

## Analyse critique de l'étude SEDCOM : Efficacité et innocuité de la dexmédétomidine par rapport au midazolam pour la sédation aux soins intensifs

Zoé Thiboutot

**Titre :** Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. JAMA 2009;301:489-99.

**Auteurs :** Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F et coll.

**Commanditaires :** L'étude a été subventionnée par la compagnie Hospira.

**Cadre de l'étude :** L'étude a été menée dans 68 centres répartis à travers cinq pays, soit : l'Argentine, l'Australie, le Brésil, les États-Unis et la Nouvelle-Zélande de mars 2005 à août 2007. La majorité des patients ont toutefois été recrutés aux États-Unis. En tout, 420 patients médicaux ou chirurgicaux ont été évalués pour prendre part à l'étude. Parmi ces patients, 375 respectaient les critères d'admissibilité et 366 ont reçu la dexmédétomidine ou le midazolam.

**Protocole de recherche :** Essai clinique à répartition aléatoire, comparatif, à double aveugle.

**Patients :** Les patients âgés de 18 ans et plus, intubés et ventilés mécaniquement depuis moins de 96 heures avec une durée de ventilation mécanique anticipée d'encore au moins 72 heures étaient admissibles à l'étude.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : trauma, brûlures, dialyse, grossesse, allaitement, bloc neuromusculaire, analgésie épidurale ou intrathécale, anesthésie générale subie dans les 24 heures précédant l'admission à l'étude ou prévue, accident vasculaire cérébral aigu, convulsions non maîtrisées, démence sévère, hépatite aiguë ou insuffisance hépatique sévère (*Child-Pugh classe C*), angine instable, infarctus aigu du myocarde, fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30 %, fréquence cardiaque inférieure à 50 battements/minute, bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré ou une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg malgré l'utilisation de deux vasopresseurs.

**Interventions :** Les patients ont été répartis aléatoirement dans un ratio 2:1 pour recevoir la dexmédétomidine à une dose de départ de 0,8 µg/kg/heure (0,2 à 1,4 µg/kg/heure) ou le midazolam à 0,06 mg/kg/heure (0,02 à 0,1 mg/kg/heure). Des doses de charge optionnelles pouvaient être administrées (jusqu'à

1 µg/kg de dexmédétomidine ou 0,05 mg/kg de midazolam). Les vitesses de perfusion étaient ajustées toutes les quatre heures au minimum afin d'obtenir une sédation légère [score échelle de sédation de Richmond (RASS) entre -2 et +1] à partir du moment de l'inclusion dans l'étude jusqu'à l'extubation, un maximum de 30 jours ou encore si on jugeait que l'arrêt du traitement était dans le meilleur intérêt du patient.

Les patients pouvaient recevoir du midazolam (0,01 à 0,05 mg/kg toutes les 10 à 15 minutes) si le degré de sédation désiré n'était pas atteint avec l'ajustement à la hausse de la perfusion de l'agent à l'étude. Des bolus de fentanyl (0,5 à 1 µg/kg toutes les 15 minutes) pouvaient être administrés pour obtenir une analgésie adéquate. L'administration intraveineuse d'halopéridol était permise pour le traitement de l'agitation ou du délirium (doses croissantes de 1 à 5 mg toutes les 10 à 20 minutes).

Des éveils quotidiens étaient pratiqués, et le délirium était évalué à cette occasion à l'aide de l'échelle d'évaluation des états confusionnels en réanimation (CAM-ICU). À chaque quart de travail, le personnel infirmier devait évaluer la capacité du patient à communiquer et à coopérer aux soins ainsi que sa capacité d'adaptation à l'environnement des soins intensifs (soit, principalement, sa tolérance du tube endotrachéal et du ventilateur). Chacun des trois éléments était évalué sur une échelle de 10 points, puis le score total était calculé sur 30 points. L'innocuité était évaluée jusqu'à 48 heures après l'arrêt du médicament à l'étude, et les effets indésirables sérieux étaient notés jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement.

**Point évalués :** L'objectif principal était la proportion de temps avec un niveau de sédation dans l'intervalle visé, soit un score RASS entre -2 et +1. Les objectifs secondaires étaient : la prévalence et la durée du délirium, le recours à des doses supplémentaires de midazolam, l'utilisation de fentanyl, l'évaluation du patient à chaque quart de travail par le personnel infirmier (score sur 30 points), la durée de la ventilation mécanique, la durée du séjour aux soins intensifs ainsi que les effets indésirables.

Zoé Thiboutot, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

**Résultats :** Aucune différence n'a été notée dans la proportion de temps avec un niveau de sédation dans l'intervalle visé (77,3 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 75,1 % dans le groupe midazolam,  $p = 0,18$ ). Par contre, une nécessité à recourir davantage au midazolam (63 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 49 % dans le groupe midazolam,  $p = 0,02$ ) a été observée dans le groupe dexmédétomidine. Par ailleurs, le recours au fentanyl (73,8 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 79,5 % dans le groupe midazolam,  $p = 0,25$ ) a été assez semblable dans les deux groupes.

Cependant, une différence significative a été notée dans des objectifs secondaires importants. En effet, une diminution de la prévalence du délirium (54 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 76,6 % dans le groupe midazolam,  $p < 0,001$ ) ainsi qu'une augmentation du nombre de jours sans délirium (2,5 dans le groupe dexmédétomidine *versus* 1,7 dans le groupe midazolam,  $p = 0,002$ ) ont été observées chez les patients sous dexmédétomidine. Par contre, une proportion semblable de patients des deux groupes a reçu de l'halopéridol (12,3 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 14,8 % dans le groupe midazolam). Une légère différence dans l'évaluation des patients par le personnel infirmier (score sur 30 points), a été observée (21,2/30 dans le groupe dexmédétomidine *versus* 19,0/30 dans le groupe midazolam,  $p = 0,001$ ). Cette différence était attribuable à un meilleur score moyen obtenu pour la capacité de communiquer et de coopérer aux soins infirmiers dans le groupe dexmédétomidine. L'usage de la dexmédétomidine a également été associé à une diminution de la durée médiane de ventilation mécanique de 1,9 jours (3,7 jours dans le groupe dexmédétomidine *versus* 5,6 dans le groupe midazolam,  $p = 0,01$ ). Enfin, aucune différence notable dans la durée du séjour aux soins intensifs (5,9 jours dans le groupe dexmédétomidine *versus* 7,6 jours dans le groupe midazolam,  $p = 0,24$ ) n'a été observée. Cependant, l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour pouvoir montrer de différence significative dans ce critère clinique important.

**Innocuité :** Le schéma posologique évalué au cours de l'étude SEDCOM diffère de celui présentement approuvé pour l'emploi de la dexmédétomidine aux soins intensifs. En effet, la monographie canadienne recommande l'utilisation d'une dose de charge (facultative) de 1 µg/kg sur une période de 10 à 20 minutes suivie d'une perfusion continue de 0,2 à 0,7 µg/kg/heure pour une durée maximale de 24 heures<sup>1</sup>.

L'étude SEDCOM nous fournit donc des données supplémentaires sur l'innocuité de la dexmédétomidine à des doses allant jusqu'à 1,4 µg/kg/heure pendant des périodes prolongées (jusqu'à 30 jours). Tout d'abord, aucune différence notable dans le taux d'arrêt du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables (16,4 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 13,1 % dans le groupe midazolam,  $p = 0,44$ ) n'a été observée entre les groupes.

Toutefois, un plus grand nombre de patients du groupe dexmédétomidine ont subi des effets indésirables liés à leur traitement (40,6 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 28,7 % dans le groupe midazolam,  $p = 0,03$ ). La dexmédétomidine a été associée à une augmentation du risque de bradycardie (42,2 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 18,9 % dans le groupe midazolam,  $p < 0,001$ ) et à une augmentation non significative du risque de bradycardie nécessitant un traitement (4,9 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 0,8 % dans le groupe midazolam,  $p = 0,07$ ). Le risque d'hypotension n'a pas été augmenté dans le groupe dexmédétomidine. Par contre, dans le groupe midazolam, le risque de tachycardie (25,4 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 44,3 % dans le groupe midazolam,  $p < 0,001$ ) et le risque d'hypertension nécessitant un traitement (18,9 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 29,5 % dans le groupe midazolam,  $p = 0,02$ ) ont été plus importants.

Peu de patients ont expérimenté des effets indésirables attribuables à des sevrages (4,9 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 8,2 % dans le groupe midazolam). Aucune réaction d'hypertension ou de tachycardie rebond n'a été observée dans le groupe dexmédétomidine. On a observé un plus grand nombre de cas d'hyperglycémie chez les patients du groupe dexmédétomidine (56,6 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 42,6 % dans le groupe midazolam,  $p = 0,02$ ). Cet effet indésirable était inattendu. Enfin, aucune différence significative du taux de mortalité à 30 jours (22,5 % dans le groupe dexmédétomidine *versus* 25,4 % dans le groupe midazolam,  $p = 0,60$ ) n'a été notée entre les groupes et aucun décès n'a été attribué aux traitements à l'étude.

Grille d'évaluation critique

<b>Les résultats sont-ils valables?</b>	
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI. Les patients ont été assignés de façon aléatoire dans le groupe dexmédétomidine ou midazolam dans un ratio 2 : 1 pour obtenir le plus de données possibles sur l'utilisation prolongée de la dexmédétomidine.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?	NON. L'analyse primaire fut en fait une analyse en intention de traiter modifiée, c'est-à-dire que les patients qui n'ont reçu aucun des deux agents en ont été exclus (n = 366). Cependant, des résultats similaires ont été obtenus lors d'une analyse incluant tous les patients répartis aléatoirement (analyse en intention de traiter, n = 375).
Le suivi des patients a-t-il été assuré jusqu'à la fin?	OUI. Les patients ont été suivis jusqu'au moment de l'extubation, un maximum de 30 jours ou jusqu'à ce que l'administration de l'agent à l'étude soit interrompue parce qu'on jugeait que cela était dans le meilleur intérêt du patient. Par la suite, les patients ont été suivis pendant une période supplémentaire de 30 jours afin d'évaluer la survenue d'effets indésirables.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Cependant, les patients qui n'ont reçu aucun des deux agents ont été exclus de l'analyse primaire.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés?	OUI/NON. Les patients et tout le personnel concerné (sauf le pharmacien responsable) ignoraient la répartition des participants entre les groupes. Cependant, les informations concernant les dilutions de dexmédétomidine et de midazolam ainsi que les stratégies employées pour préserver l'insu au chevet lors de l'ajustement des doses n'ont pas été rapportées dans l'article. Il semble probable que l'insu ait été difficile à préserver en ce qui concerne le personnel soignant.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI. Les caractéristiques de base des patients des deux groupes étaient similaires.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI/NON. <i>A priori</i> , les patients devaient recevoir les mêmes soins. Cependant, dans un contexte où l'insu peut avoir été complexe à préserver, ce point est difficilement évaluable.
<b>Quels sont les résultats?</b>	
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Lorsque des pratiques de sédation optimisées sont instaurées, la dexmédétomidine n'apporte pas d'avantages en ce qui concerne la proportion de temps avec un niveau de sédation dans l'intervalle visé. Cependant, la dexmédétomidine, comparativement au midazolam, est associée à une diminution de plus de 20 % de la prévalence absolue de délirium. De plus, la dexmédétomidine, par rapport au midazolam, diminue de presque deux jours la durée de ventilation mécanique. L'avantage à cet effet est comparable à celui associé aux arrêts de sédation quotidiens <sup>2</sup> .
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Les intervalles de confiance sont assez précis. Diminution de la prévalence de délirium de 22,6 % (IC 95 % : 14 – 33 %) dans le groupe dexmédétomidine. Temps médian jusqu'à l'extubation de 3,7 jours (IC 95 % : 3,1 – 4,0 jours) <i>versus</i> 5,6 jours (IC 95 % : 4,6 – 5,9 jours) dans les groupes dexmédétomidine et midazolam respectivement.

<b>Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre des mes soins pharmaceutiques?</b>	
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	OUI/NON. Une des forces de l'étude SEDCOM est son caractère multicentrique et international. De plus, l'étude a inclus à la fois des patients médicaux et chirurgicaux. Cependant, les critères d'exclusion de l'étude limitent l'application des résultats de façon indiscriminée à une population large de patients hospitalisés aux soins intensifs. Ainsi, les conclusions de l'étude ne peuvent être appliquées aux patients traumatisés, brûlés, souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique terminale ainsi qu'aux patients ayant certains troubles neurologiques ou cardiovasculaires importants. En outre, puisque le degré de sédation visé était léger pour tous les patients, les résultats de l'étude ne sauraient être appliqués aux patients dont la condition justifie une sédation profonde pendant une certaine période.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés?	NON. Entre autres, les doses de vasopresseurs, les paramètres de perfusion et les dysfonctions d'organes n'ont pas été évalués. Ces données auraient été intéressantes pour l'évaluation de l'innocuité étant donné la proportion importante de patients avec un sepsis sévère ou un choc inclus dans l'étude et le risque de bradycardie associé à l'utilisation de la dexmédétomidine.
Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs?	OUI. Les diminutions notées de la prévalence de délirium et de la durée de ventilation mécanique sont cliniquement significatives.

**Tableau I : Résumé des résultats de l'essai clinique SEDCOM<sup>1</sup>**

	<b>Dexmédétomidine (n = 244)</b>	<b>Midazolam (n = 122)</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>Caractéristiques</b>			
- Âge moyen	61,5	62,9	0,26
- Homme (%)	51,2	46,7	0,44
- Score APACHE II moyen	19,1	18,3	0,35
- Patients médicaux (%)	86,9	84,4	0,53
- Patients chirurgicaux (%)	13,1	14,7	0,53
- Sepsis sévère (%)	74,6	77,1	0,70
- Choc (%)	32	36,9	0,35
- Pneumonie (%)	63,9	62,3	0,82
- Dysfonction hépatique (%)			
<i>Childs-Pugh A</i>	51	44,3	0,27
<i>Childs-Pugh B</i>	47,3	54,9	0,18
- Créatinine médiane (µmol/L)	88,4	97,4	0,20
- Temps médian (heures) entre l'admission et l'administration d'un des traitements à l'étude	40,6	39,3	0,76
- Delirium au moment de la répartition aléatoire (%)	60,3	59,3	0,82
<b>Objectif primaire</b>			
- Proportion de temps avec un score RASS entre -2 et +1	77,3	75,1	0,18
<b>Objectifs secondaires</b>			
- Prévalence de délirium (%)	54	76,6	< 0,001
- Jours sans délirium	2,5	1,7	0,002
- Utilisation de fentanyl (%)	73,8	79,5	0,25
- Utilisation supplémentaire de midazolam (%)	63	49	0,02
- Durée de la ventilation mécanique (jours)	3,7	5,6	0,01
- Durée du séjour aux soins intensifs (jours)	5,9	7,6	0,24

## Discussion

L'utilisation d'agents analgésiques et de sédatifs est essentielle aux soins intensifs pour faciliter et assurer le confort des patients nécessitant une ventilation mécanique. Cependant, ces agents sont associés à une prolongation des durées de ventilation mécanique et de séjour aux soins intensifs<sup>3</sup>. Des études importantes ont démontré que le recours à des protocoles de sédation et à des arrêts quotidiens de sédation atténue ces effets<sup>2,4,5</sup>. De plus, les agonistes GABA, traditionnellement employés pour la sédation, constituent un facteur de risque de développement du délirium bien connu, une complication fréquente lors d'un séjour aux soins intensifs associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité<sup>6-9</sup>.

La dexmédétomidine est un agent sédatif récemment commercialisé au Canada et possédant un mécanisme d'action distinct. Il s'agit d'un agoniste  $\alpha_2$  hautement sélectif<sup>10-12</sup>. La sédation procurée par cet agent diffère de celle obtenue avec les agonistes GABA, et des études récentes laissent entendre que son utilisation pourrait être associée à des avantages cliniques<sup>13-16</sup>. En effet, les patients recevant la dexmédétomidine demeurent facilement éveillables et sont ainsi mieux en mesure de coopérer aux divers soins requis<sup>10-12</sup>. Ils bénéficieraient également d'un sommeil plus physiologique et seraient moins susceptibles de développer de délirium<sup>10-12</sup>. De plus, puisque la dexmédétomidine ne produit aucune dépression respiratoire, elle peut être utilisée chez des patients non intubés et pourrait faciliter les sevrages du ventilateur<sup>10-12</sup>. Enfin, des données préliminaires prétendent qu'elle pourrait avoir un effet protecteur contre les insultes ischémiques et hypoxiques au niveau des systèmes cardiovasculaire, nerveux central et rénal<sup>10</sup>.

L'étude multicentrique et internationale SEDCOM constitue, à ce jour, le plus grand essai clinique à répartition aléatoire, comparatif, ayant évalué l'utilisation de la dexmédétomidine pour la sédation aux soins intensifs<sup>10-12</sup>. Les pratiques de sédation mises en place au cours de l'étude correspondent assez bien aux recommandations actuelles et permettent d'évaluer les avantages additionnels apportés par la dexmédétomidine<sup>3</sup>. Au cours de l'étude, le protocole de sédation employé permettait l'ajustement des agents sédatifs pour maintenir un degré de sédation léger (RASS -2 à +1) et prévoyait des éveils quotidiens couplés avec une évaluation du délirium. Cependant, une divergence importante mérite d'être mentionnée. En effet, une analgésie efficace est habituellement préconisée avant d'entreprendre l'administration d'agents sédatifs. Cependant, au cours de l'étude, un agent sédatif était tout d'abord administré, puis une analgésie intermittente était employée au besoin.

Les résultats de l'étude laissent entendre que lorsque des pratiques optimisées de sédation sont employées, limitant les risques d'accumulation, la dexmédétomidine

n'apporte aucun avantage par rapport au midazolam en ce qui concerne la proportion de temps avec un niveau de sédation dans l'intervalle visé. La dose moyenne élevée de dexmédétomidine (0,83  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{heure}$ ) ayant été nécessaire pour maintenir un degré de sédation léger ainsi que l'utilisation plus fréquente de midazolam dans le groupe dexmédétomidine laissent entendre que l'emploi de cet agent en monothérapie aux doses actuellement recommandées par la monographie peut s'avérer insuffisant pour la sédation aux soins intensifs de patients ventilés mécaniquement. Ce constat est corroboré par les résultats d'autres études<sup>13,14</sup>. Par ailleurs, on associe souvent à la dexmédétomidine des propriétés analgésiques<sup>10-12</sup>. Cependant, les résultats de l'étude SEDCOM sont peu convaincants à cet égard, puisqu'on n'a noté aucune différence d'utilisation du fentanyl dans les deux groupes.

Au-delà des objectifs de sédation, l'étude montre que l'utilisation de la dexmédétomidine est associée à des bénéfices cliniques importants par rapport au midazolam : une diminution de la prévalence de délirium, une augmentation du nombre de jours sans délirium et une diminution de la durée de ventilation mécanique. De plus, l'étude nous fournit des données supplémentaires sur l'innocuité de la dexmédétomidine. En effet, la majorité des patients (61 %) ont reçu la dexmédétomidine à des doses supérieures à 0,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{heure}$ , et le temps médian d'utilisation a été de 3,5 jours. Une augmentation du risque de bradycardie a été notée au cours de l'étude alors qu'aucune différence n'a été observée dans le risque d'hypotension. Il aurait été intéressant de voir si l'utilisation de doses supérieures de dexmédétomidine pendant de plus longues périodes était associée à un risque accru de bradycardie ou d'hypotension. En outre, une très faible proportion de patients ont reçu un bolus lors du début de la thérapie, donc l'étude ne permet pas d'évaluer l'innocuité des bolus aux soins intensifs.

Enfin, une proportion importante des patients inclus présentaient un sepsis sévère (74,6 % et 77,1 % des patients du groupe dexmédétomidine et midazolam respectivement) ou un choc (32 % et 36,9 % des patients du groupe dexmédétomidine et midazolam respectivement) au moment de l'entrée dans l'étude. Des inquiétudes ont été soulevées quant à l'utilisation de la dexmédétomidine chez cette population. En effet, le risque de bradycardie qui lui est associé pourrait contribuer à compromettre davantage la livraison d'oxygène aux tissus en causant une diminution du débit cardiaque<sup>14,17,18</sup>. Cette question importante est difficilement résolue par les résultats de l'étude SEDCOM, puisque les doses de vasopresseurs, les paramètres de perfusion et les défaillances d'organes n'ont pas été évalués. De plus, l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter une différence dans la durée des séjours aux soins intensifs ou dans les taux de mortalité. Des données supplémentaires sont nécessaires quant à l'innocuité de la dexmédétomidine administrée à des patients présentant une perfusion compromise<sup>11,19</sup>.

## Conclusion

Les résultats de deux études de grande envergure (PRODEX et MIDEX) comparant respectivement la dexmédétomidine au propofol et au midazolam sont attendus et aideront sans doute à mieux situer le rôle de la dexmédétomidine pour la sédation aux soins intensifs<sup>20</sup>.

Pour toute correspondance :

Zoé Thiboutot

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Département de pharmacie

3840, rue St-Urbain

Montréal (Québec), H2W 1T8

Téléphone : 514 890-8008

Télécopieur : 514 412-7205

Courriel : zoe.thiboutot.chum@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. Hospira. Monographie de la dexmédétomidine (Precedex). St-Laurent, Québec. Décembre 2009.
2. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7.
3. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET et coll. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
4. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shann W et coll. Effect of a nursing implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-15.
5. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JWW, Schweickert WD, Pun BT et coll. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and breathing controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-34.
6. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27:1297-304.
7. Pandharipande O, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson JR, Dittus RS et coll. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104:21-6.
8. Pandharipande P, Ely EW. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006;22:313-27.
9. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009;37:177-83.
10. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* 2009;25:451-69.
11. Gerlach AT, Murphy CV, Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults. *Ann Pharmacother* 2009;43:2064-74.
12. Guinter JR, Kristeller JL. Prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:1246-53.
13. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR et coll. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53.
14. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST et coll. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2009;35:282-90.
15. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJA, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009;50:206-17.
16. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WRSTJ, Bellomo R. Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care* 2009;13:R75.
17. DePriest J, Gonzalez L. Comparing dexmedetomidine with midazolam for sedation of patients in the ICU. *JAMA* 2009;301:2439.
18. Rady MY, Patel BM, Larson JS. Comparing dexmedetomidine with midazolam for sedation of patients in the ICU. *JAMA* 2009;301:2439-40.
19. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK et coll. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-design analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 2010;14:R38.
20. U.S. National Institutes of Health. Clinicaltrials.gov A service of the U.S. National Institutes of Health [en ligne] <http://www.clinicaltrials.gov/> (site visité le 3 janvier 2011).