

Les agonistes α_2 -adrénergiques pour l'intensiviste

Dr LORENZO GAVINO^{a,*}, Dre MAITÉ WILLAREDT^{a,*}, Pr JEAN-DANIEL CHICHE^b et Dr NAWFEL BEN-HAMOUDA^b

Rev Med Suisse 2023; 19: 872-7 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.825.872

En pratique clinique, l'intensiviste dispose de deux α_2 -agonistes, à savoir la clonidine et la dexmédétomidine. L'affinité de la dexmédétomidine pour les récepteurs α_2 -adrénergiques est huit fois plus importante que celle de la clonidine. Leur principal effet est la sédation. Cet effet est obtenu par inhibition de la libération de noradrénaline dans le *locus caeruleus* du tronc cérébral. Ces molécules sont surtout utilisées pour la sédation, l'analgésie et la prise en charge du delirium chez le patient critique. Le recours à la dexmédétomidine augmente actuellement et montre une bonne sécurité de la molécule. Les effets indésirables les plus fréquents sont la bradycardie et l'hypotension.

Alpha-2 adrenoceptor agonists for the intensive care physician

Clonidine and dexmedetomidine are two α_2 -adrenoceptor agonists available for the intensivist in the clinical practice. The affinity of dexmedetomidine is eight times greater than clonidine affinity for the α_2 receptors. Their main effect is sedation. They act by inhibition of noradrenaline release in the locus caeruleus in the brainstem. α_2 -agonists are used primarily for sedation, analgesia, and management of delirium. Nowadays, dexmedetomidine application is increasing in critically ill patients showing a good safety. Most frequent side effects include bradycardia and hypotension.

INTRODUCTION

La clonidine (CLO) et la dexmédétomidine (DEX) représentent les α_2 -agonistes (α_2+) utilisés en médecine intensive. Ces 2 dérivés imidazolés interagissent avec les récepteurs α -adrénergiques de type 1 (α_1) et de type 2 (α_2), ainsi qu'avec les récepteurs à l'imidazoline.¹⁻³ La CLO est reconnue initialement comme vasoconstricteur nasal puis pour ses propriétés antihypertensives.⁴ La DEX, plus récente, est venue s'ajouter à l'arsenal médical comme sédatif non GABAergique.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Les deux α_2+ diffèrent par leurs effets pharmacodynamiques et leurs propriétés pharmacocinétiques^{2,4-6} (tableau 1). La DEX est le dextro-énantiomère de la médétomidine, un sédatif à usage vétérinaire. Sa structure lui confère une haute

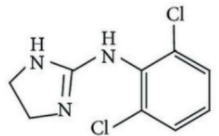
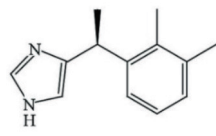
spécificité pour les récepteurs α_2 par rapport aux récepteurs α_1 (α_2/α_1), faisant d'elle un agoniste 8 fois plus sélectif que la CLO.¹⁻³

La DEX est une molécule très lipophile présentée sous forme de chlorhydrate dans une solution incolore à 100 $\mu\text{g/ml}$. Sa seule voie d'administration en médecine intensive adulte est la voie intraveineuse au vu de l'effet de premier passage hépatique (biodisponibilité orale de 16%). D'autres voies (sublinguale et nasale) avec une bonne biodisponibilité existent, mais elles restent du domaine de l'anesthésie pédiatrique.^{7,8} La perfusion continue de DEX ne montre pas d'accumulation

TABLEAU 1

Comparaison de la clonidine et de la dexmédétomidine

Le tableau résume les principales propriétés pharmacologiques de la clonidine et de la dexmédétomidine administrées par voie intraveineuse.^{1-3,6,11}

	Clonidine	Dexmédétomidine
Formule chimique		
Sélectivité α_2/α_1	220/1	1620/1
Type d'action	Agoniste partiel	Agoniste complet
Liposolubilité (coef. de partition octanol/tampon)	Élevée (0,8)	Très élevée (2,8)
Demi-vie de distribution	20 min	6 min
Délai d'action	30-60 min	15 min
Pic plasmatique	60-90 min	60 min en perfusion
Demi-vie d'élimination	20-24 h	2,1-3,1 h (volontaires sains) 2,2-3,7 h (patients critiques)
Liaison aux protéines	20-40%	94%
Volume de distribution à l'état d'équilibre	2,9 l/kg	1,33 l/kg
Métabolisme	Hépatique	Hépatique (métabolites inactifs)
Excrétion	70% urine (40-60% forme inchangée)	95% urine, 4% fèces
Effet rebond	Oui	Non

^aService d'anesthésiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne,

^bService de médecine intensive adulte, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne

lorenzo.gavino@chuv.ch | maite.herault@chuv.ch | jean-daniel.chiche@chuv.ch
nawfel.ben-hamouda@chuv.ch

* Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

et la pharmacocinétique paraît linéaire.^{1,9,10} Par ailleurs, ses demi-vie contextuelle et demi-vie d'élimination sont prolongées lors d'hypoalbuminémie et chez le patient âgé.⁷ La DEX est métabolisée presque entièrement par voie hépatique (coefficient d'extraction hépatique de 0,7), par N-glucuronidation et par le métabolisme des cytochromes P450.^{1,3,9} Elle est éliminée sous forme de métabolites inactifs principalement par les reins. Ainsi, la posologie de la DEX doit donc être réduite en cas d'insuffisance hépatique (diminution de son métabolisme, augmentation de sa fraction libre) et en cas d'état de choc (diminution de la perfusion hépatique). Aucune adaptation n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale, ni au cours d'épuration extrarénale.^{1,9}

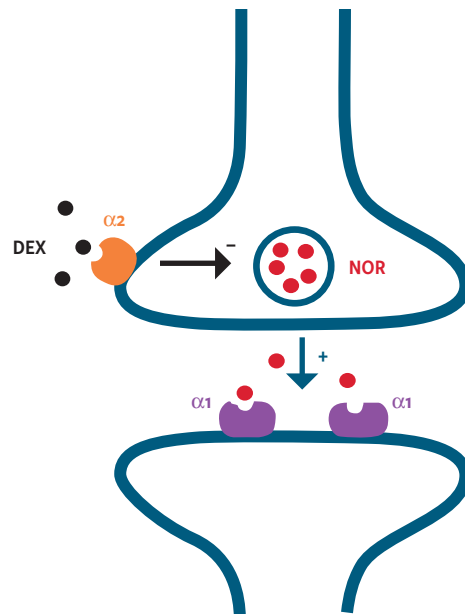
La CLO est un composé lipophile, présentée sous forme de chlorhydrate soit en solution incolore (ampoule de 150 µg/ml), soit de comprimé sécable (150 µg). La CLO per os a quant à elle une biodisponibilité qui peut atteindre les 95%, d'autres voies d'administration existent.¹¹ Son élimination est principalement rénale (70%, dont environ 50% sous forme inchangée). Sa demi-vie d'élimination est fortement prolongée en cas d'insuffisance rénale (elle peut atteindre 45 heures), nécessitant une adaptation de la posologie.¹⁰

MÉCANISMES D'ACTION ET EFFETS CLINIQUES

Les récepteurs α_2 sont classés selon 3 sous-types (α_2A , α_2B et α_2C), distincts par leur distribution (centrale versus périphérique; présynaptique versus postsynaptique) et par leurs actions (tableau 2).¹² Ainsi, les α_2+ ont un effet dépresseur au niveau du système nerveux central par l'activation des α_2A présynaptiques situés sur les neurones noradrénergiques. Ils vont induire l'inhibition de l'adénylate cyclase et s'opposent à l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendant, provoquant une hyperpolarisation cellulaire et une diminution du relargage de la noradrénaline (rétrocontrôle négatif).^{10,13} Les α_2+ ne possèdent pas de sélectivité pour l'un des sous-types de α_2 , ils interagissent donc avec chacun d'eux, expliquant leur effet pléiotrope notamment au niveau du système nerveux autonome.^{2,4,5} Le récepteur α_2A est le sous-type prédominant au niveau cérébral, il est responsable de l'effet sympatholytique central, ainsi que l'effet sédatif, anxiolytique et analgésique.^{1,5} Les α_2+ inhibent les neurones noradrénergiques (figure 1) pontiques du *locus caeruleus* qui participent au contrôle de l'état d'éveil/sommeil.^{1,10} L'effet sédatif est dose-

FIG 1 Synapse noradrénergique

Action inhibitrice de l' α_2 -agoniste dexmédométidine (DEX) sur la libération de noradrénaline (NOR).
 α_1 et α_2 : récepteurs adrénergiques.



dépendant^{5,10} et permet d'obtenir un état proche du sommeil physiologique, contrairement aux GABAergiques. C'est au niveau pontique (modulation de la réponse des récepteurs morphiniques μ) et médullaire (action sur les fibres C, modulation à la réponse de la substance P de la corne postérieure) qu'ils exercent leur effet analgésique.¹⁰ Il en résulte ainsi une épargne morphinique.⁵

Enfin, les α_2+ diminuent également l'anxiété et les effets du sevrage (benzodiazépine: BZD/opiacé/alcool), et modulent certaines réponses comportementales.^{1,10} Par action directe sur l'hypothalamus et par leur effet sympatholytique, les α_2+ diminuent la thermogénèse (abaissement du point de référence du thermostat central, diminution de la production de chaleur par les tissus périphériques).¹⁴ Cet effet hypothermique est potentialisé par la perte de chaleur induite par la vasodilatation périphérique. Ils abolissent aussi le frisson (α_2B).¹

TABLEAU 2 Différents sous-types de récepteurs α_2 -adrénergiques^{2,4,12}

SNP: système nerveux périphérique.

Récepteurs	Fonction	Localisation	Distribution
α_2A	Sédation, analgésie, sympatholyse (bradycardie, hypotension artérielle), inhibition de la sécrétion d'insuline	Présynaptique	<ul style="list-style-type: none"> • Cerveau • Moelle épinière • Plaquettes • SNP
α_2B	Vasoconstriction (hypertension artérielle), analgésie, antifrissons	Postsynaptique	<ul style="list-style-type: none"> • Moelle épinière • Vaisseaux périphériques • SNP
α_2C	Hypothermie, modulation de transmissions dopaminergiques, réponses comportementales et régulation de la libération d'adrénaline dans la médullo-surrénale	Présynaptique	<ul style="list-style-type: none"> • Cerveau • Moelle épinière • Médullo-surrénale • SNP

Les effets cardiovasculaires des α_2+ sont biphasiques, ils dépendent de la vitesse de perfusion et du dosage du médicament.^{1,5,13} Lors d'administration rapide (bolus) ou de hautes doses, ils agissent en périphérie sur les α_2B , mais également sur les α_1 . Cela engendre une hypertension artérielle systémique et pulmonaire par augmentation des résistances vasculaires. Une bradycardie réflexe y est associée en raison d'une augmentation de la sensibilité des barorécepteurs.^{5,15} En revanche, lorsque la vitesse de perfusion est plus lente ou les doses plus faibles, les effets centraux prédominent. On note ainsi une sympatholyse par l'inhibition de la transmission noradrénergique et parallèlement une activation directe de la transmission parasympathique.¹¹ La résultante est une bradycardie avec hypotension artérielle.

Les α_2+ n'ont que très peu d'effets dépresseurs sur les centres respiratoires. Ils permettent le maintien de la ventilation minute, même à des dosages élevés. La réponse ventilatoire à l'hypercapnie est conservée. La perméabilité des voies aériennes supérieures semble conservée (si elle diminue, cela paraît plus en lien avec un syndrome d'apnée obstructive du sommeil provoqué par le passage en sommeil lent plutôt que par un effet pharmacologique direct).^{10,16}

En périphérie (figure 2), les α_2+ ont des effets décongestionnants, diminuent la sialorrhée et les sécrétions digestives. Ils ralentissent la motilité du tube digestif, mais augmentent la vidange vésiculaire.^{1,10}

Au niveau rénal, ils ont une action natriurétique. Ils diminuent le taux circulant de rénine et d'aldostérone, et semblent également posséder un effet diurétique.^{1,10,17}

Enfin, un phénomène de rebond (tachycardie/céphalées/hypertension/anxiété) peut être observé lors de l'arrêt brusque de la CLO mais reste beaucoup plus rare avec la DEX. Il est donc conseillé de sevrer progressivement les patients traités par CLO (2-4 jours) lors d'administration prolongée.¹⁰

INDICATIONS DES α_2 -AGONISTES CHEZ LE PATIENT CRITIQUE

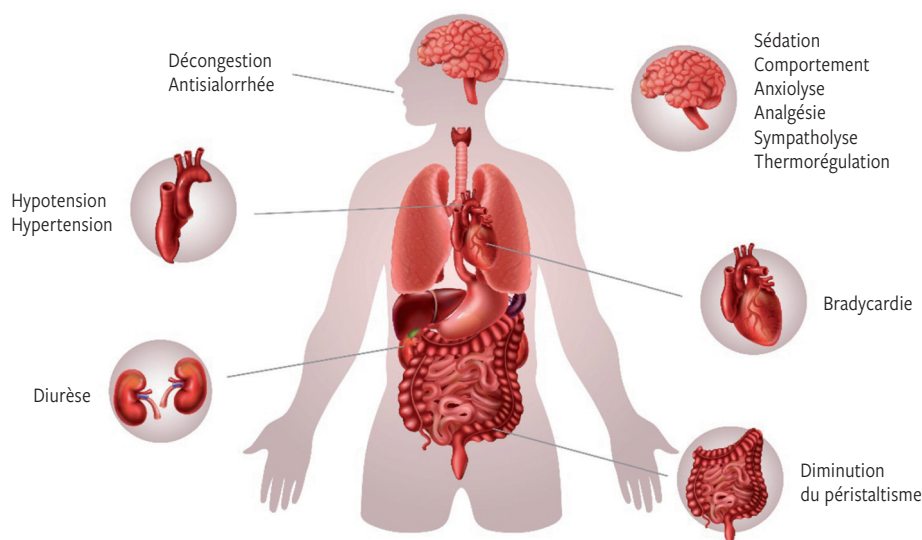
Sédation

L'administration de DEX est indiquée pour une sédation légère à modérée (Richmond Agitation and Sedation Scale¹⁸ ou RASS entre 0 et -3) du patient intubé sous ventilation mécanique (VM). Par rapport au midazolam (MDZ) et au propofol (PRO), la DEX a montré réduire le temps de VM et le temps moyen pour l'extubation dans 2 essais randomisés incluant des patients de soins intensifs (SI) médicaux et chirurgicaux^{19,20} mais, sans garantir une sédation profonde (RASS -4/-5) si administrée comme sédatif unique à doses thérapeutiques.²¹ Face au PRO, la DEX n'a pas montré réduire la durée de la VM.¹⁹ L'effet d'une sédation avec la DEX sur la mortalité par rapport aux autres hypnotiques a été controversé surtout après la 2^e analyse de l'étude SPICE3.²² Le travail²¹ qui a inclus plus de 3900 patients n'a pas montré de différence de mortalité à 90 jours entre le groupe sédation précoce avec DEX versus le groupe usual care (PRO et/ou MDZ); cependant l'analyse secondaire a montré un effet de l'âge sur le risque de mortalité. Ainsi, la probabilité de mortalité est plus élevée chez les ≤ 65 ans (et dans le cluster des patients chirurgicaux) dans le groupe DEX versus le groupe *usual care*. Le risque de mortalité était plus faible dans le groupe DEX chez les > 65 ans.²² Finalement, une méta-analyse récente²³ et les recommandations d'experts de 2022²⁴ qui ont analysé les résultats de 77 études randomisées et contrôlées retiennent un effet favorable de la DEX par rapport aux autres hypnotiques au niveau de la durée de la VM, de la durée de séjour aux SI et sur le delirium. L'effet sur la mortalité quant à lui reste incertain.²⁴

Les patients sous DEX sont plus facilement réveillables par une stimulation externe et peuvent ainsi communiquer la douleur et l'inconfort. Cet avantage permet de mieux titrer les opiacés. À la suspension de la stimulation, le patient récupère rapidement le niveau de sédation qu'il avait précédemment.

FIG 2 Effets cliniques induits par les α_2 -agonistes

La figure résume les effets cliniques induits par les α_2 -agonistes selon leurs sites d'action.^{12,13}



La DEX peut être administrée en sécurité chez les patients avec insuffisance respiratoire sous ventilation non invasive (VNI). Sous DEX, on observe une réduction du taux d'échec de VNI par rapport aux patients sédatisés par MDZ.²⁵

Notons qu'un traitement sédatif urgent dans les SI n'est pas réalisable au moyen de la DEX qui est peu maniable et dont l'injection rapide peut être suivie d'effets secondaires sévères sous forme d'instabilité hémodynamique.

Delirium

La DEX s'est montrée bénéfique pour traiter le delirium chez les patients des SI et meilleure comparée à l'halopéridol, en réduisant le temps de sevrage ventilatoire chez les personnes intubées seulement à cause du delirium et en réduisant ainsi le temps d'hospitalisation aux SI.²⁶ L'administration de la DEX pour prévenir le delirium postopératoire s'est montrée inefficace.²⁷ Les recommandations suggèrent le recours à la DEX pour traiter le delirium chez les patients sous VM en période de sevrage ventilatoire.²⁸

Sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients critiques²⁹ et représentent un facteur de risque de delirium.³⁰ La DEX, contrairement aux GABA_A agonistes, a montré un potentiel bénéfique sur la promotion du sommeil.³⁰ En effet, l'administration continue nocturne de DEX a montré augmenter la durée totale du sommeil et rendre le sommeil plus efficace, avec une optimisation de l'architecture du sommeil (un effet plus marqué sur les stades 2 et 3 non REM: Rapid Eye Movement) aussi bien chez les patients non intubés^{29,31} que chez les patients intubés et ventilés mécaniquement.^{32,33}

Analgésie

L'utilisation de la DEX permet de réduire la dose totale d'opiacés en postopératoire, sans péjorer l'expérience algique du patient.^{34,35} En cas d'analgésie locorégionale, la CLO permet de prolonger la durée des blocs sensitifs.³⁶

Sevrage de l'alcool et des opiacés

Les deux α_2+ en association avec des BZD jouent un rôle intéressant dans le traitement du sevrage alcoolique et le delirium tremens aux SI.³⁷ La CLO supprime aussi les symptômes de sevrage induit par les opiacés.³⁸

Bridge to extubation

Les α_2+ (et particulièrement la DEX) avec leurs effets hémodynamiques, ventilatoires et leur capacité à contrôler les manifestations de sevrage des BZD et/ou opiacés, seraient une bonne alternative pour limiter l'agitation, les réactions neurovégétatives et de tolérance du tube endotrachéal³⁵ que l'on observe habituellement à l'arrêt de la sédation chez des patients intubés ventilés aux SI.

Autres indications

Les α_2+ sont indiqués dans le traitement multimodal des

hyperactivités sympathiques paroxystiques du patient cérébrolésé.³⁹ Des études suggèrent une action neuroprotectrice de la DEX dans des modèles animaux de lésions cérébrales,⁴⁰ une cardioprotection et une protection rénale périopératoire chez des patients subissant une chirurgie cardiaque.⁴¹

EFFETS INDÉSIRABLES ET PRÉCAUTIONS

Les effets indésirables principaux sont hémodynamiques: bradycardie (jusqu'au bloc du sinus prolongé et à l'asystolie) et hypotension artérielle, habituellement traités de manière efficace par la réduction du dosage ou l'arrêt de la molécule.^{19,20,25,42}

L'hypotension est dose-dépendante et concomitante à la baisse du taux plasmatique de noradrénaline.⁴³ Ces effets ont été observés plus fréquemment après des bolus ou à des doses de DEX > 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$.⁹ Les doses de charge ne sont pas recommandées aux SI⁴⁴ et les doses maximales doivent être respectées (tableau 3).

L'utilisation des α_2+ doit être particulièrement monitorée chez les patients hypovolémiques et ceux présentant des dysautonomies. Elle est donc exclue chez le patient hémodynamiquement instable ou avec des troubles de la conduction non contrôlés.^{1,5} Une attention particulière doit être faite chez les troubles du rythme les patients avec dysfonction ventriculaire gauche sévère ou sous bêtabloquants, bien qu'aucun effet additif n'ait été démontré.⁹

L'hyperthermie est décrite comme un effet indésirable possible lié à l'administration de la DEX. Son incidence varie entre 3 et 9%.⁴² Le mécanisme de cette augmentation de la température corporelle, qui peut être aussi cliniquement significatif, n'est pas clair. Une cause allergique n'est pas formellement exclue.

Les effets indésirables sont plus fréquents chez les patients âgés et/ou en cas de défaillance multiviscérale, ainsi une adaptation du dosage de DEX s'impose.

Des auteurs ont rapporté l'utilisation de l'atipamézole chez l'homme comme antagoniste de la DEX.⁴⁵

CONCLUSION

Les agonistes α_2 -adrénergiques, par leur mécanisme d'action, induisent des réponses cliniques nombreuses et très étendues.

TABLEAU 3 Posologies de la dexmédétomidine selon l'indication

L'administration d'une dose de charge n'est pas recommandée chez le patient critique.

Indications	Intervalle posologique
Sédation pour patient intubé ventilé ⁴⁴	Dose initiale 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ Dose d'entretien 0,2-1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$
Sédation pour ventilation non invasive ²⁵	0,2-0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$
Hyperactivité sympathique paroxystique ³⁹	0,2-1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

Leur principale action reste une action sédatrice sans dépression respiratoire. L'effet encore plus sélectif de la DEX, malgré son prix, rend cette molécule plus intéressante pour la sédation légère à modérée, pour la période de sevrage ventilatoire après arrêt de la sédation et pour le traitement du delirium chez le patient critique.

Conflit d'intérêts: N. Ben-Hamouda a reçu des honoraires des laboratoires ORIONPHARMA pour une conférence (Congrès suisse de médecine intensive). Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La dexmédétomidine (DEX) permet une sédation légère à modérée sans compromettre la ventilation ni la protection des voies aériennes supérieures.
- La DEX peut être utilisée pour traiter le delirium mais sa place de choix est probablement la période de sevrage de la ventilation mécanique après arrêt de la sédation.
- La place de la clonidine en médecine intensive est probablement celle d'adjuvant à une analgésie locorégionale ou dans les delirium tremens en association avec les benzodiazépines.
- Les effets indésirables fréquemment rencontrés qui limitent l'utilisation des α_2 -agonistes chez le patient critique sont la bradycardie et l'hypotension, d'où la nécessité d'individualiser la prescription.

- 1 *Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs*. 2011 Jul 30;71(11):1481-501. DOI: 10.2165/11207190-000000000-00000.
- 2 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 Jul;25(3):451-69, vii. DOI: 10.1016/j.ccc.2009.04.004.
- 3 Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Aug;56(8):893-913. DOI: 10.1007/s40262-017-0507-7.
- 4 Knaus AE, Muthig V, Schickinger S, et al. Alpha2-adrenoceptor subtypes-unexpected functions for receptors and ligands derived from gene-targeted mouse models. *Neurochem Int*. 2007 Oct;51(5):277-81. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.06.036.
- 5 Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005 Aug;18(4):412-8. DOI: 10.1097/01.aco.0000174958.05383.d5.
- 6 Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000 Feb;59(2):263-8; discussion 269-70. DOI: 10.2165/00003495-200059020-00012.
- 7 Iriola T, Ihmsen H, Laitio R, et al. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br J Anaesth*. 2012 Mar;108(3):460-8. DOI: 10.1093/bja/aer441.
- 8 Miller JW, Balyan R, Dong M, et al. Does intranasal dexmedetomidine provide adequate plasma concentrations for sedation in children: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth*. 2018 May;120(5):1056-65. DOI: 10.1016/j.bja.2018.01.035.
- 9 Iriola T, Aantaa R, Laitio R, et al. Pharmacokinetics of prolonged infusion of high-dose dexmedetomidine in critically ill patients. *Crit Care*. 2011;15(5):R257. DOI: 10.1186/cc10518.
- 10 *Pichot C, Longrois D, Ghignone M, Quintin L. [Dexmedetomidine and clonidine: a review of their pharmacodynamics to define their role for sedation in intensive care patients]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012 Nov;31(11):876-96. DOI: 10.1016/j.annfar.2012.07.018.
- 11 Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin*. 2017 Jun;35(2):233-45. DOI: 10.1016/j.anclin.2017.01.009.
- 12 Arcangeli A, D'Alò C, Gaspari R. Dexmedetomidine use in general anaesthesia. *Curr Drug Targets*. 2009 Aug;10(8):687-95. DOI: 10.2174/138945009788982423.
- 13 Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000 Nov;93(5):1345-9. DOI: 10.1097/0000542-200011000-00030.
- 14 Mavropoulos G, Minguet G, Brichant JF. Intérêt des agonistes alpha-2 adrénergiques en anesthésie-réanimation. *Rev Med Liege*. 2014 Feb;69(2):97-101.
- 15 Robertson D, Goldberg MR, Hollister AS, Wade D, Robertson RM. Clonidine raises blood pressure in severe idiopathic orthostatic hypotension. *Am J Med*. 1983 Feb;74(2):193-200. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90607-1.
- 16 Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Ulrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):382-94. DOI: 10.1097/0000542-200008000-00016.
- 17 Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care*. 2001 Aug;7(4):221-6. DOI: 10.1097/00075198-200108000-00002.
- 18 Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. 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. DOI: 10.1164/rccm.2107138.
- 19 Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012 Mar 21;307(11):1151-60. DOI: 10.1001/jama.2012.304.
- 20 Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):489-99. DOI: 10.1001/jama.2009.56.
- 21 Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2506-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1904710.
- 22 Shehabi Y, Serpa Neto A, Howe BD, et al. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021 Apr;47(4):455-66. DOI: 10.1007/s00134-021-06356-8.
- 23 **Lewis K, Alshamsi F, Carayannopoulos KL, et al. Dexmedetomidine vs other sedatives in critically ill mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med*. 2022 Jul;48(7):811-40. DOI: 10.1007/s00134-022-06712-2.
- 24 **Møller MH, Alhazzani W, Lewis K, et al. Use of dexmedetomidine for sedation in mechanically ventilated adult ICU patients: a rapid practice guideline. *Intensive Care Med*. 2022 Jul;48(7):801-10. DOI: 10.1007/s00134-022-06660-x.
- 25 Huang Z, Chen Y, Yang Z, Liu J. Dexmedetomidine versus midazolam for the sedation of patients with non-invasive ventilation failure. *Intern Med*. 2012;51(17):2299-305. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7810.
- 26 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(3):R75. DOI: 10.1186/cc7890.
- 27 Sun Y, Jiang M, Ji Y, Sun Y, Liu Y, Shen W. Impact of postoperative dexmedetomidine infusion on incidence of delirium in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Aug 19;13:2911-22. DOI: 10.2147/DDDT.S208703.
- 28 *Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, 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. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):e825-73. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299.
- 29 Romagnoli S, Villa G, Fontanarosa L, et al. Sleep duration and architecture in non-intubated intensive care unit patients: an observational study. *Sleep Med*. 2020 Jun;70:79-87. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.11.1265.
- 30 Sanders RD, Maze M. Contribution of sedative-hypnotic agents to delirium via modulation of the sleep pathway. *Can J Anaesth*. 2011 Feb;58(2):149-56. DOI: 10.1007/s12630-010-9421-2.
- 31 Wu XH, Cui F, Zhang C, et al. Low-dose Dexmedetomidine Improves Sleep Quality Pattern in Elderly Patients after Noncardiac Surgery in the Intensive Care Unit: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2016 Nov;125(5):979-91. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001325.
- 32 Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. *Anesthesiology*. 2014 Oct;121(4):801-7. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000361.
- 33 Oto J, Yamamoto K, Koike S, Onodera M, Imanaka H, Nishimura M. Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Med*. 2012 Dec;38(12):1982-9. DOI: 10.1007/s00134-012-2685-y.
- 34 Jessen Lundorf L, Korvenius Nedergaard H, Møller AM. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 18;2:CD010358. DOI: 10.1002/14651858.CD010358.pub2.
- 35 Ramakrishnan R, Koshy RC, Rajasree O. Efficacy of Dexmedetomidine for endotracheal tube tolerance, analgesia and sedation - A prospective randomised double blind controlled trial. *Egypt J Anaesth*. 2016 Jan;32(1):131-6. DOI: 10.1016/j.egja.2015.09.005.
- 36 Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology*. 1996 Sep;85(3):655-74. DOI: 10.1097/0000542-199609000-00026.
- 37 Muzzyk AJ, Fowler JA, Norwood DK, Chilipko A. Role of α_2 -agonists in the treatment of acute alcohol withdrawal.

- Ann Pharmacother. 2011 May;45(5):649-57. DOI: 10.1345/aph.1P575.
- 38 Gold MS, Redmond Jr DE, Kleber HD. Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms. Lancet. 1978 Sep 16;2(8090):599-602. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)92823-4.
- 39 Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. Lancet Neurol. 2017 Sep;16(9):721-9. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30259-4.
- 40 Liaquat Z, Xu X, Zilundu PLM, Fu R, Zhou L. The Current Role of Dexmedetomidine as Neuroprotective Agent: An Updated Review. Brain Sci. 2021 Jun 25;11(7):846. DOI: 10.3390/brainsci11070846.
- 41 Zhai M, Kang F, Han M, Huang X, Li J. The effect of dexmedetomidine on renal function in patients undergoing cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass: A double-blind randomized controlled trial. J Clin Anesth. 2017 Aug;40:33-8. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.03.053.
- 42 Schurr JW, Ambrosi L, Lastra JL, McLaughlin KC, Hacobian G, Szumita PM. Fever Associated With Dexmedetomidine in Adult Acute Care Patients: A Systematic Review of the Literature. J Clin Pharmacol. 2021 Jul;61(7):848-56. DOI: 10.1002/jcph.1826.
- 43 Kallio A, Scheinin M, Koulu M, et al. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. Clin Pharmacol Ther. 1989 Jul;46(1):33-42. DOI: 10.1038/clpt.1989.103.
- 44 Swissmedic. Dexdor. Information sur le médicament. Disponible sur : www.swissmedicinfo.ch/ShowText.aspx?textType=FI&lang=FR&authNr=62183
- 45 Karhuvaara S, Kallio A, Salonen M, Tuominen J, Scheinin M. Rapid reversal of alpha 2-adrenoceptor agonist effects by atipamezole in human volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1991 Feb;31(2):160-5. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1991.tb05505.x.

* à lire

** à lire absolument