

INTÉRÊT DES AGONISTES ALPHA-2 ADRÉNERGIQUES EN ANESTHÉSIE- RÉANIMATION

G. MAVROPOULOS (1), G. MINGUET (2), J-F. BRICHANT (3)

RÉSUMÉ : Les agonistes des récepteurs alpha-2 adrénérgiques ont longtemps été utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. Cependant, dans cette indication, ils ont été progressivement remplacés par des molécules possédant des propriétés thérapeutiques plus intéressantes. Il n'en demeure pas moins que l'activation pharmacologique des récepteurs alpha-2 adrénérgiques entraîne un ensemble d'effets cliniques qui sont d'un intérêt considérable en anesthésie et en réanimation. Ainsi, les propriétés sédatives et analgésiques des alpha-2 agonistes permettent de réduire les besoins en agents hypnotiques et en morphiniques au cours de l'anesthésie générale. De plus, ils induisent une diminution de la vigilance comparable à celle du sommeil lent physiologique au cours de la période postopératoire et lors d'un séjour aux soins intensifs. Ces molécules sont également capables de prévenir certains effets délétères de la riposte orthosympathique consécutive au stress chirurgical. Enfin, les agonistes alpha-2 adrénérgiques constituent d'excellents adjuvants lors des techniques d'anesthésie loco-régionale. Dans cet article, nous allons résumer les applications les plus fréquentes des agonistes alpha-2 adrénérgiques en anesthésie et en réanimation. Nous nous focaliserons sur les données cliniques obtenues avec deux molécules les plus représentatives de cette catégorie: la clonidine et la dexmédétomidine.

MOTS-CLÉS : Agonistes alpha-2 adrénérgiques - Anesthésie - Sédation - Analgésie

INTRODUCTION

La clonidine (Catapressan®) est un dérivé imidazolé qui fut initialement considéré comme un α stimulant périphérique car son application locale sous forme de gouttes nasales provoque une vasoconstriction. Cependant, il est rapidement apparu que son administration par voie générale entraînait une hypotension artérielle, une bradycardie et une sédation. La dexmédétomidine (Dexdor®) est, elle aussi, un composé imidazolé, énantiomère dextrogyre pharmacologiquement actif de la médétomidine dont l'utilisation comme sédatif et analgésique est connue depuis longtemps en médecine vétérinaire. Dans cet article, nous allons revoir les propriétés pharmacologiques et les indications de ces deux molécules qui suscitent un intérêt grandissant en anesthésie-réanimation.

(1) Assistante, Candidate Spécialiste, (2) Chef de Clinique, (3) Professeur, Chef de Service, Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège, Université de Liège.

INTEREST FOR ALPHA-2 ADRENORECEPTOR AGONISTS IN ANAESTHESIA AND INTENSIVE CARE MEDICINE

SUMMARY : Alpha-2 adrenoreceptor agonists have long been used in the treatment of arterial hypertension. However, in that indication they have progressively been replaced by antihypertensive drugs with a more interesting therapeutic profile. Nonetheless, pharmacological activation of alpha-2 adrenoreceptors leads to a variety of clinical effects that are of major interest for anaesthesia and intensive care practice. Indeed, the sedative and analgesic properties of alpha-2 adrenoreceptor agonists allow a reduction of hypnotic and opioid needs during general anaesthesia. In addition, they induce a down-regulation of the level of consciousness comparable to that of natural slow-wave sleep during post-anaesthesia and intensive care unit stay. These drugs may also prevent some deleterious effects of the sympathetic discharge in response to surgical stress. Furthermore, alpha-2 adrenoreceptor agonists are potent adjuncts for locoregional anaesthesia. In this article, we will summarize the most frequent applications of alpha-2 adrenoreceptor agonists in anaesthesia and intensive care medicine. We will focus on the clinical data available for the two most representative molecules of this pharmacological class: clonidine and dexmedetomidine.

KEYWORDS : Alpha-2 adrenoreceptor agonists - Anaesthesia - Sedation - Analgesia

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DES ALPHA-2 AGONISTES UTILISÉS EN ANESTHÉSIE-RÉANIMATION : LA CLONIDINE ET LA DEXMÉDÉTOMIDINE

EFFETS CENTRAUX

Aux doses habituellement utilisées en clinique, le site d'action principal de la clonidine et de la dexmédétomidine est le système nerveux central où la stimulation $\alpha 2$ -adrénérgique est responsable de divers effets. Ces deux $\alpha 2$ -agonistes induisent une anxiolyse et une sédation en stimulant des autorécepteurs présynaptiques inhibiteurs au niveau des neurones noradrénérgiques du *locus coeruleus* impliqués dans le contrôle de la vigilance. Une activité anticonvulsivante et amnésiante a également été décrite. Les $\alpha 2$ -agonistes procurent une analgésie en modulant la transmission nociceptive au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière. Leur administration est également responsable d'une diminution du tonus sympathique qui entraîne une bradycardie et une baisse de la pression artérielle ainsi qu'une réduction des concentrations plasmatiques des catécholamines, de la rénine et de l'aldostérone. Ces

effets hémodynamiques sont attribuables d'une part, à l'inhibition des neurones adrénérgiques présympathiques du centre vasomoteur et des neurones spinaux préganglionnaires orthosympathiques, et d'autre part, à une augmentation de la sensibilité de l'arc baroréflexe au niveau du noyau du faisceau solitaire. La bradycardie est renforcée par une stimulation directe des neurones préganglionnaires parasymphathiques vagues du noyau ambigu. La stimulation α_2 -adrénérgique réduit la thermogénèse en abaissant le point de référence du centre thermorégulateur de l'hypothalamus antérieur. Enfin, la clonidine et la dexmédétomidine diminuent le tonus musculaire en agissant sur les motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière (1, 2).

EFFETS PÉRIPHÉRIQUES

L'activation des récepteurs α_2 -adrénérgiques postsynaptiques du muscle lisse vasculaire a un effet vasoconstricteur qui peut expliquer l'élévation de pression artérielle consécutive à l'administration intraveineuse rapide de clonidine ou de dexmédétomidine. L'activation des récepteurs α_2 périphériques augmente la diurèse et la natriurèse tandis qu'elle réduit la motilité et les sécrétions du tractus digestif. De plus, les α_2 -agonistes inhibent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans, stimulent la glycogénolyse hépatique et freinent l'activité lipolytique du tissu adipeux. Enfin, ajoutons que ces deux substances sont connues pour augmenter l'agrégabilité plaquettaire et diminuer la pression intraoculaire.

PHARMACODYNAMIQUE ET PHARMACOCINÉTIQUE

La clonidine est un composé qui possède une affinité élevée pour les récepteurs α_2 et faible pour les récepteurs α_1 (rapport d'affinité $\alpha_2/\alpha_1 = 200/1$). Comme en témoigne son coefficient de partition octanol/tampon, la clonidine est fortement liposoluble et diffuse facilement dans le système nerveux central. Elle est très bien résorbée par voie orale avec une biodisponibilité proche de 100% et ne présente pas d'effet de premier passage hépatique. Les effets cliniques recherchés (hémodynamiques, sédatifs et analgésiques) sont maximaux pour une concentration de l'ordre de 1,5 ng/ml, ce qui est obtenu après une dose de 300 μg (0,3 mg) par voie orale. Le pic de concentration dans le sang est atteint 1 à 3 heures après l'ingestion. La liaison de la clonidine aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 à 40%. Par voie intraveineuse, cette molécule a montré un profil

d'efficacité et de tolérance satisfaisants après des doses de charge allant jusqu'à 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, éventuellement suivies d'une perfusion continue ne dépassant pas 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{heure}$. La clonidine est essentiellement éliminée par le rein et a une demi-vie moyenne de 6 à 24 heures chez le sujet sain, mais de plus de 40 heures chez l'insuffisant rénal. Ses propriétés analgésiques et son absence de neurotoxicité expliquent que la voie d'administration locorégionale soit couramment exploitée en anesthésie.

La dexmédétomidine possède une sélectivité 8 fois plus élevée que la clonidine pour les récepteurs α_2 -adrénérgiques (rapport d'affinité $\alpha_2/\alpha_1 = 1.600/1$). Sa liposolubilité 3,5 fois plus élevée que celle de la clonidine lui permet une diffusion plus aisée dans le système nerveux. Ses effets cliniques sont semblables à ceux de la clonidine et les concentrations plasmatiques efficaces comparables (de l'ordre de 1 à 2 ng/ml). Dans la seule indication clinique actuellement retenue, c'est-à-dire l'analgésie durant la période postopératoire et aux soins intensifs, cette molécule est utilisée en administration intraveineuse continue à une posologie de 0,2 à 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{heure}$ (éventuellement précédée d'un bolus de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 10 minutes). Néanmoins, il est établi que d'autres voies d'administration (orale, transdermique, intramusculaire et locorégionale) pourraient être exploitées en clinique. Les caractéristiques pharmacocinétiques de la dexmédétomidine se distinguent fondamentalement de celles de la clonidine par une forte liaison aux protéines plasmatiques (94%) et une demi-vie d'élimination de 2 heures, indépendante de la fonction rénale. Elle est principalement métabolisée par le foie de telle manière que sa demi-vie d'élimination peut être augmentée (jusqu'à 7 heures et demie) en cas d'insuffisance hépatique (3). Les principales caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la clonidine et de la dexmédétomidine sont résumées dans le tableau I.

UTILISATION CLINIQUE DES ALPHA-2 AGONISTES

ANXIOLYSE ET SÉDATION

L'anxiolyse et la sédation que procurent la clonidine et la dexmédétomidine sont fréquemment utilisées au cours de l'anesthésie et durant le séjour aux soins intensifs. En prémédication, avant une anesthésie, ces molécules ont une activité anxiolytique aussi efficace que celle

TABLEAU I. COMPARAISON DES PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES DE LA CLONIDINE ET DE LA DEXMÉDÉTOMIDINE

	Clonidine	Dexmédétomidine
Rapport d'affinité α_2/α_1	200/1	1.600/1
Coefficient de partition octanol/tampon	0,8	2,8
Volume de distribution (l/kg)	1,7 - 2,5	1,2 - 2,2
Liaison aux protéines plasmatiques	20-40%	94%
Clairance (l/h/kg)	0,11 - 0,26	0,46 - 0,73
Demi-vie d'élimination	6 - 24 h	2 h
Voie d'élimination principale	rein	foie

des benzodiazépines. Les α_2 -agonistes permettent de diminuer significativement les doses des agents hypnotiques intraveineux et des morphiniques pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale. Lors de l'anesthésie par inhalation, la clonidine et la dexmédétomidine diminuent de moitié la concentration alvéolaire minimale des agents halogénés et réduisent l'incidence de l'agitation au réveil (1). Pendant la période postopératoire et le séjour aux soins intensifs, les α_2 -agonistes permettent d'obtenir une sédation légère à modérée, proche de la somnolence observée au cours du sommeil lent physiologique. Les patients sous clonidine ou dexmédétomidine acquièrent une certaine indifférence à l'environnement et à la douleur, mais conservent une capacité à s'éveiller, à coopérer et à communiquer lors des sollicitations par le personnel soignant (état de sédation éveillable ou sédation coopérative). Ces spécificités uniques des α_2 -agonistes les distinguent des autres molécules hypnosédatives qui altèrent de manière plus profonde les capacités d'éveil réversible et les fonctions cognitives (3). Ainsi, par rapport à des benzodiazépines comme le lorazépam et le midazolam, la dexmédétomidine permet d'atteindre plus facilement l'objectif de sédation, réduit la fréquence des épisodes de dysfonction cérébrale, particulièrement le délirium, et contribue à raccourcir la durée de la ventilation mécanique (4, 5). Par rapport au propofol, la dexmédétomidine préserve davantage la communication du patient tout en possédant une pharmacocinétique, et notamment une courte durée d'action, aussi intéressante (6).

ANALGÉSIE

Les propriétés analgésiques des α_2 -agonistes se manifestent lors de l'administration par voie systémique, péridurale et intrarachidienne. Il

existe plusieurs points communs entre l'analgésie induite par les α_2 -agonistes et celle induite par les morphiniques. Cela explique la synergie que l'on observe lorsque ces deux classes d'analgésiques sont administrées simultanément. Une méta-analyse récente a établi que les α_2 -agonistes administrés par voie systémique améliorent l'analgésie pendant la période postopératoire et réduisent les besoins en opiacés ainsi que les effets secondaires qui y sont associés (7). La clonidine constitue un adjuvant efficace dans le traitement des syndromes douloureux chroniques, y compris en cas de composante neuropathique. Cette activité analgésique des α_2 -agonistes est conservée lorsqu'il existe un phénomène de tolérance ou d'hyperalgésie induite par les morphiniques (1). De plus, à la différence des morphiniques, la dépression respiratoire induite par les α_2 -agonistes est considérée comme cliniquement négligeable.

ANESTHÉSIE LOCORÉGIONALE

L'un des avantages de l'administration péri-médullaire d'un antalgique est d'obtenir des concentrations très élevées au niveau des voies spinales de transmission nociceptive. Outre les effets analgésiques liés à l'activation des récepteurs α_2 -adrénergiques, les concentrations élevées de clonidine exercent un bloc de conduction similaire à celui des anesthésiques locaux au niveau des fibres nociceptives A δ et C. En association avec les anesthésiques locaux et les morphiniques, de faibles doses de clonidine (moins de 45 μ g en rachianesthésie et moins de 150 μ g en péridurale) offrent une synergie intéressante; celle-ci raccourcit le délai d'action ainsi qu'elle renforce et prolonge le bloc sensitif et l'analgésie. Dans ces conditions, la clonidine contribue à une anesthésie chirurgicale et une analgésie postopératoire d'une qualité remarquable. En corollaire, l' α_2 -agoniste autorise une réduction de la concentration et donc, des effets secondaires de l'anesthésique local et du morphinique auxquels il est associé (8). Plus récemment, la dexmédétomidine a fait l'objet d'études en anesthésie locorégionale, en particulier comme adjuvant aux anesthésiques locaux, avec des résultats intéressants (9).

La clonidine injectée par voie périnerveuse possède des propriétés qui motivent son utilisation en combinaison avec des anesthésiques locaux lors de la réalisation de blocs périphériques. Premièrement, elle induit un bloc de conduction dans les fibres nociceptives A δ et C. Ce bloc est renforcé par l'effet analgésique de la clonidine au niveau central. Enfin,

il est possible que la clonidine ait un effet α_2 -vasoconstricteur sur les *vasa nervorum*, ralentissant l'élimination des anesthésiques locaux. À une dose de 0,5 à 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (avec un maximum de 100 μg), la clonidine potentialise et prolonge le bloc sensitif et l'analgésie postchirurgicale des anesthésiques locaux (10). La dexmédétomidine pourrait avoir des effets comparables sur la durée du bloc sensitif (9).

La clonidine a également été utilisée comme adjuvant à l'anesthésie locorégionale intraveineuse. Elle améliore la tolérance du garrot, indispensable dans cette technique, et l'analgésie postopératoire. L'administration intra-articulaire lors d'arthroscopies du genou et l'injection péribulbaire durant la chirurgie ophthalmologique ont démontré leur efficacité pour diminuer les besoins postopératoires en analgésiques. En chirurgie pédiatrique, l'anesthésie caudale est renforcée par l'adjonction de clonidine à la solution d'anesthésiques locaux (10).

EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Les propriétés antihypertensives des α_2 -agonistes ont largement été mises à profit en anesthésie. En prémédication, en périopératoire ou en salle de réveil, la clonidine normalise la pression artérielle des patients hypertendus et réduit les poussées hypertensives et la tachycardie consécutives aux stimulations anesthésiques et chirurgicales (2). Par rapport à un groupe témoin, les patients sous clonidine développent moins d'accélération de la fréquence cardiaque et d'élévation de la pression artérielle lors de la laryngoscopie requise pour une intubation trachéale ou pour une intervention chirurgicale au niveau des voies aériennes (11). La clonidine modifie de manière avantageuse la réponse neuroendocrinienne concomitante du pneumopéritoine lors de la chirurgie abdominale laparoscopique. Elle limite l'élévation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et des taux de catécholamines plasmatiques (12). Des études récentes suggèrent que la dexmédétomidine pourrait aussi être efficace dans ces situations cliniques. Ainsi, ces deux α_2 -agonistes ont été utilisés avec succès pour induire une hypotension contrôlée afin de réduire les pertes sanguines périopératoires (13). Les α_2 -agonistes sont également efficaces pour réduire les épisodes d'ischémie myocardique périopératoire. Plusieurs études cliniques ont établi que l'administration prophylactique de clonidine chez les patients à risque d'accident coronarien diminue l'incidence d'ischémies et d'infarctus myocardiques

ainsi que la mortalité d'origine cardiaque en période périopératoire, en particulier dans le cadre de la chirurgie vasculaire (14, 15). Dans ce contexte, les α_2 -agonistes constituent une excellente alternative aux β -bloquants, notamment en cas d'intolérance ou de contre-indication à ces derniers (16).

MODULATION DE LA THERMORÉGULATION

Les α_2 -agonistes s'opposent aux mécanismes producteurs de chaleur en déplaçant le point de consigne du thermostat hypothalamique à un niveau de température plus bas. De plus, leur activité sympatholytique inhibe la thermogénèse dans les tissus périphériques et facilite la thermolyse par vasodilatation cutanée. C'est pourquoi les α_2 -agonistes figurent parmi les moyens pharmacologiques les plus efficaces pour prévenir et contrôler les frissons postopératoires qui sont source d'inconfort et peuvent s'avérer délétères en raison des modifications physiologiques qui l'accompagnent comme la tachycardie, l'hypertension artérielle, l'élévation de la pression intracrânienne et l'augmentation de la consommation myocardique et globale en oxygène (17). Les α_2 -agonistes sont également utiles pour corriger une hyperthermie et pour faciliter l'induction d'une hypothermie thérapeutique, en particulier dans le cadre de la réanimation des patients atteints de lésions cérébrales ischémiques ou anoxiques (18).

CONTRÔLE DES SYNDROMES DE SEVRAGES TOXIQUES ET MÉDICAMENTEUX

Quelques études cliniques suggèrent que la clonidine pourrait faciliter l'arrêt du tabagisme (19). La clonidine et la dexmédétomidine se sont avérées être utiles pour contrôler le syndrome de sevrage éthylique chez les patients bénéficiant déjà de l'administration de benzodiazépines (20). Le syndrome de sevrage aux benzodiazépines et aux opiacés est fréquemment rencontré en anesthésie et en réanimation en raison de la fréquence de l'accoutumance vis-à-vis de ces substances dans la population générale et parce que ces classes médicamenteuses interviennent régulièrement dans les protocoles d'analgosédation en réanimation. Les α_2 -agonistes atténuent le syndrome de sevrage aux benzodiazépines et aux morphiniques et ont été proposés pour réduire la confusion et l'agitation pouvant survenir lors de l'interruption de la sédation (21).

CONCLUSION

Les agonistes α_2 -adrénergiques possèdent des propriétés remarquables. L'intérêt grandissant pour ces molécules est justifié par leurs propriétés sédatives et analgésiques uniques et également par leur intervention dans des mécanismes régulateurs fondamentaux, notamment hémodynamiques et thermorégulateurs. La clonidine possède un profil d'efficacité et de sécurité très attractif, mais sa demi-vie relativement longue constitue une limite à son emploi généralisé. L'arrivée récente sur le marché belge de la dexmédétomidine dont l'élimination est plus rapide devrait remédier à cet inconvénient de la clonidine. L'indication actuellement admise de la dexmédétomidine reste la sédation postopératoire et aux soins intensifs, mais cette molécule pourrait connaître prochainement un élargissement de ses indications cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM.— Alpha-2 and imidazole receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*, 1999, **54**, 146-165.
2. Bernard JM, Quintin L, Pinaud M.— Clonidine : du traitement de l'hypertension artérielle à l'utilisation en anesthésie. I. Principaux effets et mécanismes d'action de la clonidine. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1990, **9**, 59-66.
3. Pichot C, Longrois D, Ghignone M, et al.— Dexmédétomidine et clonidine : revue de leurs propriétés pharmacodynamiques en vue de définir la place des agonistes alpha-2 adrénergiques dans la sédation en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2012, **31**, 876-896.
4. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al.— Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, **298**, 2644-2653.
5. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al.— Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*, 2009, **301**, 489-499.
6. 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, **307**, 1151-1160.
7. Blandszun G, Lysakowski C, Elia N, et al.— Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 2012, **116**, 1312-1322.
8. Capdevila X, Lopez S, Bernard N.— Administration périmédullaire de médicaments. Conférences d'actualisation, 2002, 67-89. 44e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.
9. Grosu I, Lavand'homme P.— Use of dexmedetomidine for pain control. *F1000 Med Rep*, 2010, **2**, 90.
10. Tryba M, Gehling M.— Clonidine-a potent analgesic adjuvant. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2002, **15**, 511-517.
11. Matot I, Sichel JY, Yofe V, et al.— The effect of clonidine premedication on hemodynamic responses to microlaryngoscopy and rigid bronchoscopy. *Anesth Analg*, 2000, **91**, 828-833.
12. Joris JL, Chiche JD, Canivet JL, et al.— Hemodynamic changes induced by laparoscopy and their endocrine correlates : effects of clonidine. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **32**, 1389-1396.
13. Farah GJ, de Moraes M, Filho LI, et al.— Induced hypotension in orthognathic surgery : a comparative study of 2 pharmacological protocols. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008, **66**, 2261-2269.
14. Wallace AW.— Clonidine and modification of perioperative outcome. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, **19**, 411-417.
15. Wijesundera DN, Bender JS, Beattie WS.— Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, **4**, CD004126.
16. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al.— Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J*, 2009, **30**, 2769-2812.
17. Park SM, Mangat HS, Berger K, et al.— Efficacy spectrum of antishivering medications : meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*, 2012, **40**, 3070-3082.
18. Sessler DI.— Defeating normal thermoregulatory defenses : induction of therapeutic hypothermia. *Stroke*, 2009, **40**, 614-621.
19. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL.— Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, **3**, CD000058.
20. Muzyk AJ, Fowler JA, Norwood DK, et al.— Role of α_2 -agonists in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother*, 2011, **45**, 649-657.
21. Liatsi D, Tsapas B, Pampori S, et al.— Respiratory, metabolic and hemodynamic effects of clonidine in ventilated patients presenting with withdrawal syndrome. *Intensive Care Med*, 2009, **35**, 275-281.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.F. Brichant, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège, Belgique.
Email : jfbrichant@chu.ulg.ac.be