre 20 jours (IQR 11-27) dans le groupe standard, sans différence significative ( $p=0,12$ ). La durée de

séjour à l'hôpital était aussi réduite dans le groupe DEX : 21 jours (IQR 13-33) contre 28 jours (IQR 20-41) ( $p=0,06$ ).

Sevrage ventilatoire (médiane en jours (IQR))	Standard (n=40)	Dexmédétomidine (n=42)	p value
Durée séjour en réanimation	20 (11 – 27)	14 (10 – 22)	0,12
Durée séjour à l'hôpital	28 (20 – 41)	21 (17 – 33)	0,06

**Tableau 20 : Analyses en sous-groupes des durées d'hospitalisation**

### 5.3.3 Mortalités

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de mortalité entre les deux groupes. L'ensemble des données sur la mortalité est repris dans le tableau ci-dessous.

Mortalités	Unités	Standard (n=40)	Dexmédétomidine (n=42)	p value
Mortalité en réanimation	N (%)	11 (27,5%)	8 (15%)	0,36
Mortalité à l'hôpital	N (%)	10 (25%)	6 (14%)	0,22
Mortalité à J28	N (%)	7 (17,5%)	4 (10%)	0,29
Mortalité à J90	N (%)	9 (22,5)	6 (14)	0,33

**Tableau 21 : Analyses en sous-groupes des mortalités**

### 5.3.4 Événements indésirables

Les patients appartenant au groupe DEX présentaient statistiquement plus d'extubations accidentelles, durant la sédation, que les patients du groupe standard : 11 extubations (26%) dans le groupe DEX contre 3 extubations (7,5%) dans le groupe standard ( $p=0,02$ ). Pour l'ensemble des autres événements indésirables, il n'était pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes (Cf. tableau ci-dessous).

Événements indésirables	Unités	Standard (n=40)	Dexmédétomidine (n=42)	p value
Extubations accidentelles	N(%)	3 (7,5)	11 (26)	0,02
Bradycardie	N(%)	2 (5)	6 (14,2)	0,26
Arythmie	N(%)	9 (22,5)	7 (16,6)	0,51
PAVM	N(%)	18 (45)	11 (26,2)	0,07
Syndrome occlusif	N(%)	8 (20)	7 (16,6)	0,69
Constipation en nb jours sans selles	Médiane (IQR)	6,5 (4 - 9)	5,5 (4 - 7)	0,14
Laxatif	N(%)	23 (57,5)	30 (71,4)	0,61

**Tableau 22 : Analyses en sous-groupes des événements indésirables**

### 5.3.5 Consommation médicamenteuse

#### 5.3.5.1 Hypnotiques et curares

Il y avait une diminution, non statistiquement significative, de la consommation d'hypnotique chez les patients du groupe DEX par rapport aux patients du groupe standard, avec respectivement 309 mg (IQR 104-1465) et 570 mg (IQR 130-1928) de dose médiane cumulée de midazolam ( $p=0,72$ ). Le même résultat était retrouvé avec le propofol, avec respectivement 2250 mg (IQR 750-5434) et 4210 mg (IQR 1600-7270) de dose médiane cumulée ( $p=0,22$ ).

Hypnotiques	Standard (n=40)	Dexmédétomidine (n=42)	p value
<b>Midazolam</b>			
Nb (%)	38 (93%)	35 (78%)	0,15
Doses cumulées (mcg)	570 (130 - 1928)	309 (104 - 1465)	0,72
Durée (h)	96 (26 - 228)	48 (20 - 140)	0,37
<b>Propofol</b>			
Nb (%)	17 (38%)	23 (52%)	0,26
Doses cumulées (mg)	4210 (1600 - 7270)	2250 (750 - 5435)	0,22
Durée (h)	96 (48 - 144)	56 (24 - 108)	0,24
<b>Curares</b>			
Nb (%)	8 (20)	13 (31)	0,25
> 3 jours consécutifs (%)	6 (15)	5 (12)	0,68

**Tableau 23 : Analyses en sous-groupes des hypnotiques et curares**

### 5.3.5.2 Dérivés morphiniques et antalgiques

Il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative concernant les consommations de dérivés morphiniques et d'antalgiques entre les deux groupes.

Morphiniques / Antalgiques	Standard (n=40)	Dexmédétomidine (n=42)	p value
<b>Sufentanil</b>			
Nb (%)	37 (92,5%)	39 (92,8%)	1,0
Doses cumulées (mcg)	1480 (445 - 5400)	720 (277 - 2881)	0,36
Durée (h)	144 (40 - 264)	48 (21 - 164)	0,12
<b>Rémifentanil</b>			
Nb (%)	5 (12,5%)	12 (28,5%)	0,07
Doses cumulées (mg)	28 (23 - 90)	10,5 (9 - 31)	0,10
Durée (h)	24 (16 - 48)	37 (24 - 66)	0,42
<b>Morphine</b>			
Nb (%)	24 (60%)	32 (76%)	0,11
Doses cumulées (mg)	42,5 (30 - 90)	67,5 (14 - 12,5)	0,81
Durée (h)	72 (48 - 168)	96 (42- 165)	0,65
<b>Paracétamol</b>			
Nb (%)	20 (46%)	16 (38%)	0,27
Doses cumulées (g)	4 (2 - 6)	3 (1 - 6)	0,29
Durée (h)	60 (42 - 102)	48 (24 - 102)	0,34
<b>Tramadol</b>			
Nb (%)	4 (10%)	0 (0%)	0,12
Doses cumulées (mg)	-	-	-
Durée (h)	-	-	-
<b>Nefopam</b>			
Nb (%)	5 (12,5%)	6 (14%)	0,81
Doses cumulées (g)	0.9 (0.3 - 1.0)	1.3 (0.6 - 1.4)	-
Durée (h)	72 (24 - 96)	96 (54 - 138)	-

**Tableau 24 : Analyse en sous-groupes des dérivés morphiniques**

### 5.3.5.3 Benzodiazépines et neuroleptiques

Vingt-six patients (65%) dans le groupe standard et 25 patients (60%) dans le groupe DEX avaient reçu au moins une benzodiazépine. Dix patients (25%) dans le groupe standard et 13 patients (38%) dans le groupe DEX avaient reçu au moins une fois un antipsychotique. Il n'était pas montré de différence d'administration entre les 2 groupes pour ces thérapeutiques.

Anxiolytiques / Neuroleptiques	Standard (n=40)	Dexmédétomidine (n=42)	p value
<b>Benzodiazépine</b>			
Nb (%)	26 (65%)	25 (60%)	0,61
<b>Lorazepam</b>			
Nb (%)	18 (45%)	20 (48%)	0,81
Doses cumulées (mg)	24.5 (11 - 41)	30 (11 - 52)	0,78
Durée (h)	192 (105 - 288)	240 (90 - 303)	0,82
<b>Hydroxyzine</b>			
Nb (%)	15 (37,5%)	13 (31%)	0,53
Doses cumulées (mg)	150 (90.- 312)	150 (75 - 175)	0,71
Durée (h)	72 (48 - 96)	72 (36 - 84)	0,86
<b>Administration neuroleptiques</b>			
Nb (%)	10 (25%)	13 (38%)	0,54
<b>Lévomépromazine</b>			
Nb (%)	9 (22,5%)	9 (21%)	0,90
Doses cumulées (mg)	90 (60 - 110)	135 (65 - 240)	0,28
Durée (h)	96 (75 - 168)	120 (48 - 192)	0,45

**Tableau 25 : Consommation d'anxiolytiques et de neuroleptiques**

### 5.3.6 Coût financier

De façon superposable aux résultats de l'analyse principale, le coût médian de la sédation était 15 environ fois plus élevé pour les patients du groupe DEX avec 270,8 € (IQR 136 - 462) contre 16,9 € (IQR 3,1 - 50,6) dans le groupe standard ( $p < 0,0001$ ). La différence en coût médian par jour de VM était encore plus marquée avec ans le groupe DEX de 25,6 €/jour de VM (IQR 15,3 - 46,3) et 1,17 €/jour de VM (IQR 0,63 - 3,1) dans le groupe standard ( $p < 0,0001$ ).

### 5.4 Analyse multivariée

Les résultats statistiquement significatifs sont colligés ci-dessous :

Caractéristique	Odds ratio	Odds ratio - Borne Inf. (95%)	Odds ratio - Borne Sup. (95%)	p value
Durée en VAC	0,60	0,38	0,96	0,03
Coût total	1,07	1,01	1,12	0,01

**Tableau 26 : Analyse multivariée**

## DISCUSSION

Les atteintes respiratoires aiguës sont fréquentes (9,4% des admissions en réanimation dans notre étude) et nous pouvons, grâce à des mesures concrètes, diminuer la durée de ventilation mécanique ainsi que la morbi-mortalité au sein de cette population.

### 1. Principaux résultats

#### 1.1 Population

Les deux groupes de patients étaient comparables sur l'ensemble des caractéristiques excepté pour le sexe avec une surreprésentation des hommes dans le groupe DEX (73,8% contre 56,2% dans le groupe "standard",  $p=0,03$ ) et les addictions (63,1% dans le groupe DEX et 42,5% dans le groupe "standard",  $p=0,02$ ). Ces différences peuvent être expliquées par le fait que les patients présentant une addiction sont préférentiellement des hommes et sont plus sujets à faire un délirium ou un épisode d'agitation. L'une des utilisations de la DEX, décrite dans la littérature, est justement la prévention de ces événements (**21, 22, 31**). Depuis que la DEX est utilisée dans le service, les médecins ont donc probablement suivi cette tendance, avec une prescription préférentielle de DEX chez les patients présentant au moins une addiction. Cette différence entre les 2 groupes disparaît quand on regarde les types d'addictions.

## 1.2 La durée de ventilation mécanique

Bien que les résultats sont statistiquement non significatifs, nous avons observé une diminution de la durée médiane de ventilation mécanique de presque 2 jours dans le groupe DEX (11 jours dans le groupe DEX contre 13 jours dans le groupe standard). Cette tendance est en accord avec les résultats d'autres études, notamment ceux de PRODEX-MIDEX avec une médiane de durée de ventilation mécanique de 123 heures dans le groupe DEX (IQR 67-337) contre 164 heures dans le groupe "midazolam" (IQR 92-380)  $p=0,03$  et 97 heures dans le groupe DEX (IQR, 45-257) contre 118 heures dans le groupe "propofol" (IQR, 48-327);  $p = 0,24$  **(27)**.

La réduction de la durée de ventilation mécanique peut s'expliquer par un meilleur ciblage du niveau de sédation associé à une pertinence de l'utilisation de la DEX pour ses propriétés pharmacodynamiques. En effet, cet alpha-2 agoniste est un bronchodilatateur et n'entraîne pas de dépression respiratoire **(37, 38, 40, 41)** et permet de privilégier un sommeil physiologique. Cependant, son utilisation n'est possible que pour une sédation légère à modérée. Si un patient doit bénéficier d'une sédation plus profonde ou associée à une curarisation, il n'est pas possible d'utiliser cette molécule.

Bien que les résultats soient encourageants en termes de réduction du nombre de jours de ventilation, nous n'avons eu aucun résultat statistiquement significatif. Ceci peut être en partie expliqué par des effectifs insuffisants au sein des deux groupes.

En effet, pour espérer un résultat statistiquement significatif, il aurait fallu inclure au moins 365 patients par groupe pour obtenir une p value significative avec une puissance de 80% et un effectif de 489 patients par groupe si l'on veut une puissance de 90%.

La durée médiane de ventilation mécanique est bien plus importante dans notre étude que dans la littérature : avec 11 jours (3,1% de patients postopératoire) dans notre étude contre 3,4 jours dans l'étude de McLaren *et al.*, 5,2 jours dans l'étude PRODEX-MIDEX et dans l'étude de Shehabi *et al.* 179 heures (IQR 123-315) **(23, 27, 34)**. Cette différence de résultats peut s'expliquer par le fait les populations étudiées sont différentes. En effet, nous avons inclus dans notre étude, une majorité de patients médicaux, dont plus de la moitié présentaient une maladie respiratoire chronique (environ 55% dans le groupe standard et 65% dans le groupe DEX), contrairement aux études citées qui ont inclus des patients essentiellement chirurgicaux : 45,5% de patients chirurgicaux dans l'étude PRODEX et 26,9% dans l'étude MIDEX, uniquement des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque dans l'étude de Yapici *et al.* **(15)**.

### 1.3 Niveau de sédation

L'évaluation du niveau de sédation est un élément fondamental au même titre que l'évaluation de l'inconfort et de la douleur du patient.

Dans notre étude, nous avons utilisé deux échelles différentes d'évaluation de la sédation à savoir l'échelle Cambridge pour le propofol et le midazolam et l'échelle de RASS pour la dexmédétomidine, car l'échelle d'évaluation dans le service est l'échelle Cambridge pour les sédations classiques. Un protocole de service avait été mis en place en 2013-2014 pour la dexmédétomidine avec comme échelle de référence le RASS. L'échelle de Cambridge est une échelle dérivée de l'échelle Ramsey (Cf Annexes). Plusieurs études ont démontré la validité et la comparabilité de l'échelle Ramsey avec l'échelle RASS **(52, 53)**.

Pour clarifier la situation et se rapprocher de la pratique clinique, nous avons divisé en 3 groupes le niveau de sédation. Les patients étaient donc "insuffisamment sédatisés", "suffisamment sédatisés" ou "trop sédatisés". Malgré l'absence de statistique réalisable pour comparer les 2 groupes, le niveau médian de sédation de chaque groupe correspondait à un niveau "suffisamment sédatisé" : un score de 3,1 sur l'échelle de Cambridge pour le groupe standard, et un score de -0,32 sur l'échelle de RASS pour le groupe DEX. Les résultats dans la littérature médicale sont variables.

Dans l'étude PRODEX-MIDEX, les valeurs de RASS moyen n'étaient pas comparables : -0,9 (-1,9;-0,1) dans le groupe DEX contre -1,5 (-2,5;-0,5) dans le groupe "midazolam" et -1 dans le groupe dexmédétomidine" (-1,9;0,2) contre -1,7 (-2,5;-0,7) dans le groupe "propofol" ( $p < 0,001$ ) **(27)**. En revanche, le temps passé en

étant « suffisamment sédaté » était significativement supérieur en analyse univariée dans le groupe DEX, sans pour autant avoir une diminution du nombre de syndromes confusionnels ou d'agitations bien qu'il soit clairement objectivé dans la littérature une diminution du délirium chez les patients traités par DEX **(19, 20)**. Bien qu'il n'existe pas de définition consensuelle du delirium en réanimation, une partie de l'explication vient du fait que le délirium n'était pas spécifiquement étudié dans notre travail. L'évaluation du syndrome confusionnel ou de l'agitation était subjective. Les différents scores, comme le CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) ou l'ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist) n'étaient pas utilisés dans le service. De plus, il existe un nombre non négligeable de déliriums sans agitation, qui sont très souvent sous diagnostiqués **(55)**.

Le nombre de patients traités par midazolam est significativement plus faible dans le groupe DEX. Cela va dans le sens des recommandations américaines d'éviter les benzodiazépines pour la sédation des patients en réanimation **(56)**.

Le rémifentanil était administré plus souvent dans le groupe DEX, de manière significative en analyse univariée : 12% dans le groupe standard contre 26% dans le groupe DEX ( $p = 0,04$ ). De même pour la morphine, qui était significativement plus fréquemment administrée dans le groupe DEX (chez 77% des patients contre 60% dans le groupe standard). Ces résultats ne sont pas surprenants. Dans une volonté de pratiquer une sédation participative, les médecins associent intuitivement un dérivé morphinique de plus courte durée d'action. De plus, la morphine étant utilisée dans le protocole de service pour un objectif de BPS<4, cela a pour conséquence une plus grande utilisation de cette molécule, par effet « protocole ». Une étude

sortie en 2007 ne retrouvait pas de bénéfice de la DEX en relai d'autres sédations sur la sédation et l'analgésie **(50)**.

#### **1.4 Le coût**

Le coup par jour de VM était bien plus élevé pour les patients du groupe DEX, cependant ce résultat est à contrebalancé avec les économies réalisées grâce à la diminution de la durée d'hospitalisation. En effet, nous avons calculé 1223 jours cumulés d'hospitalisation en réanimation pour les patients du groupe DEX contre 1566 jours, sachant que le coût cumulé de l'ensemble des sédations reçues dans le groupe DEX était de 26782 euros (3072 euros pour les patients du groupe standard) le service avait potentiellement fait une économie de 543 708 euros sur les 37 mois d'étude (le coût moyen d'une journée d'hospitalisation en réanimation est de 1654,28 euros, tarif en vigueur au CH Tourcoing au 1er Janvier 2016).

#### **1.5 Analyse de la sous population d'insuffisants respiratoires chroniques**

Nous avons souhaité étudier spécifiquement *a posteriori* l'impact de la DEX chez les patients ayant une pathologie respiratoire chronique, car en raison de ses propriétés bronchodilatatrice et non dépresseur respiratoire. Étaient regroupés tous les patients atteints d'un asthme, d'une pathologie respiratoire obstructive (type BPCO) et restrictive. Bien que dans la plupart des cas, la gravité de la maladie en base était connue, nous n'avions cependant pas pu récupérer les explorations

fonctionnelles respiratoires de tous les patients. En revanche, nous connaissons les modalités d'appareillage des patients lorsque ceux-ci bénéficiaient d'une VNI à domicile, ou d'OLD.

Nous avons retrouvé de façon non significative une durée médiane de VM diminuée dans le groupe DEX : 10 jours (IQR 6-20) contre 16,5 jours (IQR 6-25) dans le groupe standard ( $p=0,14$ ). En revanche, la durée médiane de VAC était réduite de façon significative : 9,5 jours (IQR 5-20 jours) dans le groupe "standard" à 5 jours (IQR 3-11) dans le groupe DEX ( $p=0,05$ ). Le résultat restait significatif en analyse multivariée. Un des intérêts de ce travail est qu'il n'y a pas de données dans la littérature sur cette catégorie de patients. En effet, une recherche bibliographique sur la base de données Pubmed met en évidence moins d'une trentaine de références sur l'intérêt de la DEX chez les patients BPCO. Mais aucune n'était réalisée en réanimation. Les résultats encourageants de notre étude pour cette population constituent une piste intéressante pour les études à venir.

### **1.6 Principaux effets indésirables**

Nous avons observé une différence statistiquement significative concernant le risque d'auto-extubation sous sédation : 23,1% contre 6,8% respectivement dans les groupes DEX et standard ( $p=0,07$ ). Ceci pouvant être expliqué par la présence d'une partie non négligeable des patients dans le groupe DEX ayant été insuffisamment sédatisés (10,14%), Il est difficile de trouver des statistiques sur cet événement dans la littérature. Dans la méta-analyse de Tan *et al.*, il est retrouvé une augmentation du

risque d'auto-extubation, sous sédation, avec la dexmédétomidine mais non significatif : risque relatif de 1.36 (un intervalle de confiance à 95% 0.31–5.90,  $p = 0.68$ ) **(45)**, l'étude de Salgado *et al.* avait montré une auto-extubation de 6 patients sur 335, avec nécessité de ré-intubation dans 17% des cas **(3)**.

Il serait nécessaire d'étudier les raisons d'une incidence si importante : il serait probablement intéressant de revoir le protocole ainsi que la formation des équipes médicale et paramédicale. La dose d'initiation de la dexmédétomidine est de 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , or dans la littérature la posologie d'initiation est souvent plus élevée. Une autre hypothèse est que, tout simplement, ce résultat est la conséquence d'une plus grande envie du patient et que de part l'allègement de la sédation le patient est plus apte à participer. Onze patients parmi les 20 patients s'étant auto-extubés ont dû être réintubés (soit 55%). Une réflexion sur l'amélioration de la reconnaissance des patients, dont l'extubation est possible, serait intéressante.

Avec une prédominance d'épisodes de bradycardie dans le groupe DEX 18,5% contre 9,6% dans le groupe "standard" sans être toutefois statistiquement significatif ce qui avait été retrouvé notamment dans une méta analyse paru en 2016 **(27, 31, 47)**.

L'incidence de l'hypotension était bien plus élevée dans notre étude que dans la littérature : 83,1% des patients dans le groupe DEX et 87,7% dans le groupe "standard", contre 20,6% dans le groupe dexmédétomidine de l'étude PRODEX-MIDEX **(27)**. Cette discordance d'incidence peut s'expliquer par le fait que nous avons relevé l'hypotension sur l'ensemble de la durée d'hospitalisation en réanimation et non uniquement sur la période d'utilisation des sédations.

En revanche, de façon surprenante, nous n'avons pas observé de ralentissement du transit intestinal chez les patients ayant eu de la dexmédétomidine, bien au contraire, le nombre de jours sans selles tend à être plus bas avec une médiane de 6 jours contre 7 jours dans le groupe "standard" ( $p=0,17$ ), ce résultat est contradictoire aux données de la littérature (57). Ce qui peut être expliqué par une plus grande fréquence d'utilisation d'un laxatif dans le groupe DEX (63,1% contre 50,7% dans le groupe "standard") ( $p=0,38$ ) et que la posologie d'initiation était relativement faible.

Dans la littérature il est retrouvé une diminution du délirium chez les patients traités par dexmédétomidine (21, 31). Cependant, dans notre étude, le délirium n'avait pas spécifiquement été étudié, il n'était pas systématiquement reporté sur les feuilles de surveillance ou dans le dossier médical, ce qui constitue un biais de mesure. De plus, l'évaluation était subjective, l'échelle ICAM-ICU n'était pas utilisée.

### **1.7 Le recours à d'autres thérapeutiques**

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée aux médicaments anxiolytiques, anti psychotiques ou antalgiques adjuvants administrés par voies intraveineuse ou per os. Ils peuvent en effet induire ou influencer à divers degrés le niveau de sédation ou d'anxiolyse des patients, induire un véritable delirium ou un syndrome de manque. Dans notre étude, l'utilisation de dexmédétomidine n'induisait pas de surconsommation ni d'épargne d'autres produits (antalgiques, anxiolytiques,

etc.) : par exemple le lorazépam était le plus fréquemment utilisé dans le groupe DEX avec 54% des patients contre 44% le groupe standard.

## 2. Points forts de l'étude

A notre connaissance cette étude est la première à s'intéresser à l'intérêt de la dexmédétomidine au sein de la population de réanimation ayant été intubée pour insuffisance respiratoire aiguë. Ce travail a une applicabilité immédiate dans la prise en charge de ce type de pathologie. En effet, cette population constitue un nombre non négligeable de patients hospitalisés en réanimation médicale / polyvalente.

Bien que nous n'obtenions pas de résultats statistiquement significatifs, nous observons une diminution de la durée de ventilation mécanique chez les patients ayant reçu de la DEX. Cette tendance est encore plus marquée dans la sous-population des patients insuffisants respiratoires chroniques.

Les principaux résultats sont en accord avec les résultats que l'on peut retrouver dans la littérature **(28-36)**.

Ce travail s'apparente également à un état des lieux de la pratique de la sédation dans le service de réanimation de Tourcoing. En effet, la prise en charge des patients n'a pas été influencée par l'étude. L'ensemble des résultats a permis une réflexion autour de la sédation dans le service et de mettre en avant les points à optimiser. Ainsi un groupe de travail a été constitué afin d'uniformiser les échelles de sédation (passage au RASS pour toutes les sédations), de travailler autour des

protocoles de sédation (timing d'initiation du protocole dexmédétomidine,...) et de l'accompagnement et de la surveillance du patient intubé en réanimation. Par conséquent, toutes modifications du protocole de sédation qui en découleront seront directement appliquées au sein du service. Une piste de réflexion est l'augmentation de la dose d'initiation de la dexmédétomidine. De plus, un dépistage du délirium nous semble indispensable à mettre en place.

### **3. Points faibles et limites de l'étude**

C'est une étude rétrospective et monocentrique, ce qui limite à la fois son impact et l'extrapolation des résultats à d'autres unités de réanimation. Idéalement, il aurait fallu constituer des groupes n'ayant reçu qu'une seule des trois molécules de sédation. Pour différentes raisons, nous n'avons pas pu constituer de population n'ayant reçu que de la DEX. Tout d'abord, le choix du recours à la DEX ainsi que son début d'administration étaient laissés au libre choix des praticiens du service. D'un autre côté, à la phase initiale de la prise en charge, une bonne partie des patients était dans un état trop précaire, notamment sur le plan respiratoire, pour pouvoir recourir à une sédation légère. Idéalement, nous aurions aimé que le relai par DEX se fasse dans les premières 24h suivant l'intubation, ce qui n'a été que très rarement possible pour les mêmes raisons.

Un autre point faible de l'étude est le manque d'effectifs. Ces derniers sont insuffisants pour obtenir des résultats statistiquement significatifs, ce qui constitue un manque de puissance de l'étude.

Un des points faibles principaux est clairement les échelles d'évaluation du niveau de sédation. Elles sont différentes selon les groupes et rendent la comparaison moins rigoureuse.

Le delirium n'a pas pu être étudié de façon généralisée et grâce à l'échelle ICAM-ICU, l'évaluation se faisait sur les données cliniques et n'était pas systématiquement retranscrite dans le dossier médical, raison pour laquelle nous n'avons pas étudié le délirium dans notre étude.

#### 4. Perspectives

Une nouvelle façon d'aborder la réanimation commence à s'imposer avec les thématiques concernant le "mieux vivre la réanimation", où le patient est replacé au centre des préoccupations. En effet, il est de plus en plus rechercher une adhésion et une participation active du patient à sa prise en charge. Le recours à des sédations dites participatives est devenu au fil du temps indispensable. Ainsi l'utilisation de la dexmédétomidine peut s'avérer prometteuse pour tendre à cet objectif.

L'un des principaux objectifs actuels et de tendre vers une diminution des sédations, ceci est tout à fait possible à condition d'établir des protocoles et de former les équipes soignantes (réduction de l'incidence des PAVM et de la durée de VM si un protocole de sédation géré par l'infirmier est possible **(1)**), une étude parue dans le Journal of Critical Care en 2011 montre la faisabilité d'un tel objectif sans pour autant accentuer les effets indésirables **(4, 61)**.

Outre l'intérêt manifeste au sein d'une population présentant une insuffisance respiratoire, la dexmédétomidine pourrait avoir un intérêt dans la sédation des patients atteints d'un sepsis **(59)**, en effet, cette molécule possède une action centrale, mieux tolérée par les patients insuffisants respiratoires **(60)**.

"Mieux vivre la réanimation" est un des light-motiv actuellement, de plus en plus de travaux vont dans ce sens, à l'image du travail de thèse réalisé par Lydie Martel sur la gestion des alarmes et la diminution des alarmes parasites au sein du service de

réanimation. D'autres travaux vont dans ce sens avec la mise en place de consultations post-réanimation dédiées pour les patients sortis de réanimation dans le but de recueillir leur vécu, ressenti de leur séjour en réanimation. L'un des principaux élément de traumatisme vécu pendant l'hospitalisation est l'absence de souvenir d'une période plus ou moins grande de leur séjour dans le service, l'image du trou noir est souvent employée, en partie liée à l'utilisation de drogues sédatives pouvant conduire dans certains cas à de véritables PTSD **(3, 61)**. Permettre aux patients de rester connecté à leur milieu, à leur réalité, grâce à une sédation participative (ou "rousable") permise par les alpha-2 agonistes.

Dans un avenir plus moins proche nous pourrions imaginer que de façon tout à fait comparable à l'utilisation d'une PCEA, le patient puisse contrôler lui-même sa sédation et son niveau de profondeur **(62)**. Un article paru récemment,

Les résultats encourageants de cette étude incite à aller plus loin et il serait intéressant de réaliser une étude de plus grande ampleur.

## CONCLUSION

La nécessité d'une ventilation mécanique pour détresse respiratoire aiguë est une problématique quotidienne en réanimation.

Notre étude suggère que l'utilisation de la DEX en relai d'une sédation classique permettrait une diminution de la durée de ventilation mécanique et par conséquent de diminuer la durée d'hospitalisation et la morbi-mortalité.

Ce travail a permis aux équipes soignantes de mieux appréhender cette molécule et son protocole d'utilisation au sein du service.

Malgré de nombreuses limites dans ce travail, une tendance claire se dégage en faveur du recours à la DEX dans l'algorithme de sédation des patients souffrants d'une insuffisance respiratoire aiguë.

Il serait intéressant de confirmer ces résultats en réalisant une étude de plus grande ampleur, prospective. Le projet SPICE III, actuellement en cours, étudie l'impact de la DEX en tant que premier hypnotique **(63)**.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Quenot J-P, Ladoire S, Devoucoux F, Doise J-M, Cailliod R, Cunin N, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2007 Sep;35(9):2031–6
2. Morena M, Berardi A, Peloso A, Valeri D, Palmery M, Trezza V, et al. Effects of ketamine, dexmedetomidine and propofol anesthesia on emotional memory consolidation in rats: Consequences for the development of post-traumatic stress disorder. *Behav Brain Res.* 30 2017;329:215-20.
3. Salgado DR, Favory R, Goulart M, Brimiouille S, Vincent J-L. Toward less sedation in the intensive care unit: A prospective observational study. *J Crit Care.* 2011 Apr;26(2):113–21
4. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, Ti LK, Howe B, Reade MC, et al. Sedation Intensity in the First 48 Hours of Mechanical Ventilation and 180-Day Mortality: A Multinational Prospective Longitudinal Cohort Study. *Crit Care Med.* 2018;46(6):850-9.
5. Bioc JJ, Magee C, Cucchi J, Fraser GL, Dasta JF, Edwards RA, et al. Cost effectiveness of a benzodiazepine vs a nonbenzodiazepine-based sedation regimen for mechanically ventilated, critically ill adults. *J Crit Care.* oct 2014;29(5):753-7.
6. Turunen H, Jakob SM, Ruokonen E, Kaukonen K-M, Sarapohja T, Apajasalo M, et al. Dexmedetomidine versus standard care sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation. *Crit Care.* 19 févr 2015;19:67.
7. Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, Shehabi Y, Bokesch PM, Wisemandle W, et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for

long-term sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med.* févr 2010;38(2):497-503.

**8.** Lachaine J, Beauchemin C. Economic evaluation of dexmedetomidine relative to midazolam for sedation in the intensive care unit. *Can J Hosp Pharm.* mars 2012;65(2):103-10.

**9.** Corbett SM, Rebuck JA, Greene CM, Callas PW, Neale BW, Healey MA, et al. Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Crit Care Med.* mai 2005;33(5):940-5.

**10.** Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP, Mice ST. Optimizing sustained use of sedation in mechanically ventilated patients: focus on safety. *Curr Drug Saf.* janv 2010;5(1):6-12.

**11.** Srivastava U, Sarkar ME, Kumar A, Gupta A, Agarwal A, Singh TK, et al. Comparison of clonidine and dexmedetomidine for short-term sedation of intensive care unit patients. *Indian J Crit Care Med.* juill 2014;18(7):431-6.

**12.** Turkmen A, Altan A, Turgut N, Vatansever S, Gokkaya S. The correlation between the Richmond agitation-sedation scale and bispectral index during dexmedetomidine sedation. *Eur J Anaesthesiol.* avr 2006;23(4):300-4.

**13.** Paliwal B, Rai P, Kamal M, Singariya G, Singhal M, Gupta P, et al. Comparison Between Dexmedetomidine and Propofol with Validation of Bispectral Index For Sedation in Mechanically Ventilated Intensive Care Patients. *J Clin Diagn Res.* juill 2015;9(7):UC01-05.

**14.** Aston-Jones G, Cohen JD. Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *J Comp Neurol.* 5 déc 2005;493(1):99-110.

**15.** Yapici N, Coruh T, Kehlibar T, Yapici F, Tarhan A, Can Y, et al. Dexmedetomidine in cardiac surgery patients who fail extubation and present with a delirium state. *Heart Surg Forum.* avr 2011;14(2):E93-98.

- 16.** Obara S, Morimoto I, Iseki Y, Oishi R, Mogami M, Imaizumi T, et al. The effect of obesity on dose of dexmedetomidine when administered with fentanyl during postoperative mechanical ventilation. Retrospective. *Fukushima J Med Sci.* 2015;61(1):38-46.
- 17.** Zhang T, Deng Y, He P, He Z, Wang X. Effects of mild hypoalbuminemia on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in patients after major abdominal or thoracic surgery. *J Clin Anesth.* déc 2015;27(8):632-7.
- 18.** Iiro T, Ihmsen H, Laitio R, Kentala E, Aantaa R, Kurvinen J-P, et al. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br J Anaesth.* mars 2012;108(3):460-8.
- 19.** Smithburger PL, Smith RB, Kane-Gill SL, Empey PE. Patient predictors of dexmedetomidine effectiveness for sedation in intensive care units. *Am J Crit Care.* mars 2014;23(2):160-5.
- 20.** Porhomayon J, El-Solh AA, Adlparvar G, Jaoude P, Nader ND. Impact of Sedation on Cognitive Function in Mechanically Ventilated Patients. *Lung.* févr 2016;194(1):43-52.
- 21.** Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 12 avr 2016;315(14):1460-8.
- 22.** Pasin L, Landoni G, Nardelli P, Belletti A, Di Prima AL, Taddeo D, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* déc 2014;28(6):1459-66.

- 23.** MacLaren R, Preslaski CR, Mueller SW, Kiser TH, Fish DN, Lavelle JC, et al. A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes. *J Intensive Care Med.* mars 2015;30(3):167-75.
- 24.** Mirski MA, Lewin JJ, Ledroux S, Thompson C, Murakami P, Zink EK, et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). *Intensive Care Med.* sept 2010;36(9):1505-13.
- 25.** Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, Psarologakis C, Kokkini S, Bolaki M, et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. *Anesthesiology.* oct 2014;121(4):801-7.
- 26.** Oto J, Yamamoto K, Koike S, Onodera M, Imanaka H, Nishimura M. Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Med.* déc 2012;38(12):1982-9.
- 27.** Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA.* 21 mars 2012;307(11):1151-60.
- 28.** Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* sept 2013;41(9 Suppl 1):S30-38.
- 29.** Klompas M, Li L, Szumita P, Kleinman K, Murphy MV, CDC Prevention Epicenters Program. Associations Between Different Sedatives and Ventilator-Associated Events, Length of Stay, and Mortality in Patients Who Were Mechanically Ventilated. *Chest.* juin 2016;149(6):1373-9.

- 30.** Cruickshank M, Henderson L, MacLennan G, Fraser C, Campbell M, Blackwood B, et al. Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review. *Health Technol Assess.* mars 2016;20(25):v-xx, 1-117.
- 31.** Constantin JM, Momon A, Mantz J, Payen JF, De Jonghe B, et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016 Feb;35(1):7-15. PubMed PMID: 26700947.
- 32.** Skrupky LP, Drewry AM, Wessman B, Field RR, Fagley RE, Varghese L, et al. Clinical effectiveness of a sedation protocol minimizing benzodiazepine infusions and favoring early dexmedetomidine: a before-after study. *Crit Care.* 2 avr 2015;19:136.
- 33.** Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 janv 2015;1:CD010269.
- 34.** Shehabi Y, Nakae H, Hammond N, Bass F, Nicholson L, Chen J. The effect of dexmedetomidine on agitation during weaning of mechanical ventilation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care.* janv 2010;38(1):82-90.
- 35.** Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 4 févr 2009;301(5):489-99.
- 36.** Frade-Mera MJ, Regueiro-Díaz N, Díaz-Castellano L, Torres-Valverde L, Alonso-Pérez L, Landívar-Redondo MM, et al. [A first step towards safer sedation and analgesia: A systematic evaluation of outcomes and level of sedation and analgesia in the mechanically ventilated critically ill patient]. *Enferm Intensiva.* déc 2016;27(4):155-67.
- 37.** Ishibashi C, Hayashida M, Sugasawa Y, Yamaguchi K, Tomita N, Kajiyama Y, et al. Effects of dexmedetomidine on hemodynamics and respiration in intubated,

spontaneously breathing patients after endoscopic submucosal dissection for cervical esophageal or pharyngeal cancer. *J Anesth.* août 2016;30(4):628-36.

**38.** Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* mars 2000;90(3):699-705.

**39.** Kim H, Min KT, Lee JR, Ha SH, Lee WK, et al. Comparison of Dexmedetomidine and Remifentanyl on Airway Reflex and Hemodynamic Changes during Recovery after Craniotomy. *Yonsei Med J.* 2016 Jul;57(4):980-6. PubMed PMID: 27189295; PubMed Central PMCID: PMC4951478.

**40.** Devlin JW, Al-Qadheeb NS, Chi A, Roberts RJ, Qawi I, Garpestad E, et al. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Chest.* juin 2014;145(6):1204-12.

**41.** Lee SH, Kim N, Lee CY, Ban MG, Oh YJ. Effects of dexmedetomidine on oxygenation and lung mechanics in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung cancer surgery: A randomised double-blinded trial. *Eur J Anaesthesiol.* avr 2016;33(4):275-82.

**42.** Groeben H, Mitzner W, Brown RH. Effects of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs. *Anesthesiology.* févr 2004;100(2):359-63.

**43.** Gupta S, Singh D, Sood D, Kathuria S. Role of dexmedetomidine in early extubation of the intensive care unit patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* mars 2015;31(1):92-8.

**44.** Nseir S, Makris D, Mathieu D, Durocher A, Marquette C-H. Intensive Care Unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care.* 2010;14(2):R30.

- 45.** Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* juin 2010;36(6):926-39.
- 46.** Yang C-L, Tsai P-S, Huang C-J. Effects of dexmedetomidine on regulating pulmonary inflammation in a rat model of ventilator-induced lung injury. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* déc 2008;46(4):151-9.
- 47.** Lin YY, He B, Chen J, Wang ZN. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? a meta-analysis. *Crit Care.* 27 sept 2012;16(5):R169.
- 48.** Frölich MA, Arabshahi A, Katholi C, Prasain J, Barnes S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *J Clin Anesth.* mai 2011;23(3):218-23.
- 49.** Ludwig K, Sorrell M, Liu P. Severe rash associated with dexmedetomidine use during mechanical ventilation. *Pharmacotherapy.* avr 2009;29(4):479-81.
- 50.** MacLaren R, Forrest LK, Kiser TH. Adjunctive dexmedetomidine therapy in the intensive care unit: a retrospective assessment of impact on sedative and analgesic requirements, levels of sedation and analgesia, and ventilatory and hemodynamic parameters. *Pharmacotherapy.* mars 2007;27(3):351-9.
- 51.** Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* août 2000;93(2):382-94.
- 52.** Sessler CN<sup>1</sup>, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Nov 15;166(10):1338-44.
- 53.** Ely EW<sup>1</sup>, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring

sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003 Jun 11;289(22):2983-91.

**54.** Wang T, Ge S, Xiong W, Zhou P, Cang J, Xue Z. Effects of different loading doses of dexmedetomidine on bispectral index under stepwise propofol target-controlled infusion. *Pharmacology*. 2013;91(1-2):1-6.

**55.** Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med*. août 2001;27(8):1297-304.

**56.** Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*. sept 2018;46(9):e825.

**57.** Lirola T, Vilo S, Aantaa R, Wendelin-Saarenhovi M, Neuvonen PJ, Scheinin M, et al. Dexmedetomidine inhibits gastric emptying and oro-caecal transit in healthy volunteers. *Br J Anaesth*. avr 2011;106(4):522-7.

**58.** Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, et al. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study\*. *Crit Care Med*. août 2013;41(8):1983-91.

**59.** Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth*. mai 2001;86(5):650-6.

**60.** Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*. 2003 Feb;98(2):428-36.

**61.** Nelson BJ, Weinert CR, Bury CL, Marinelli WA, Gross CR. Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. *Crit Care Med.* 2000 Nov;28(11):3626–30.

**62.** Chlan LL, Weinert CR, Skaar DJ, Tracy MF. Patient-controlled sedation: a novel approach to sedation management for mechanically ventilated patients. *Chest.* nov 2010;138(5):1045-53.

**63.** Shehabi Y, Forbes AB, Arabi Y, Bass F, Bellomo R, Kadiman S, et al. The SPICE III study protocol and analysis plan: a randomised trial of early goal directed sedation compared with standard care in mechanically ventilated patients. *Crit Care Resusc.* déc 2017;19(4):318-26.



## ANNEXES

Poids du patient	Dose de Dexmédétomidine à ajouter ( $\mu\text{g}$ )	Volume de SSI (mL)	Volume final dans la seringue (mL)
40	200	48	50
45	200	42	44
50	200	38	40
55	200	34	36
60	200	31	33
65	200	29	31
70	200	27	29
75	200	25	27
80	400	46	50
85	400	43	47
90	400	41	45
95	400	38	42
100	400	36	40

Annexe 1 : Protocole de dilution de la Dexmédétomidine

<b>+4</b>	Combatif	Combatif, danger immédiat envers l'équipe
<b>+3</b>	Très agité	Tire, arrache tuyaux ou cathéters et/ou agressif envers l'équipe
<b>+2</b>	Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur
<b>+1</b>	Ne tiens pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressif
<b>0</b>	Éveillé et calme	
<b>-1</b>	Somnolent	Pas complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (>10 sec)
<b>-2</b>	Diminution légère de la vigilance	Reste éveillé brièvement avec contact visuel à l'appel (<10 sec)
<b>-3</b>	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel (ex : ouverture des yeux), mais pas de contact visuel
<b>-4</b>	Diminution profonde de la vigilance	Aucun mouvement à l'appel, n'importe quel mouvement à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)
<b>-5</b>	Non réveillable	Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)

**Annexe 2 : Echelle RASS de sédation (d'après la SRLF)**

	Réponse
<b>1</b>	Malade anxieux et agité
<b>2</b>	Malade coopérant, orienté et tranquille
<b>3</b>	Réponse seulement à la commande
<b>4</b>	Vive réponse à la stimulation de la glabelle ou au bruit intense
<b>5</b>	Faible réponse à la stimulation de la glabelle ou au bruit intense
<b>6</b>	Aucune réponse à la stimulation nociceptive

**Annexe 3 : Echelle de Ramsay**

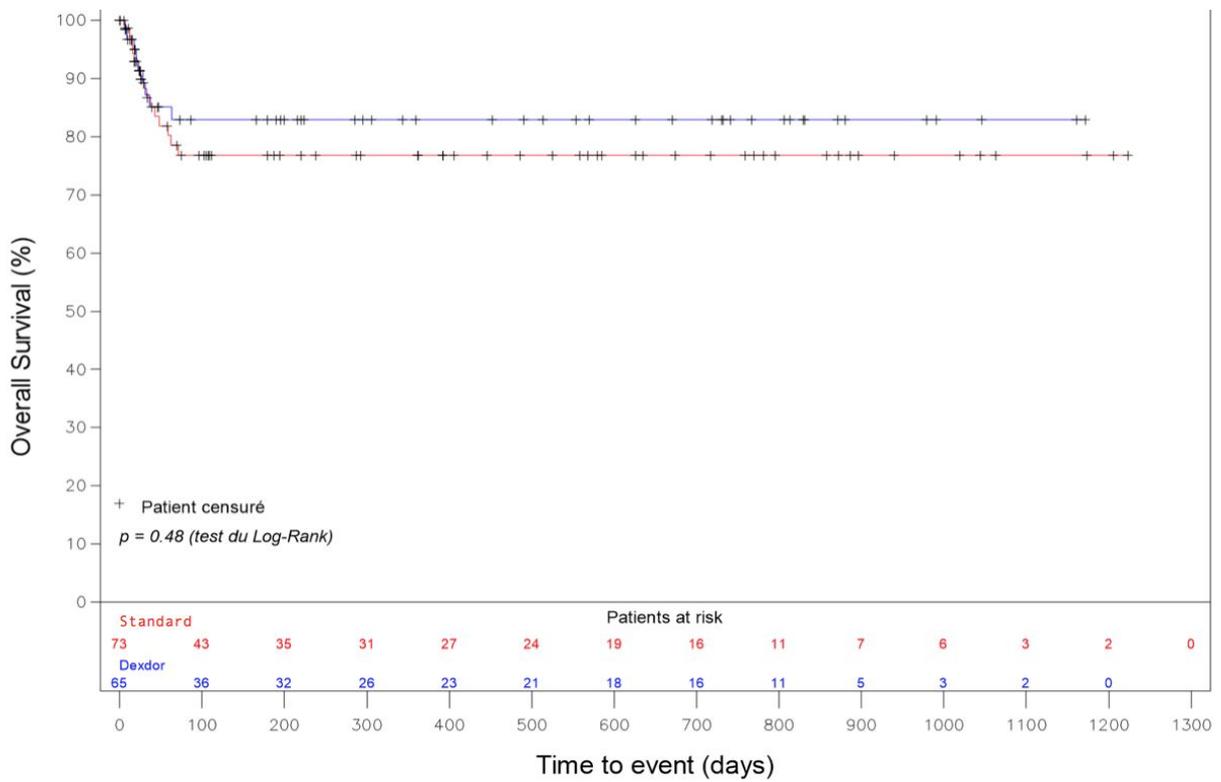
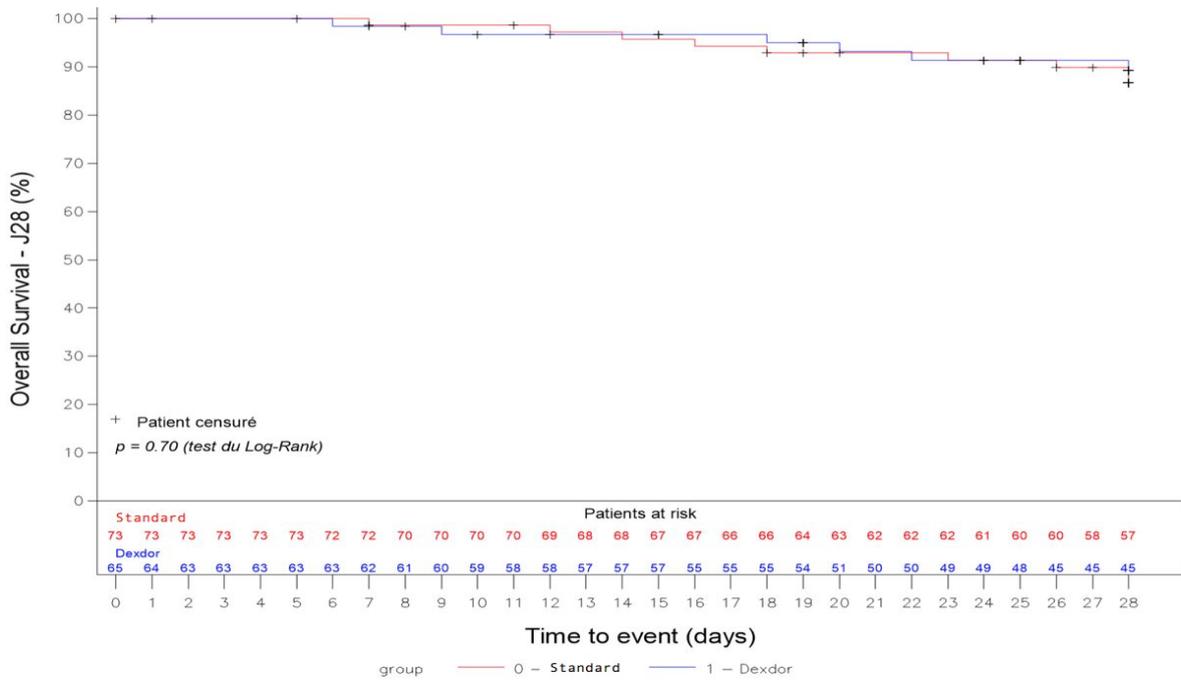
	Réponse
<b>1</b>	Patient agité
<b>2</b>	Patient réveillé, calme
<b>3</b>	Patient réveillable à l'appel
<b>4</b>	Patient réveillable par une AET
<b>5</b>	Patient réveillable par une stimulation sternale forte
<b>6</b>	Patient non réveillable

**Annexe 4 : Echelle de Cambridge**

---

Critères	Description	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 respirateur	Adapté	1
	Lutte ponctuellement/toux	2
	Lutte contre le ventilateur	3
	Non ventilable	4

**Annexe 5 : Echelle BPS (d'après Payen JF *et al.* Critical Care Med 2001)**



**Annexes 6 et 7 : mortalités à J28 et durant l'ensemble de la période d'étude**

---

Dexmédétomidine	200 µg = 25 €	0.125 €/µg
Propofol	10 mg/ml (20 ml) = 0.57 €	0.00285 €/mg
Sufentanil	250 (5cc) µg--0.7 euros-50 µg (10cc) = 0.36 €	0.0028 €/µg
Rémifentanil	5 mg = 2.5 €	0.5 €/mg
Midazolam	50 mg (10 ml) = 0.45 €	0.009 €/mg

**Annexe 8 : Grille tarifaire de la pharmacie du CH Dron**

**AUTEUR : Nom : JABRAN Prénom : Samir Date de Soutenance : 18 Septembre 2018**

**Titre de la Thèse : Intérêt de l'utilisation de la dexmédétomidine dans la prise en charge des patients nécessitant une sédation, avec ventilation mécanique, pour une pathologie respiratoire aiguë**

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement : DES d'Anesthésie-Réanimation**

**Mots-clés : Dexmédétomidine, Midazolam, Propofol, Ventilation Mécanique, Pathologie Respiratoire Aiguë, Insuffisance respiratoire Chronique**

**Contexte** : Le sevrage ventilatoire chez les patients intubés pour détresse respiratoire aiguë est un enjeu de la réanimation. En effet, la diminution de la durée de ventilation mécanique permet de réduire la morbi-mortalité et a un impact économique non négligeable. Dans cette étude, nous avons évalué l'intérêt de la dexmédétomidine (DEX) dans la sédation des patients intubés pour détresse respiratoire aiguë.

**Méthodologie** : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique de Janvier 2015 à Janvier 2018 au sein du service de réanimation du CH Dron Tourcoing. Tous les patients intubés pour une pathologie respiratoire aiguë étaient inclus. L'ensemble des données concernant la ventilation invasive, le sevrage ventilatoire, la survenue d'effets indésirables était recueillie. Les administrations de neuroleptiques, d'anxiolytiques ainsi que d'antalgiques étaient également étudiées. Deux groupes ont été constitués : un groupe "standard" comprenant tous les patients ayant eu du midazolam et/ou du propofol et un groupe DEX comprenant tous les patients qui avaient reçu de la dexmédétomidine en plus d'une sédation classique. Le critère de jugement principal était la durée de VM en jours, les principaux critères de jugement secondaires étaient : la mortalité, la durée d'hospitalisation et l'incidence de PAVM. Les patients présentant les caractéristiques suivantes avaient été exclus : âge inférieur à 18 ans, curarisation prolongée, instabilité hémodynamique prolongée, choc hémorragique, troubles de conduction avec un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré (BAV II ou III), insuffisance hépatocellulaire grave, trouble neurologique grave, pathologie neuromusculaire et les femmes enceintes. Un test de Wilcoxon a été utilisé pour le critère de jugement principal.

**Résultats** : Sur 1824 patients admis en réanimation sur la période, 138 patients ont été inclus : 73 patients dans le groupe "standard" et 65 patients dans le groupe DEX. Le groupe DEX présentait une diminution non statistiquement significative de la durée de VM : médiane de 11 jours (IQR=7-20 jours) contre 13 jours (IQR= 6-23 jours) dans le groupe "standard" ( $p=0.4$ ). La durée médiane dans la cible de sédation était de 74% du temps dans le groupe DEX contre 50% dans le groupe "standard" ( $p<0,001$ ). La mortalité à J28 était similaire dans les 2 groupes. Les administrations de traitements adjuvants étaient sensiblement identiques. En analyse multivariée, ressortaient significatifs notamment l'augmentation des auto-extubations au sein du groupe DEX, OR=12,013 (1,75-82,455) ( $p=0,01$ ). Au sein de la sous population d'insuffisants respiratoires chroniques (IRC), la durée médiane de VAC était statistiquement diminuée dans le groupe DEX à 5 jours (IQR 3-11) contre 9,5 jours (IQR 5-20) dans le groupe standard ( $p=0,05$ ). Que ce soit dans la population générale ou d'IRC le coût total de la sédation était significativement augmenté dans le groupe DEX.

**Conclusion** : Une diminution non statistiquement significative de la durée de VM et de la morbi-mortalité a été retrouvée pour les patients ayant reçus de la DEX. Il serait intéressant de réaliser un travail de plus grande ampleur pour confirmer les résultats.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr G. Lebufes**

**Assesseurs : Pr E. Kipnis, Pr JM. Constantin, Dr D. Thellier**