

SYNDROME D'INFUSION AU PROPOFOL (PRIS):

Propofol related infusion syndrome

Syndrome d'infusion au propofol – Revue de la littérature scientifique

Barbara Sneyers, Marc M. Perreault

Pharmactuel Vol. 42 N° 2 Mars-Avril 2009

Introduction

Le propofol est utilisé depuis les années 1980 comme agent anesthésique, et son usage est reconnu pour la sédation en soins intensifs depuis les années 1990. Il est souvent un agent de première intention pour la sédation du patient en soins intensifs et particulièrement pour le patient ayant des atteintes neurologiques, sa courte durée d'action permettant de réveiller rapidement le patient après l'arrêt de la perfusion pour une évaluation neurologique.

D'ailleurs, les recommandations de la *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* sur l'analgésie et la sédation de 2002 préconisent son utilisation en première intention chez les patients nécessitant un éveil rapide.

Parmi ses effets indésirables fréquents, on retrouve l'hypotension, la bradycardie, la dépression respiratoire et l'acidose métabolique. De plus, de par sa formulation particulière (émulsion lipidique), il présente un risque d'infections, d'irritation veineuse et d'hypertriglycémie.

La tolérance aux effets sédatifs du propofol a été rapportée comme entraînant une augmentation des doses utilisées pour le maintien de l'effet sédatif². Plus rarement, des cas de pancréatites ont été rapportés³. Finalement, le Propofol related infusion syndrome ou le PRIS est un effet indésirable rare mais souvent **fatal** du propofol .

La définition initiale du syndrome comprend les critères suivants : bradycardie aiguë réfractaire, évoluant souvent vers une asystolie ou un choc cardiogénique, acidose métabolique avec excès de base de moins de 10 mmol/l, lyse musculaire (augmentation des enzymes créatinine phosphokinases, myoglobulinurie), hyperlipémie, hépatomégalie ou stéatose hépatique et insuffisance rénale aiguë.

Certains proposent de remplacer, dans la définition, la bradycardie par l'insuffisance cardiaque et l'arythmie, étant donné que certains rapports font état de tachycardie plutôt que de bradycardie. Les tableaux I et II décrivent respectivement les principales caractéristiques biochimiques et cliniques du PRIS.

Ce syndrome a d'abord été décrit chez des enfants depuis 1992. Il a été source d'inquiétude pour certaines autorités en matière de sécurité des médicaments, comme la *Food and Drug Administration (FDA)*¹². Lors d'une étude randomisée contrôlée menée auprès de 327 patients pédiatriques, qui comparait la sédation au propofol 1 % et 2 % versus d'autres agents (lorazépam, kétamine, fentanyl), une tendance non significative à l'augmentation du taux de mortalité à 28 jours, a été notée dans le groupe propofol. À la suite de cette étude, la *FDA* a publié un avis contre l'utilisation du propofol chez les patients pédiatriques pour une sédation aux soins intensifs.

Cette augmentation de la mortalité dans le groupe propofol était plus importante avec la concentration de 2 % qu'avec celle de 1 % (11 % versus 8 %) comparativement à la mortalité de 4 % du groupe contrôle. Depuis 1996, des rapports de cas ont également été publiés concernant les adultes¹⁰.

On rapporte une faible incidence de ce syndrome, mais elle est probablement sous-estimée.

Dans une revue de tous les cas pédiatriques et d'adultes de PRIS, une mortalité de 64 % est rapportée autant chez les adultes que les enfants. Une évaluation récente des cas de mortalité à la suite de l'administration de propofol à long terme indique que, dans 70 % des cas pédiatriques et 30 % des cas adultes, on y retrouve les mêmes symptômes que dans le PRIS.

Fong et coll. ont récemment évalué les facteurs prédictifs de la mortalité auprès des patients chez qui on suspecte un PRIS à partir de la banque de données *MED-WATCH*. Ils ont noté une mortalité de 30 % auprès de cette population.

La présence des facteurs suivants prédisait de façon significative le risque de mortalité :

- l'âge ≤ 18 ans (rapport de cote 2,3),
- le sexe masculin (rapport de cote 1,3),
- l'administration d'un vasopresseur (rapport de cote 1,8) ou la manifestation cardiaque (rapport de cote 3,8),
- l'acidose métabolique (rapport de cote 3,7),
- l'insuffisance rénale (rapport de cote 1,9),
- l'hypotension (rapport de cote 1,8),
- la rhabdomyolyse (rapport de cote 1,8)
- et la dyslipidémie (rapport de cote 2,0)¹¹.

Le rôle du propofol dans le développement du syndrome du PRIS est controversé. *Ahlen et coll.* suggèrent que ce syndrome est possiblement attribuable à d'autres causes, telles que l'inadéquation des apports en oxygène et de sa capture, ce qui expliquerait l'acidose métabolique et les atteintes d'organes (rhabdomyolyse, insuffisance cardiaque, rénale et hépatique), et que certaines des pathologies ou autres médicaments associés chez ces patients peuvent aussi expliquer leur symptomatologie¹⁴.

Toutefois, même si la relation causale entre le propofol et la survenue d'un syndrome PRIS n'a pas encore été démontrée, une association très claire existe entre les deux, et les caractéristiques de causalité suivantes doivent être prises en compte :

1. Consistance : différents rapports de cas et de séries de cas mentionnent un syndrome similaire.
2. Spécificité : le syndrome n'est pas rapporté lors de l'usage d'autres médicaments.
3. Relation temporelle : le syndrome apparaît dans les jours qui suivent le début de l'administration du médicament (dans les deux à trois jours après le début de l'administration du médicament).
4. Relation dose dépendante : le syndrome apparaît plus fréquemment avec l'utilisation de fortes doses de médicament.
5. Explication biologique : des données toxicologiques proposent une explication plausible au syndrome clinique.

Discussion

Cet article est une revue de la littérature de 34 cas qui s'étendent sur plus de 16 ans, rapportés à ce jour dans la littérature d'anesthésiologie et de soins intensifs. La description de ces 34 cas se retrouve dans le tableau III.

Physiopathologie

La pathophysiologie du PRIS n'est pas totalement élucidée et est sans doute multifactorielle. Il existe différentes hypothèses quant à son mécanisme d'action.

- 1- Comme le démontre la figure 1, le propofol occasionne un découplage de la phosphorylation oxydative au niveau du complexe IV des mitochondries et inhibe ainsi la production d'énergie, tel qu'il a été démontré *in vitro*³⁵ et *in vivo*⁷. Les cellules musculaires squelettiques et cardiaques seraient particulièrement sensibles à ces effets étant donné leurs besoins élevés en ATP. Le propofol cause en outre une altération de l'utilisation des acides gras. En effet, il augmente l'activité du malonyl coenzyme A, tel que le démontre la concentration élevée de malonylcarnitine et de C5 acylcarnitine retrouvée chez un patient⁷. Le malonyl coenzyme A inhibe à son tour le transporteur carnitine palmityl transférase I : l'entrée intramitochondriale des acides gras à longue chaîne est ainsi réduite. Par ailleurs, si les acides gras à courte et à moyenne chaîne pénètrent les cellules par diffusion, le propofol induit une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale au complexe II, ce qui inhibe la b oxydation des acides gras à courte et moyenne chaîne⁷. Les acides gras libres étant une source importante d'énergie pour le tissu musculaire squelettique et cardiaque dans des situations de stress, il est facile de comprendre pourquoi le propofol peut, dans ces situations critiques ou de jeûne, causer une lyse et une nécrose musculaire. De plus, les acides gras libres ayant des propriétés proarythmogènes, leur accumulation peut expliquer les arythmies observées lors du PRIS.

La physiopathologie du PRIS

- 2- Le propofol est rapidement métabolisé par le foie au moyen du cytochrome 2B6 essentiellement et de la glucuroconjugaison en métabolites inactifs (4-sulfate conjugué du

2,6-diisopropyl 1,4 quinol, 1- et 4-glucuronide conjugués du 2,6-diisopropyl 1,4 quinol et dérivé glucuroconjugué). Il semblerait que le propofol lui-même et ses métabolites (intermédiaires di-hydroxylés) miment les quinones toxiques. Des variants génétiques dans la clairance expliqueraient la différence d'effets selon les individus.

3- Du fait de ses propriétés antioxydantes et de ses effets de stimulation de la protéine kinase C, le propofol serait inducteur d'apoptose, du moins dans certains types de cellules (neutrophiles et monocytes)³⁸.

4- Il semblerait que l'émulsion lipidique elle-même puisse être responsable des symptômes du PRIS. Tout d'abord, les lipides peuvent induire des altérations de la β oxydation chez certains patients prédisposés, notamment les patients déficients en carnitine et en hydrates de carbone. En effet, ces deux substances jouent un rôle essentiel dans la β oxydation lipidique. Les patients des soins intensifs semblent être prédisposés à des déficiences en carnitine en raison de causes multiples : synthèse de carnitine altérée chez les patients cirrhotiques ou insuffisants rénaux chroniques, malabsorption, excrétion augmentée dans les urines lors d'acidose tubulaire aiguë et administration d'acide valproïque. D'autre part, chez certains patients décédés de PRIS, des concentrations élevées de propofol ont été retrouvées tandis que celles des métabolites étaient situées dans un écart normal. Cela pourrait indiquer qu'une lipémie importante agirait comme réservoir pour le propofol, l'empêchant ainsi d'atteindre ses sites d'action. Ceci engendrerait l'escalade des doses, qui constitue un facteur de risque important.

Facteurs de risque

On distingue deux types de facteurs : ceux prédisposants et ceux déclenchants, tels que l'instauration de l'administration du propofol. Le fait que les deux types de facteurs soient nécessaires au développement du syndrome explique pourquoi celui-ci est peu décrit en anesthésie, où les patients sont pour la plupart en bonne santé. Des cas où les patients avaient déjà subi plusieurs anesthésies préalables avec du propofol sans développer un PRIS montrent l'importance des facteurs prédisposants²⁵.

A- Facteurs liés à l'administration de propofol

- Dose

Il apparaît clairement que le risque de développer le syndrome du PRIS augmente avec la dose : le rapport de cote dans la série de Cremer et coll. est de 1,93 pour chaque mg/kg/h d'augmentation du propofol au dessus du taux d'infusion de 5 mg/kg/h⁶. Les recommandations actuelles des fabricants limitent les doses à 3 mg/kg/h pour la sédation aux soins intensifs, alors que les doses d'anesthésie générale peuvent atteindre de 4 à 12 mg/kg/h⁴. La plupart des auteurs suggèrent toutefois que la dose de 5 mg/kg/h est une dose maximale raisonnable. L'avertissement publié par l'*American College of Clinical Pharmacy (ACCP)* et la SCCM va dans le même sens, puis qu'il mentionne que le risque d'arrêt cardiaque chez les adultes augmente au-delà de cette dose, ou pour une administration durant plus de 48 heures^{1,6,42}. Certains auteurs suggèrent même des limites plus faibles de 3 à 4 mg/kg/h chez les patients ayant des problèmes neurologiques ou chez des patients à risque^{18,43}. Il importe d'ajouter que, si la majorité des cas d'adultes ayant présenté un PRIS ont reçu des doses plus élevées que 5 mg/kg/h, Merz et coll. présentent un cas où les doses étaient inférieures à celles recommandées, soit une dose moyenne de 1,9

mg/kg/h et une dose maximale de 2,6 mg/kg/h²⁷. Cette dose maximale de 5 mg/kg/h vaut pour l'indication de sédation aux soins intensifs ; pour d'autres indications non officielles (par exemple, les troubles convulsifs), des doses supérieures à 5 mg/kg/h sont utilisées parfois, cependant les mêmes précautions s'appliquent.

- Temps

Le PRIS est souvent associé à une durée d'infusion de plus de 48 heures. Toutefois, dans certains cas, la durée avant l'apparition du PRIS était inférieure à 48 h, ce qui tend à démontrer que seules des doses importantes, même durant de courtes périodes, sont suffisantes pour que le patient développe un tel syndrome. Le PRIS n'est dès lors plus seulement lié à la sédation aux soins intensifs (longue durée), mais il existe aussi lors de l'administration de propofol pour des anesthésies lors de procédures ou d'interventions chirurgicales. D'ailleurs, des cas ont été publiés récemment à la suite d'une durée d'infusion plus courte lors d'anesthésies générales nécessitant des doses élevées (soit plus de 4 mg/kg/h)^{20,21,23,25}. Plus inquiétant encore est le cas publié par Chukwuemeka et coll. d'un syndrome étant apparu précocement (8 heures) à la suite d'une exposition à de faibles doses de propofol (moyenne de 2,64 mg/kg/h)²⁹.

- Mécanisme d'action de suppression d'une partie de l'activité cérébrale

Une hypothèse intéressante proposée par Enting et coll. mentionne que le propofol, ou tout autre sédatif à hautes doses, serait capable d'induire un syndrome « PRIS like » de par son action de suppression d'une partie de l'activité cérébrale. En effet, cet auteur décrit le cas d'un patient épileptique auquel du thiopental, des catécholamines et des stéroïdes ont été administrés, et le patient a présenté un syndrome semblable au PRIS (rhabdomyolyse, acidose métabolique, insuffisance cardiaque, rénale et hépatique)⁴⁴. Cette hypothèse n'a pas été investiguée par d'autres auteurs. La littérature médicale n'a pas rapporté de réactions semblables liées à d'autres sédatifs.

- Effets secondaires contributifs

Le propofol a plusieurs effets secondaires propres qui peuvent contribuer au PRIS. L'hypotension est un effet secondaire majeur et fréquent et pourrait contribuer à l'hypoperfusion. D'autre part, de par son action directe sur les canaux calciques et l'inhibition des récepteurs β , le propofol peut induire un effet inotrope négatif qui contribuerait à la diminution de contractilité cardiaque^{45,46}. Pour la chronotropie, le propofol contribue à une réduction du tonus sympathique plus importante que la réduction du tonus parasympathique, ce qui engendre des réflexes parasympathiques responsables de la bradycardie⁴⁷. La tachycardie supraventriculaire ou ventriculaire ainsi que l'asystolie ont aussi été observées et décrites à la suite de l'administration de propofol⁴⁸⁻⁵⁰.

B- Facteurs liés au patient

- Pathologies graves du système nerveux central

Dans la série de Cremer et coll., sur 67 patients souffrant de trauma crânien, 10 % ont développé un syndrome PRIS⁶. Toutefois, il est difficile de déterminer précisément si le traumatisme crânien en soi est un facteur de risque ou si l'incidence élevée de PRIS dans ce groupe est liée aux doses élevées administrées à ces patients en vue de contrôler la pression

intracrânienne (indication non officielle). D'autre part, dans le cadre de l'épilepsie réfractaire aux traitements usuels, certaines études montrent que l'utilisation du propofol pourrait permettre le contrôle des convulsions^{51,52}. Toutefois, une mortalité importante a été observée, possiblement liée au PRIS. Il est toutefois difficile de savoir si cette augmentation de mortalité est attribuable au PRIS ou à un status epilepticus, car la rhabdomyolyse et l'acidose lactique sont également présentes lors de crises tonico-cloniques généralisées.

- Les états hyperdynamiques des syndromes inflammatoires systémiques

De nombreuses conditions aiguës (accident cérébrovasculaire, trauma intracrânien, pancréatite, brûlures importantes, choc septique, asthme grave, etc.) engendrent une réaction physiologique exagérée avec sécrétion d'hormones de stress (glucocorticoïdes et catécholamines). Les effets délétères de ces pathologies, telles que les dysfonctions d'organes multiples, notamment les cardiomyopathies, agissent comme facteurs additionnels dans le développement du PRIS.

- Pathologies graves du système respiratoire et ARDS

Dans la revue de Wysowski et Pollock, 31 % des patients décédés à la suite de l'administration du propofol le recevaient dans le cadre de pathologies respiratoires qui laissaient supposer une contribution possible de la pathologie respiratoire en tant que facteur de risque pour développer un PRIS¹³.

- Myopathies et polyneuropathie des soins intensifs

Ces pathologies contribuent aux effets du PRIS en aggravant la pathologie neuromusculaire³⁷.

- Hyperthermie maligne

Cette pathologie héréditaire et génétique crée un état hypercatabolique des muscles squelettiques lors de l'exposition à certains agents (anesthésiques volatils, myorelaxants dépolarisants) dans des situations de stress. Ce syndrome présente de nombreux points communs avec le PRIS, tels que :

- un découplage de la phosphorylation oxydative ayant pour conséquences :
 - l'augmentation des besoins en oxygène et de la production en dioxyde de carbone,
 - une acidose lactique;
- l'activation d'éléments contractiles musculaires avec rigidité;
- une lyse cellulaire avec hyperkaliémie, myoglobinurie, tachycardie, hypertension, arythmies cardiaques;
- une hyperthermie.

Il apparaît clairement que ces similitudes compliquent le diagnostic, et il est possible que le propofol potentialise le risque d'hyperthermie maligne^{53,54}.

- Réserves métaboliques faibles

Un apport pauvre, voire une déplétion en hydrates de carbone, de même qu'un jeûne prolongé rendent les patients plus dépendants de la voie métabolique des lipides altérée dans le cadre du PRIS. De la même façon, un apport trop important en lipides pourrait aussi être délétère.

- Prédipositions génétiques

Le PRIS mime certaines myopathies mitochondriales, qui résultent en un métabolisme anormal des lipides. Ces individus ne présentent aucun symptôme avant leur admission aux soins intensifs, mais la dérive du métabolisme durant la maladie critique peut causer ce syndrome. Le spectre des maladies mitochondriales varie de manière importante et comprend des situations subcliniques, où les symptômes ne deviennent évidents que lors des conditions de stress physiologique important (sepsis, chirurgie). Parmi les nombreuses maladies mitochondriales connues, il est probable que seulement certaines engendrent des effets iatrogènes à la suite de l'administration de propofol. Il est possible que le PRIS n'affecte que des individus génétiquement prédisposés, ceci expliquerait l'aspect idiosyncrasique de cet effet secondaire^{7,37}.

- Âge

On trouve un nombre plus important de cas décrits dans la littérature pédiatrique. Plusieurs hypothèses expliquent l'importante incidence de PRIS dans cette population, notamment des réserves limitées en glycogène, des apports précoces insuffisants lors des soins critiques, entre autres en termes de glucose, et la nécessité d'utiliser des doses plus importantes de propofol par unité de poids pour obtenir une sédation adéquate.

C- Facteurs liés aux médicaments associés

À ce stade, une association a été notée entre le développement de ce syndrome et l'utilisation concomitante de catécholamines ou de corticostéroïdes. Tel que le mentionne le tableau III, de nombreux patients souffrant du PRIS ont reçu des infusions de catécholamines comme soutien hémodynamique. L'action des catécholamines dans ce syndrome s'explique de diverses manières.

D'abord, un effet délétère direct des catécholamines s'exerce sur le tissu musculaire cardiaque et squelettique par augmentation du travail de ce dernier. Ensuite, un cercle vicieux de consommation de chacun des deux produits est mis en place. En effet, les catécholamines augmentent la clairance du propofol (par augmentation du débit cardiaque) et donc les besoins en propofol.

D'autre part, le propofol, étant un antagoniste du récepteur β , diminue l'effet pharmacodynamique des catécholamines en augmentant ainsi les besoins en ces dernières. L'action inotrope négative de l'anesthésique s'ajoute possiblement à cet effet inhibiteur de l'action pharmacodynamique des catécholamines⁵⁵. La SCCM recommande l'usage d'agents de substitution du propofol pour la sédation des patients sous vasopresseurs ou inotropes ou lorsque l'escalade des doses de propofol est nécessaire¹.

Les corticostéroïdes sont aussi décrits comme facteurs favorisant le PRIS. S'ils sont souvent décrits comme facteurs favorisant les myopathies lors du traitement des affections chroniques, leur effet est en revanche très peu décrit dans les cas d'affections aiguës. Toutefois, ils sont parfois associés à des syndromes de parésies lorsqu'ils sont utilisés aux soins intensifs

pour des patients souffrant de sepsis aiguë, et leur action protéolytique, décrite dans la littérature médicale, se fait par l'activation des protéases cytosoliques du muscle⁵⁶.

Prise en charge

Prévention

Les fabricants recommandent des doses variant entre 0,3 et 3 mg/kg/h pour la plupart des patients nécessitant une sédation aux soins intensifs et recommandent d'éviter de dépasser ces doses⁴. Si la sédation est inadéquate à ces doses maximales autorisées, un autre sédatif doit être utilisé.

D'autre part, étant donné que le propofol peut altérer l'oxydation des acides gras, il semble essentiel de réduire la dépendance de cette voie métabolique par des apports adéquats en hydrates de carbone (6-8 mg/kg/min chez les enfants). De même, la reconnaissance précoce d'une déficience en carnitine pourrait être utile, puisque celle-ci diminue la tolérance à l'infusion lipidique de manière importante, notamment en pédiatrie⁵⁷.

Un monitoring adéquat doit être réalisé durant l'administration de propofol et il inclut :

- Les signes d'acidose métabolique (pH, lactates). L'acidose lactique a été décrite chez des patients ayant des symptômes précurseurs de PRIS sans atteinte cardiaque et pourrait être un marqueur précoce^{10,20,21,23,25}. Le dosage des bicarbonates, par contre, doit être interprété avec précautions en raison de l'interférence possible de l'émulsion lipidique avec le propofol, cette dernière menant à une diminution artificielle des bicarbonates mesurés⁵⁸;
- L'hyperkaliémie;
- L'hyperlipémie pourrait être un marqueur précoce;
- La lyse musculaire (CK, myoglobulinurie, troponine);
- Les signes d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique;
- Le suivi par l'électrocardiogramme (ECG) des arythmies possibles.

Notons que, récemment, une relation entre le PRIS et une anomalie à l'ECG spécifique, telle que l'élévation du segment ST dans les dérivations précordiales droites (V1 à V3) a été établie (anomalie appelée « Brugada like »).

Dans la série des patients PRIS de Cremer et coll., six patients sur sept ont développé cette arythmie 10 à 12 heures avant leur décès⁶. Parfois, les patients développent d'autres types d'arythmies, telles que l'allongement de l'intervalle QT, des rythmes ventriculaires idiopathiques, de la tachycardie et de la fibrillation ventriculaire ; toutefois l'anomalie précitée est toujours la première à apparaître à l'ECG. Le rôle du propofol dans cette arythmie n'est pas encore élucidé, mais une action indirecte de celui-ci (par un métabolite ou par ses effets secondaires, comme l'acidose métabolique ou l'hyperkaliémie) est suspectée. L'hypothèse d'une action directe du propofol a été écartée par des expériences in vitro. Les auteurs recommandent un suivi électrocardiographique afin que cette arythmie soit utilisée comme un signal de décès imminent chez les patients sous propofol, ce qui justifierait l'arrêt de son administration⁵⁹. Un monitoring adéquat est peu aisé tant la symptomatologie du PRIS est peu spécifique et peut correspondre à des étiologies multiples.

Traitement

Les options thérapeutiques sont limitées et commencent évidemment par l'arrêt de l'administration du propofol et une stabilisation hémodynamique. Il faut toutefois savoir que les arythmies induites par le PRIS sont résistantes aux catécholamines et que ces dernières aggravent plutôt le syndrome.

D'autre part, étant donné l'impossibilité d'utilisation des acides gras, il semble indispensable d'assurer un apport adéquat en hydrates de carbone, par des infusions de glucose, à raison de 6 à 8 mg/kg/min⁴³.

L'hémodialyse semble démontrer un certain intérêt et a été utilisée avec succès dans certains cas^{7,17,59-62}. Elle présente l'avantage de corriger l'hyperkaliémie et l'acidose métabolique, mais aussi celui d'éliminer le propofol et ses métabolites. La plasmaphérèse, quant à elle, présente une activité anecdotique et a été utilisée avec succès dans le cas rapporté par Cray et coll⁶¹.

L'extra corporal membrane oxygénation (ECMO) a aussi été utilisée avec succès chez certains patients en association avec la dialyse^{63,64}. Cette technique permet la récupération fonctionnelle en diminuant le travail cardiaque et pulmonaire durant la période où les anomalies cardiaques, telles que l'insuffisance cardiaque ou les arythmies liées au PRIS, subsistent. Cela suppose bien sûr que les effets du PRIS soient réversibles, ce qui n'est pas encore totalement élucidé.

Conclusion

Si la définition du PRIS, des facteurs de risque, ainsi que la physiopathologie et l'implication du propofol dans ce syndrome se précisent de plus en plus, des efforts restent à faire en termes de pharmacovigilance. Le caractère peu spécifique de ce syndrome fait que celui-ci est sousdiagnostiqué d'une part et peu rapporté d'autre part. Un monitoring et des mesures préventives efficaces doivent donc être instaurés dans les unités de soins intensifs. En effet, les options thérapeutiques sont limitées et la mortalité demeure élevée.

Pour toute correspondance :

Barbara Sneyers
Département de pharmacie
Cliniques Universitaires St Luc
Avenue Hippocrate 10
1200 Bruxelles, Belgique
Téléphone : 00 32 2 764 36 65
Télécopieur : 00 32 2 764 91 29
Courriel : Barbara.Sneyers@clin.ucl.ac.be

Références

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et coll. Society of critical care medicine. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
2. Buckley PM. Propofol in patients needing long-term sedation in intensive care: an assessment of the development of tolerance. A pilot study. *Intensive Care Med* 1997; 23:969-74.
3. Devlin JW, Lau AK, Tanios MA. Propofol-associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit: an analysis of frequency and risk factors. *Pharmacotherapy* 2005;25:1348-52.
4. Corporation des soins de la Santé Hospira Limitée. Monographie du propofol. Saint-Laurent, Québec, janvier 2009.
5. Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000;28:3071-4.
6. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357:117-8.
7. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001;357:606-7.
8. Felmet K, Nguyen T, Clark RS, Orr D, Carcillo J. The FDA warning against prolonged sedation with propofol in children remains warranted. *Pediatrics* 2003;112:1002-3.
9. Corbett SM, Montoya ID, Moore FA. Propofol-related infusion syndrome in intensive care patients. *Pharmacotherapy* 2008;28:250-8.
10. Marinella MA. Lactic acidosis associated with propofol. *Chest* 1996;109:292.
11. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, Schumaker G, Kcomt M, Devlin JW. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:2281-87.
12. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese C. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports *BMJ* 1992; 305:613-6.
13. Wysowski DK, Pollock ML. Reports of death with use of propofol (Diprivan) for nonprocedural (long-term) sedation and literature review. *Anesthesiology* 2006;105:1047-51.
14. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH. The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:990-8.
15. Stelow EB, Johari VP, Smith SA, Crosson JT, Apple FS. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clin Chem* 2000;46:577-81.
16. Badr AE, Mychaskiw G 2nd, Eichhorn JH. Metabolic acidosis associated with a new formulation of propofol. *Anesthesiology* 2001;94:536-8.
17. Friedman JA, Manno E, Fulgham JR. Propofol. *J Neurosurg* 2002;96:1161-2; author reply 1162.
18. Ernest D, French C. Propofol infusion syndrome-report of an adult fatality. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:316-9.
19. Casserly B, O'Mahony E, Timm EG, Haqqie S, Eisele G, Urizar R. Propofol infusion syndrome: an unusual cause of renal failure. *Am J Kidney Dis* 2004;44:e98-101. Salengros JC, Velghe-Lenelle CE, Bollens R, Engelman E, Barvais L. Lactic acidosis during propofol-remifentanil anesthesia in an adult. *Anesthesiology* 2004;101:241-3.

20. Burow BK, Johnson ME, Packer DL. Metabolic acidosis associated with propofol in the absence of other causative factors. *Anesthesiology* 2004;101:239-41.
21. Kumar MA, Urrutia VC, Thomas CE, Abou-Khaled KJ, Schwartzman RJ. The syndrome of irreversible acidosis after prolonged propofol infusion. *Neurocrit Care* 2005;3:257-9.
22. Liolios A, Guérit JM, Scholtes JL, Raftopoulos C, Hantson P. Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. *Anesth Analg* 2005;100:1804-6.
23. Machata AM, Gonano C, Bîrsan T, Zimpfer M, Spiss CK. Rare but dangerous adverse effects of propofol and thiopental in intensive care. *J Trauma* 2005;58:643-5.
24. Hermanns H, Lipfert P, Ladda S, Stevens MF. Propofol infusion syndrome during anaesthesia for scoliosis surgery in an adolescent with neonatal progeroid syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:392-4.
25. Eriksen J, Povey HM. A case of suspected non-neurosurgical adult fatal propofol infusion syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:117-9.
26. Merz TM, Regli B, Rothen HU, Felleiter P. Propofol infusion syndrome-a fatal case at a low infusion rate. *Anesth Analg* 2006;103:1050.
27. Corbett SM, Moore J, Rebeck JA, Rogers FB, Greene CM. Survival of propofol infusion syndrome in a head-injured patient. *Crit Care Med* 2006;34:2479-83.
28. Chukwuemeka A, Ko R, Ralph-Edwards A. Short-term low-dose propofol anaesthesia associated with severe metabolic acidosis. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:651-5.
29. De Waele JJ, Hoste E. Propofol infusion syndrome in a patient with sepsis. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:676-7.
30. Zarovnyaya EL, Jobst BC, Harris BT. Propofol-associated fatal myocardial failure and rhabdomyolysis in an adult with status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48:1002-6.
31. Sabsovich I, Rehman Z, Yunen J, Coritsidis G. Propofol infusion syndrome: a case of increasing morbidity with traumatic brain injury. *Am J Crit Care* 2007;16:82-5.
32. Rosen DJ, Nicoara A, Koshy N, Wedderburn RV. Too much of a good thing? Tracing the history of the propofol infusion syndrome. *J Trauma* 2007;63:443-7.
33. Karakitsos D, Poularas J, Kalogeromitros A, Karabinis A. The propofol infusion syndrome treated with haemofiltration. Is there a time for genetic screening? *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:644-5.
34. Schenkman KA, Yan S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. *Crit Care Med* 2000;28:172-7.
35. Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetière P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation* 2001;104:756-61.
36. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:1417-25.
37. Tsuchiya M, Asada A, Arita K, Utsumi T, Yoshida T, Sato EF et coll. Induction and mechanism of apoptotic cell death by propofol in HL-60 cells. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1068-74.
38. Uezono S, Hotta Y, Takayuka Y, Ozaki M. Acquired carnitine deficiency : a clinical model for propofol infusion syndrome ? *Anesthesiology* 2005;103:909.
39. Evangelidou A, Vlassopoulos D. Carnitine metabolism and deficit-when supplementation is necessary? *Curr Pharm Biotechnol* 2003;4:211-9.

40. Murray M. Mortality in ICU patients receiving propofol may be related to elevated di-isopropylphenol levels. *Anesthesiology* 2001;95:378.
41. Kang TM. Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2002;36:1453-6.
42. Otterspoor, LC, Kalkman CJ, Cremer OL. Update on the propofol infusion syndrome in ICU management of patients with head injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:544-51.
43. Enting D, Ligtenberg JJ, Aarts LP, Zijlstra JG. Total suppression of cerebral activity by thiopental mimicking propofol infusion syndrome: a fatal common pathway? *Anesth Analg* 2005;100:1864-5; author reply 1865.
44. Zhou W, Fontenot HJ, Liu S, Kennedy RH. Modulation of cardiac calcium channels by propofol. *Anesthesiology* 1997;86:670-5.
45. Zhou W, Fontenot HJ, Wang SN, Kennedy RH. Propofol-induced alterations in myocardial beta-adrenoceptor binding and responsiveness. *Anesth Analg* 1999; 89:604-8.
46. Deutschman CS, Harris AP, Fleisher LA. Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: a possible explanation for propofol-induced bradycardia. *Anesth Analg* 1994;79:373-7.
47. Freysz M, Timour Q, Bertrix L, Faucon G. Propofol bradycardia. *Can J Anaesth* 1991; 38:137-8.
48. James MF, Reyneke CJ, Whiffler K. Heart block following propofol: a case report. *Br J Anaesth* 1989;62:213-5.
49. Muñoz R, Goldberg ME, Cantillo J, Subramoni J, Nemiroff MS. Perioperative arrhythmias with a propofol-based anesthetic. *J Clin Anesth* 1991;3:149-52.
50. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42:380-6.
51. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 2004;45:757-63.
52. Pollock AN, McKenzie AJ, Hodges M, Snoeck MM. Propofol and malignant hyperthermia susceptibility. *Anaesth Intensive Care* 1997;25:583-5.
53. Plötz FB, Waalkens HJ, Verkade HJ, Strengers JL, Knoester H, Mandema JM. Fatal side-effects of continuous propofol infusion in children may be related to malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care* 1996;24:724.
54. Myburgh JA, Upton RN, Grant C, Martinez A. Epinephrine, norepinephrine and dopamine infusions decrease propofol concentrations during continuous propofol infusion in an ovine model. *Intensive Care Med* 2001;27:276-82.
55. Owczarek J, Jasińska M, Orszulak-Michalak D. Drug induced myopathies. A review of the possible mechanisms. *Pharmacol Rep* 2005;57:23-24.
56. Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD000950. DOI: 10.1002/14651858.CD000950.
57. Grare M, Welfringer P, Olivier JL, Franck P. Misinterpretation of measured bicarbonates during the administration of high doses of propofol. *Ann Biol Clin* 2005;63:323-5.
58. Vernooij K, Delhaas T, Cremer OL, Di Diego JM, Oliva A, Timmermans C, et coll. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm* 2006;3:131-7

60. Bray R. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk? *Curr Opin Anaesthesiol* 2002;15:339-42.
61. Cray SH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit Care Med* 1998;26:2087-92.
62. Barclay K, Williams AJ, Major E. Propofol infusion in children. *BMJ* 1992;305:953;author reply 953-4.
63. Culp KE, Augoustides JG, Ochroch AE, Milas BL. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth Analg* 2004;99:221-6.
64. Abrahams JM, Reiter GT, Acker MA, Sinson GP. Propofol. *J Neurosurg* 2002;96:1160-1; author reply 1161.