



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Revue générale

Le syndrome de perfusion du propofol

Propofol infusion syndrome

N. Laquay, S. Prieur, B. Greff, P. Meyer, G. Orliaguet *

Département d'anesthésie réanimation, samu de Paris, hôpital Necker–Enfants-Malades, AP–HP, université Paris Descartes, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 11 juillet 2009

Accepté le 17 février 2010

Mots clés :

Propofol

Propofol infusion syndrome (PRIS)

Rhabdomyolyse

Insuffisance cardiaque

Arythmie

Acidose métabolique

Sédation

Réanimation

RÉSUMÉ

Objectif. – Le propofol est couramment utilisé pour la sédation des patients en réanimation. Une complication rare mais grave liée à cette administration continue est le « syndrome de perfusion du propofol » (PRIS). L'objectif de cette revue est de préciser la physiopathologie, les signes cliniques et la prise en charge thérapeutique du PRIS.

Acquisition des données. – Recherche à partir de la base de données Pubmed® des articles en langues anglaise ou française jusqu'à décembre 2008. Les mots clés étaient : propofol, *propofol infusion syndrome* (PRIS), rhabdomyolyse, insuffisance cardiaque, arythmie, acidose métabolique, atteinte cérébrale, sédation, réanimation.

Synthèse des données. – Le PRIS est un syndrome rare, mais potentiellement mortel. Le mécanisme n'est pas complètement élucidé, mais l'atteinte de la chaîne respiratoire mitochondriale est probable. Une susceptibilité génétique est possible. La symptomatologie est le plus souvent dominée par des troubles du rythme cardiaque, une acidose métabolique, une hyperlipidémie, une rhabdomyolyse et une myoglobulinurie. Le PRIS a été décrit chez l'enfant et l'adulte, après une perfusion de propofol supérieure à 4 mg/kg/h pendant plus de 48 heures. Cependant, des cas de PRIS ont été rapportés après une durée de perfusion plus courte et une posologie plus faible. Les patients recevant des corticoïdes et des vasopresseurs et ceux ayant un apport insuffisant en hydrate de carbone sont plus à risque. Le traitement repose avant tout sur l'arrêt du propofol, qui s'il est précoce permet une guérison rapide et sans séquelle. La prévention repose sur l'éviction du propofol chez les sujets à risque, le dépistage des troubles du rythme et le dosage des triglycérides après deux jours d'administration de propofol.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Keywords:

Propofol

Propofol infusion syndrome (PRIS)

Rhabdomyolysis

Heart failure

Arrhythmias

Metabolic acidosis

Intensive care

Objective. – Propofol is commonly used for sedation of children or adult patients in intensive care unit as an alternative to benzodiazepines for the long-term sedation of mechanically ventilated patient. However, the life-threatening complication of propofol-infusion syndrome (PRIS) may in some case occur. The objective of this article is to review the clinical features, physiopathology and management of PRIS.

Data sources. – A PubMed® database research in English and French languages published until December 2008. Keywords were propofol, propofol infusion syndrome (PRIS), rhabdomyolysis, heart failure, arrhythmias, metabolic acidosis, brain injury, sedation, intensive care.

Data synthesis. – PRIS is a rare and potentially lethal complication, especially if there's no early identification of the syndrome. The physiopathology of PRIS mechanism remains unclear, however a dysfunction of mitochondrial respiratory chain could be involved and potential genetic factor may account. Clinical features consist of arrhythmias, metabolic acidosis, lipemia, rhabdomyolysis, myoglobinuria. PRIS has been described classically in children and adults undergoing a long term infusion with propofol (more than 48 hours) at doses higher than 4 mg/kg per hour. However, it can be observed with lower doses and after shorter duration of sedation. Steroids, vasopressors and low carbohydrate intake act as triggering factors. Early recognition of the syndrome improve patient's outcome. Propofol infusion must be avoided in susceptible patients and another sedative agent should be considered. When using prolonged sedation with propofol, arrhythmia and serum triglyceridemia level should be monitored.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gilles.orliaguet@nck.ap-hop-paris.fr (G. Orliaguet).

1. Introduction

Le propofol (2,6 di-isopropylphénol) a été introduit en Europe en 1986 et approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 1989 pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie [1]. Depuis, le propofol est couramment utilisé aussi bien au bloc opératoire qu'en réanimation, où il est devenu une alternative aux benzodiazépines pour la sédation des patients ventilés. En 1990 au Danemark, un décès suspect potentiellement imputable au propofol a été décrit [1]. Une première mise en garde était alors émise, par un comité danois, concernant l'utilisation du propofol en sédation prolongée [1]. Cette observation a suscité cependant peu d'intérêt, car le syndrome lié à l'administration continue du propofol (syndrome de perfusion du propofol [PRIS]) n'était pas encore réellement identifié. Il faut attendre 1992 pour que Parke et al. [2], en Angleterre, établissent une relation de cause à effet en rapportant le décès de cinq enfants âgés de quatre semaines à six ans, pris en charge en réanimation pédiatrique pour des infections respiratoires sévères. Les enfants, ventilés et sédatisés en continu par du propofol (7 à 10 mg/kg par heure durant 66 à 115 heures), avaient développé une acidose métabolique, une hyperlipidémie, une hépatomégalie, une brady-arythmie ainsi qu'une insuffisance cardiaque [2]. Quelques années plus tard en 1998, Bray [3] définissait le PRIS. C'est une entité rare, survenant après l'administration prolongée de propofol en réanimation, le plus souvent chez l'enfant atteint de pathologies sévères (infections, atteintes neurologiques, atteintes respiratoires...) [2–12]. Certains facteurs comme l'utilisation de fortes doses de propofol, de glucocorticoïdes ou de catécholamines semblent favoriser l'apparition du PRIS. Plus récemment, de nombreux cas ont été rapportés chez l'adulte [1,13–36], ainsi qu'après une perfusion de propofol de courte durée [8–10,12,25,37]. Les mécanismes du PRIS restent encore peu connus et ne sont pas entièrement établis. Des études *in vitro* sont plutôt en faveur d'une atteinte de la chaîne respiratoire au niveau mitochondrial. L'objectif de cette revue est de décrire les modifications physiopathologiques survenant au cours du PRIS, les conséquences anatomocliniques, les signes cliniques et paracliniques du PRIS et de discuter les différents traitements actuellement proposés.

2. Modifications physiopathologiques induites par le propofol

2.1. Effets du propofol *in vitro*

Le propofol est responsable *in vitro* d'une altération des capacités oxydatives sur des mitochondries isolées de foie [38]. Le propofol découple les oxydations phosphorylantes et la production d'énergie dans la mitochondrie par l'augmentation de la perméabilité membranaire de la mitochondrie aux protons [39]. Le propofol inhibe principalement le complexe I de la chaîne de la respiration. Cette inhibition est associée à une diminution de la consommation d'oxygène et à une diminution de la synthèse d'ATP [40]. L'inhibition du complexe II n'est observée qu'en présence de fortes concentrations de propofol [41]. La diminution des capacités oxydatives est couplée à une diminution des performances ventriculaires sur un cœur isolé de cobaye [42] et peut être majorée en cas de stress oxydatif avec acidose ou d'activité accrue de la NO-synthase. La synthèse de produits dérivés du propofol dont le 4-nitrosopropofol est alors possible [43,44]. Ce dérivé possède un effet découplant majeur par altération de la fluidité membranaire [45,46]. Les effets du propofol *in vitro* sont retrouvés pour des concentrations supérieures à 200 μmol . En revanche, le 4-nitrosopropofol est toxique à des concentrations de 20 μmol [47]. Jusqu'à présent, les expérimentations animales ne contribuent que partiellement à reproduire et expliquer le PRIS.

2.2. Effets du propofol *in vivo*

Durant de nombreuses années, la solution d'intralipides à 10 %, solvant du propofol, a été rendue responsable de l'altération du métabolisme hépatique et des signes cliniques du PRIS. En 1998, une substance inconnue, assimilée à un métabolite du propofol, a été découverte chez un enfant de dix mois ayant présenté un PRIS [5]. Une diminution de l'activité de la cytochrome-c oxydase (complexe IV de la chaîne respiratoire) ainsi que des signes de nécrose musculaire étaient également notés sur une biopsie de cet enfant. Cette anomalie se traduit par une diminution de la production d'ATP, une hypoxie tissulaire et une acidose métabolique. En 1999, la réduction d'activité de la cytochrome-c oxydase était confirmée *in vitro* sur une biopsie musculaire réalisée chez un enfant de 18 mois présentant un PRIS [48]. Ces résultats ont cependant été interprétés avec précaution en raison des antécédents d'arthrogrypose de l'enfant [48]. L'étude de différents paramètres biochimiques était en faveur d'une altération de l'oxydation des acides gras et d'une inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale au cours du PRIS [6]. Le transport des acides gras à longues chaînes (AGLC) à travers la membrane externe de la mitochondrie est effectué par la carnitine palmytoyltransférase I [6] (Fig. 1). Le propofol en inhibant cette enzyme (la carnitine palmytoyltransférase I) entraîne une réduction de l'entrée des AGLC dans la mitochondrie ainsi qu'une accumulation de malonylcarnitine [6]. Les acides gras à chaînes courtes ou intermédiaires diffusent eux librement dans la mitochondrie [6] ; une inhibition secondaire du complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale entraîne une accumulation de métabolites intermédiaires d'acides gras : C5-acylcarnitine [6], C2-acylcarnitine [8], C4-acylcarnitine [49]. Toutes ces modifications réduisent la production d'ATP au niveau mitochondrial. Ces anomalies biochimiques régressent totalement à distance en cas de guérison [6]. Le propofol altère donc de façon majeure le transport et le métabolisme mitochondrial des acides gras. Les effets du propofol sur la mitochondrie sont responsables en partie de la toxicité clinique retrouvée chez les patients atteints de PRIS [6]. Le solvant lipidique du propofol majore la concentration d'acides gras libres, dont l'accumulation favorise l'apparition d'arythmies ventriculaires et de morts subites dans un contexte d'ischémie myocardique [50,51]. L'altération du métabolisme énergétique mitochondrial est plutôt responsable de la défaillance cardiaque et de la rhabdomyolyse à l'origine d'une acidose métabolique et d'une insuffisance rénale [52].

2.3. Susceptibilité génétique au PRIS

Le PRIS est un syndrome qui reste relativement rare et une susceptibilité génétique individuelle n'est pas exclue. Le PRIS ressemble aux myopathies mitochondriales dans lesquelles il existe des anomalies de l'ADN et une atteinte spécifique des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale [6]. Certains signes cliniques des myopathies mitochondriales sont d'ailleurs liés aux perturbations du métabolisme lipidique au niveau du cœur et du muscle squelettique. Plusieurs auteurs recommandent ainsi de ne pas utiliser le propofol chez les patients présentant des anomalies du métabolisme mitochondrial [53,54]. En effet, dans ce cas, le propofol risquerait d'interférer avec l'oxydation des acides gras et entraîner une acidose métabolique sévère.

3. Manifestations cliniques et paracliniques du PRIS

3.1. Définition du PRIS

C'est en 1998, que Bray [3] a défini le PRIS, après avoir étudié les dossiers d'enfants hospitalisés en réanimation. Certains d'entre eux avaient présenté des complications directement imputables au propofol. Le PRIS devenait une entité clinique, défini par l'existence

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2746266>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2746266>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)