




Disponible en ligne sur

 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

Keywords:

Propofol
 Propofol infusion syndrome (PRIS)
 Rhabdomyolysis
 Heart failure
 Arrhythmias
 Metabolic acidosis
 Intensive care

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

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

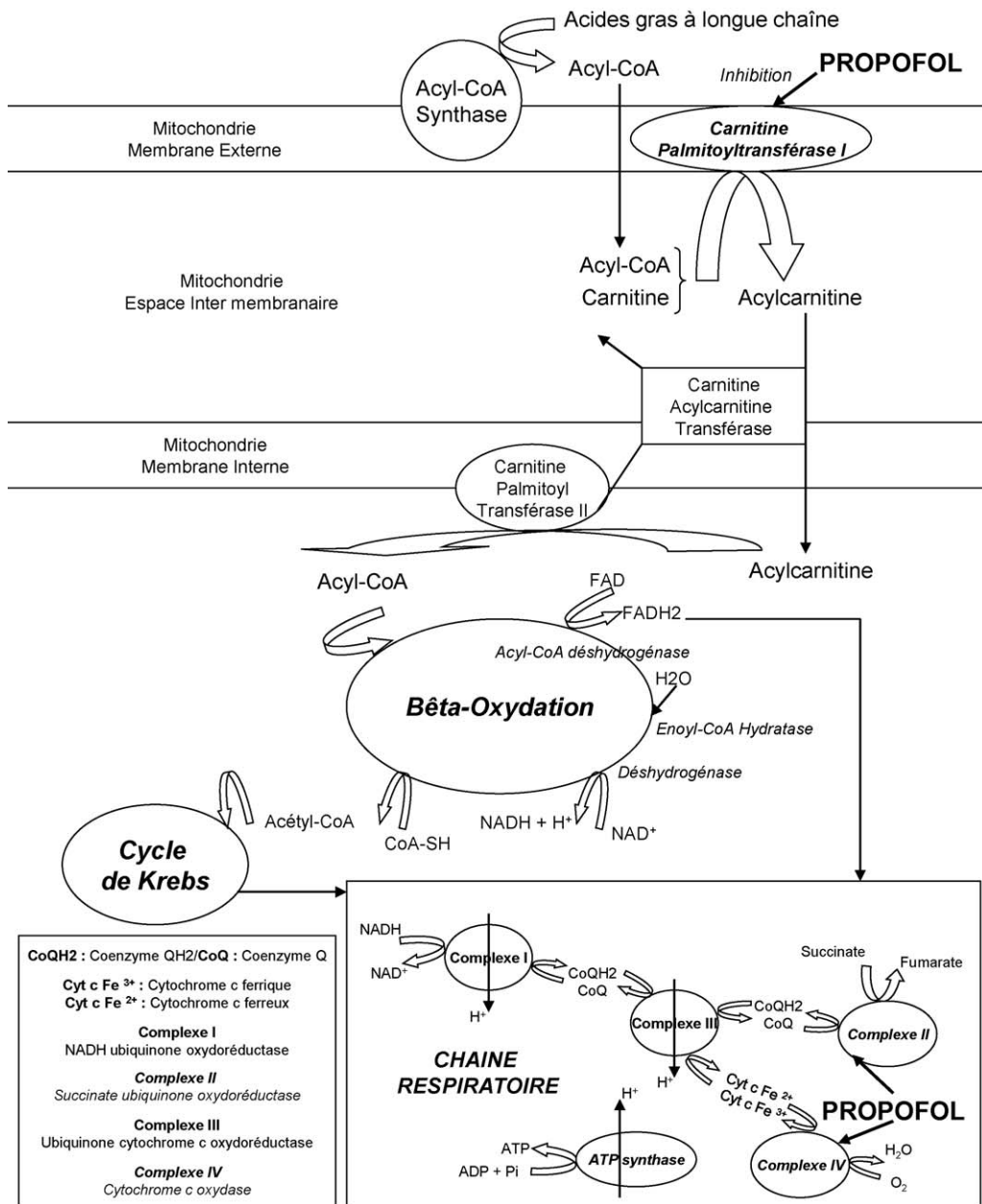


Fig. 1. Physiopathologie du PRIS. D'après [38,51,52].

de troubles du rythme cardiaque à type de bradycardie d'apparition plus ou moins brutale, résistante à tout traitement et évoluant progressivement vers l'asystolie. Ces troubles du rythme cardiaque sont associés à au moins un des signes suivants : hyperlipidémie, hépatomégalie ou présence d'infiltrat graisseux hépatique sur une étude histologique, acidose métabolique, atteinte musculaire avec rhabdomyolyse et myoglobulinurie. Ces signes cliniques sont ceux d'un PRIS avéré et malheureusement découvert tardivement. À un stade plus précoce, le PRIS peut se révéler sous forme d'entités beaucoup plus hétérogènes comme une simple acidose métabolique non expliquée associée à une perfusion continue de propofol.

3.2. Atteinte cardiaque

Les troubles du rythme et l'altération de la contractilité myocardique sont les premiers symptômes du PRIS avéré. Plusieurs mécanismes ont été invoqués afin d'expliquer leur apparition. Au cours du PRIS, chez l'enfant [2–12] comme chez

l'adulte [1,13–36], on observe une augmentation des concentrations de créatine kinase, de lactate déshydrogénase, de troponine I cardiaque et une myoglobulinurie. Ces altérations reflètent une nécrose des muscles squelettiques et du muscle cardiaque. Des examens histologiques, réalisés sur des muscles squelettiques et sur le cœur de patients décédés de PRIS, ont identifié une myocytolyse sévère [33,52,15]. En revanche, les vaisseaux étaient intacts et il n'existait pas de réaction inflammatoire [33,15]. Au niveau du muscle cardiaque, il existait des zones de dégénérescence des myofibrilles qui étaient entourées de macrophages et de polynucléaires neutrophiles, témoins d'une réaction inflammatoire [33,15]. C'est donc un déséquilibre entre la demande et la production d'énergie qui est au cœur du mécanisme aboutissant à la nécrose des muscles squelettiques et cardiaques [52].

Le propofol modifie la réponse du système nerveux autonome [55]. Il diminue le tonus sympathique de façon plus importante que le tonus parasympathique [55]. Ces modifications favorisent l'apparition d'une bradycardie [55], qui est particulièrement

marquée chez l'enfant de moins de deux ans [56]. L'excès d'acides gras libres, secondaire au PRIS, est également un élément proarythmogène [50,51]. Enfin, tous les facteurs qui vont favoriser la dégénérescence des myofibrilles du myocarde produisent également un effet proarythmogène, notamment l'utilisation de catécholamines au cours du PRIS (Fig. 2).

En 2006, des auteurs ont observé un sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales droites (V1 à V3) chez six des sept patients présentant un PRIS, après une posologie moyenne de propofol de $7,9 \pm 1,2$ mg/kg par heure [57]. Les six patients présentant ces modifications électriques ont développé secondairement des troubles du rythme cardiaque, puis une fibrillation ventriculaire, dont ils sont finalement décédés dans les 12 heures suivant l'apparition des modifications électrocardiographiques. Plusieurs patients ont bénéficié d'ECG rapprochés révélant un allongement de l'espace QT, un rythme idioventriculaire, puis une tachycardie ou une fibrillation ventriculaire précédant le décès. L'apparition d'un sus-décalage du segment ST au cours d'un PRIS est le premier signe d'instabilité électrique et de risque de mort subite d'origine cardiaque. Ces modifications électriques sont considérées par certains comme évocatrices d'un syndrome de Brugada [58]. Chez un patient, les modifications électriques observées au cours du PRIS ont été réversibles après arrêt précoce du propofol. L'étude génétique n'a cependant pas retrouvé la mutation SCN 5A du syndrome de Brugada [59]. Chez les patients recevant de fortes doses de propofol, la surveillance régulière de l'ECG est impérative.

3.3. Atteinte hépatique

L'hépatomégalie ainsi que les modifications graisseuses observées au niveau du foie en cas de PRIS sont engendrées par plusieurs mécanismes. Pour certains, l'hépatomégalie est la traduction clinique d'une congestion liée à l'insuffisance cardiaque, alors que l'infiltration graisseuse est secondaire à l'apport excessif de lipides [3]. D'autres estiment que chez les patients atteints de pathologies sous-jacentes graves, la stimulation du système nerveux sympathique, le cortisol et l'hormone de croissance augmentent la lipolyse et l'oxydation des acides gras [2]. Ces modifications sont responsables d'une libération accrue d'acides gras circulants. Pour d'autres, l'hypoperfusion, l'hypoxie, le sepsis, l'hypercatabolisme ainsi que l'utilisation de vasopresseurs altèrent la fonction hépatique et entraînent une hyperlipidémie [60]. Le métabolisme lipidique au niveau hépatique nécessite la présence d'hydrates de carbone. Une déplétion en hydrates de carbone est retrouvée dans les pathologies graves. C'est l'épuisement de ces réserves qui serait responsable de l'accumulation lipidique au niveau hépatique. Dans ce cas, l'accumulation de lipides est associée à l'administration de fortes doses de propofol, mais en aucun cas, il ne s'agit d'une toxicité directe de ce dernier. Cependant, cette théorie ne peut expliquer l'apparition du PRIS après une administration de propofol de courte durée et une prédisposition génétique ne peut être exclue.

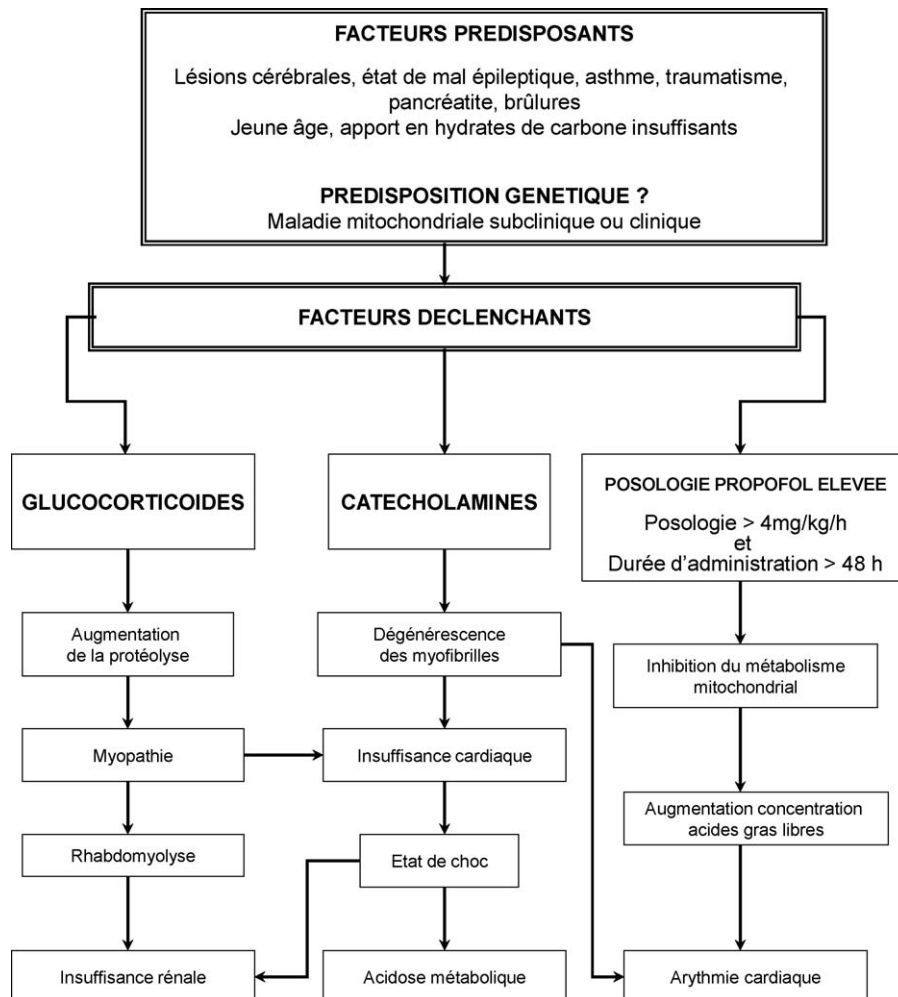


Fig. 2. Facteurs déclenchant du PRIS. D'après [36,51,52].

3.4. Atteinte rénale

L'insuffisance rénale observée lors du PRIS est d'origine multifactorielle. L'implication de la rhabdomyolyse a été objectivée sur des examens anatomopathologiques réalisés chez des patients décédés de PRIS. Les biopsies rénales ont confirmé la présence de myoglobine et une nécrose tubulaire aiguë [15,33]. Cette atteinte rénale est aggravée par l'insuffisance cardiaque.

3.5. Réintroduction précoce du propofol et PRIS

En 2004, des auteurs ont décrit l'effet de la réintroduction précoce du propofol chez une enfant de trois ans sans antécédents médicaux, après traumatisme crânien, convulsion, fausse route et pneumopathie d'inhalation [61]. Après 15 heures d'administration à forte dose, le propofol était arrêté devant l'apparition d'une acidose métabolique évocatrice d'un PRIS débutant. Treize heures plus tard, après régression totale des signes cliniques de PRIS, le propofol a été réintroduit, à une posologie maximale de 4,2 mg/kg par heure. Huit heures après la réintroduction du propofol, l'enfant développait un PRIS avec troubles du rythme cardiaque et insuffisance circulatoire responsable du décès. La réintroduction du propofol après l'apparition de signes évocateurs de PRIS débutant ne paraît pas indiquée, le recours à une autre molécule que le propofol est indispensable.

3.6. Variantes cliniques du PRIS

3.6.1. Acidose lactique révélatrice du PRIS

De nombreuses publications tendent à démontrer que l'acidose lactique isolée est un signe précurseur et révélateur du PRIS chez l'enfant, comme chez l'adulte [10,12,13,23–25,37]. À ce stade, l'arrêt du propofol permet une régression de l'acidose et une évolution clinique favorable [10,12,13,23–25,37]. À un stade ultérieur, et en l'absence d'arrêt du propofol, les signes de défaillance multiviscérale s'installent et l'évolution est le plus souvent fatale.

3.6.2. PRIS et administration de propofol de courte durée

L'administration de propofol durant une courte période, à fortes, mais également à faibles posologies, peut également être responsable de l'apparition d'un PRIS (Tableau 1). L'arrêt du propofol s'impose donc en cas de signes évocateurs de PRIS, même après perfusion de propofol de courte durée, surtout si des facteurs aggravants sont associés.

3.6.3. PRIS chez l'adulte

Le PRIS est plus rare chez l'adulte que chez l'enfant. Une des raisons est que l'adulte possède des réserves en hydrates de carbone plus importantes que l'enfant et que les posologies de propofol (rapportées au poids) employées sont généralement plus faibles. Cependant, si le PRIS a été décrit initialement de façon sporadique chez l'adulte, de plus en plus de cas ont été rapportés dans la littérature adulte ces dernières années (Tableau 2). Le PRIS est donc désormais une entité également bien définie chez l'adulte.

4. Facteurs de risques et facteurs déclenchants du PRIS

Les pathologies graves induisent des lésions tissulaires ainsi qu'une libération de cytokines pro-inflammatoires, de glucocorticoïdes et de catécholamines endogènes. Lorsque la libération de glucocorticoïdes est inadaptée, comme c'est très souvent le cas lors de pathologies sévères et/ou prolongées, le processus inflammatoire s'amplifie par libération prolongée de cytokines et de catécholamines endogènes. Cet état inflammatoire persistant majore le catabolisme conduisant à une dysfonction des muscles squelettiques et cardiaque. Pour certains, l'existence de pathologies graves est un prérequis au développement du PRIS [52]. Des facteurs déclenchants doivent être présents concomitamment pour engendrer la cascade d'évènements aboutissant au PRIS (Fig. 2). Chez les patients présentant un PRIS, le recours aux catécholamines est fréquent pour pallier la défaillance cardiaque. Les catécholamines augmentent le débit cardiaque et donc la clairance du propofol, ce qui diminue la concentration sanguine de propofol [52,11,62,63]. La profondeur de la sédation s'en trouve

Tableau 1

Principaux cas de PRIS rapportés après perfusion de propofol de courte durée.

Référence	Sexe, âge, diagnostic	Administration de propofol (durée, débit)	Signes cliniques et/ou biologiques révélateurs	Catécholamines / corticoïdes	Traitement	Évolution
Kill et al., (2003) [10]	M, 7 ans, OI	150 min 13,5 mg/kg/h	Acidose métabolique	Non/Non	Arrêt propofol	Survivant
Koch et al. (2004) [9]	F, 5 ans Embolisation d'une MAV	18 h 6–15 mg/kg/h	Acidose métabolique	Non/Non	Arrêt propofol	Survivant
Withington et al. (2004) [8]	M, 5 mois Fente labiale	< 48 h 13–15 mg/kg/h moyenne : 11,7 mg/kg/h	Acidose métabolique, insuffisance cardiaque, rénale et hépatique	Oui/Non	Arrêt propofol EES Hémodilution	Survivant
Haase et al. (2005) [37]	NA	40 min 6,1 mg/kg/h	Acidose métabolique	Non/Non	Arrêt propofol	Survivant
Liolios et al. (2005) [25]	M, 42 ans Angiome caverneux du tronc cérébral	9 mg/kg/h pendant 3 h puis 2,3 mg/kg/h pendant 20 h	Acidose métabolique Lactates : 10,8 mmol/l BE : –11	Non/Oui	Arrêt propofol	Survivant
Laquay et al. (2008) [12]	F, 12 ans IM congénitale Plastie mitrale F, 16 ans, T21 IM congénitale Plastie mitrale	6 mg/kg/h – 4 h 1,5 mg/kg/h – 15 h 1,5 µg/ml – 6 h en AIVOC 2,2 mg/kg/h – 8 h	Acidose métabolique Acidose métabolique	Oui/Non Oui/Non	Arrêt propofol Arrêt propofol	Survivant Survivant

F : sexe féminin ; M : sexe masculin ; OI : ostéogénèse imparfaite ; NA : non applicable ; EES : entraînement électrosystolique ; EB : excès de base ; MAV : malformation artérioveineuse.

Tableau 2

Principaux cas rapportés de PRIS rapportés chez des patients adultes.

Référence	Sexe, âge, diagnostic	Administration de propofol (durée, débit)	Signes cliniques et/ou biologiques	Catécholamines / corticoïdes	Traitements	Évolution
Casserly et al. (2004) [22]	M, 42 ans Thrombose cérébrale	0–8,6 mg/kg/h > 120 h	Insuffisance cardiaque et rénale, acidose métabolique, rhabdomyolyse	Oui/NA	Arrêt propofol Catécholamines	Décédé
	F, 17 ans Polytraumatisme	> 4 mg/kg/h > 48 h	Acidose métabolique, rhabdomyolyse	NA/NA	Arrêt propofol Hémodialyse	Survivant
Burow et al. (2005) [37]	F, 31 ans Trouble du rythme	5/6 mg/kg/h 6 h	Acidose métabolique BE : –8	Non/Non	Arrêt propofol	Survivant
Salengros et al. (2004) [24]	M, 64 ans Prostatectomie	8 mg/kg/h 4,5 h	Acidose métabolique Lactates : 8,9 mmol/l, BE –6,9	Non/Non	Arrêt propofol	Survivant
Liolios et al. (2005) [25]	M, 42 ans Angiome caveux du tronc cérébral	2,3–9 mg/kg/h 23 h	Acidose métabolique Lactates : 10,8 mmol/l, BE : –11	Non/Oui	Arrêt propofol	Survivant
Machata et al. (2005) [26]	M, 40 ans Stabilisation du rachis cervical	3 mg/kg/h 72 h	Acidose métabolique, fièvre, rhabdomyolyse, insuffisance rénale	NA/NA	Arrêt propofol Hémodialyse Dandrolène	Survivant
Kumar et al. (2005) [27]	F, 27 ans Hémorragie cérébrale, épilepsie	NA 36 h	Acidose métabolique, insuffisance cardiaque, trouble du rythme	Oui/NA	Catécholamines EES Remplissage	Décédé
	M, 64 ans État mal épileptique	NA 24 h	Acidose métabolique, insuffisance cardiaque, rhabdomyolyse	Oui/NA	Catécholamines	Décédé
	F, 24 ans Épilepsie, encéphalite	NA 44 h	Insuffisance cardiaque, trouble du rythme, acidose métabolique	Oui/NA	Catécholamines	Décédé
Chukwuemeka et al. (2006) [28]	M, 45 ans Chirurgie cardiaque	2,6 mg/kg/h 8 h	Acidose métabolique, trouble du rythme et insuffisance cardiaque	Oui/NA	Arrêt propofol Catécholamines cordarone	Survivant
De Waele et Hoste (2006) [29]	Tétraplégie Sepsis	5,5 mg/kg/h 56 h	Acidose métabolique, trouble du rythme, rhabdomyolyse	NA/NA	Arrêt propofol	Survivant
Corbett et al. (2006) [30]	M, 21 ans Traumatisme crânien	1,9–6,8 mg/kg/h 57 h	Trouble du rythme, insuffisance cardiaque et rénale, acidose métabolique (lactates : 10,9 mmol/l)	Oui/NA	Arrêt propofol	Survivant
Merz et al. (2006) [31]	M, 24 ans Lésion médullaire	2,6 mg/kg/h 52 h	Insuffisance rénale, hyperkaliémie, rhabdomyolyse	Oui/Oui	Arrêt propofol Hémofiltration	Décédé
Eriksen et Povey (2006) [32]	F, 20 ans Polytraumatisme	1,4–5,1 mg/kg/h 88 h	Insuffisance cardiaque et rénale, rhabdomyolyse	Oui/Non	Arrêt propofol	Décédé
Zarovnaya et al. (2007) [33]	F, 36 ans État mal épileptique	4,2–7,2 mg/kg/h 64 h	Insuffisance cardiaque, trouble du rythme, rhabdomyolyse, acidose métabolique	Oui/Non	Arrêt propofol Catécholamines EES	Décédé
Karakitsos et al. (2007) [34]	F, 35 ans Traumatisme crânien	500–600 mg/h 96 h	Dysfonction cardiaque, insuffisance rénale, hyperlipidémie, rhabdomyolyse	Oui/NA	Arrêt propofol Hémofiltration	Survivant
Rosen et al. (2006) [1]	F, 29 ans Traumatisme crânien	4–12 mg/kg/h > 5 jours	Acidose métabolique, insuffisance cardiaque, myoglobulinurie, rhabdomyolyse, lactates 11,5 mmol/l	Oui/non	Arrêt propofol Catécholamines	Décédé
	M, 18 ans Polytraumatisme	0–7,5 mg/kg/h > 72 heures	Acidose métabolique, trouble du rythme, insuffisance cardiaque et rénale, rhabdomyolyse	Oui/Non	Catécholamines Dialyse Assistance circulatoire	Décédé
Bordes et al. (2008) [35]	M, 66 ans Tumeur cérébrale	6,9 mg/kg/h < 5 h	Acidose métabolique Lactates : 5,2 mmol/l, BE : –1,7	Non/Oui (préopératoire)	Arrêt propofol	Survivant
Zaccheo et Bucher (2008) [36]	F, 33 ans Traumatisme crânien	0,33–3 µg/kg/h ≥ 144 h	Insuffisance cardiaque, trouble du rythme, acidose métabolique, hyperlipidémie Lactates : 12,5 mg/dl, BE : –14	Oui/Non	Arrêt propofol Catécholamines Assistance circulatoire	Décédé
	M, 64 ans Encéphalopathie État mal épileptique	2–2,3 µg/kg/h > 48 h	Insuffisance cardiaque et rénale, rhabdomyolyse, acidose métabolique, hyperlipidémie Lactates : 8,4 mg/dl	Oui/Non	Catécholamines Arrêt thérapeutique	Décédé

F : sexe féminin ; M : sexe masculin ; NA : non applicable ; EES : entraînement électrosystolique ; EB : excès de base ; MAV : malformation artérioveineuse.

réduite et les besoins en propofol sont donc majorés. L'effet inotrope négatif du propofol majore la dépression myocardique et les besoins en catécholamines [52,11,62,64], créant un véritable cercle vicieux dans lequel propofol et catécholamines conduisent à une dégradation progressive de la fonction cardiaque [52,11,62]. Les catécholamines sont capables d'entraîner des lésions irréversibles des muscles squelettiques et du muscle cardiaque [11]. L'administration de catécholamines peut être associée à des signes d'ischémie myocardique à l'électrocardiogramme d'une part, et d'autre part, à des lésions histologiques spécifiques des myofibrilles identiques aux lésions observées dans les phéochromocytomes [52,65,66]. Ces lésions cardiaques caractéristiques ne sont pas induites seulement par l'administration de catécholamines, mais aussi par des modèles d'agression physique (brûlures, chirurgie, traumatismes, pancréatite, infection, asthme) ou par l'utilisation de corticoïdes, définissant la cardiomyopathie de stress [52,67].

5. Facteurs prédictifs de mortalité

Des auteurs ont tenté d'identifier, d'une part, les facteurs prédictifs de mortalité du PRIS et, d'autre part, d'établir un score de mortalité chez ces patients, à partir de l'analyse rétrospective des cas cliniques de PRIS publiés de 1989 à 2005 [68]. Après comparaison des manifestations cliniques entre les patients survivants ($n = 797$) et ceux décédés ($n = 342$, 30 %), une régression logistique multivariée a permis de développer un score de mortalité simplifié. Les décès sont plus fréquents chez les patients masculins, âgés de moins de 18 ans, recevant des vasopresseurs, atteints d'insuffisance cardiaque, d'acidose métabolique, d'insuffisance rénale, d'hypotension artérielle, de rhabdomyolyse ou de dyslipidémie. Basé sur la présence ou l'absence de ces six facteurs, un score de risque de mortalité variant de 0 à 4 a été proposé (Tableau 3). Une surveillance accrue des patients présentant ces facteurs de risques de mortalité et le remplacement du propofol par un autre agent de sédation sont indispensables.

6. Surveillance des patients recevant du propofol

6.1. Recommandations de la Society of Critical Care Medicine

En 2002, la Society of Critical Care Medicine a émis des recommandations pour la prise en charge des patients recevant du propofol en continu [69]. La surveillance accrue des patients recevant du propofol en continu est nécessaire afin de dépister une acidose métabolique ou bien l'apparition de troubles du rythme cardiaque. Chez les patients nécessitant de fortes posologies de catécholamines, de vasopresseurs ou bien en cas d'insuffisance cardiaque, le propofol doit être arrêté et remplacé par un autre agent sédatif [69]. Le solvant lipidique à 10 % du propofol est une

Tableau 3

Risque de mortalité par PRIS et mortalité effectivement observée selon la présence d'un, deux, trois ou quatre des facteurs de risque suivants : sexe masculin, âge < 18 ans, perfusion de vasopresseurs, insuffisance cardiaque, acidose métabolique, insuffisance rénale, hypotension artérielle, rhabdomyolyse, dyslipidémie.

Nombre de facteurs de risques présents	Risque de décès (%)	Mortalité observée (%)
0	10	10
1	23	24
2	47	44
3	72	81
4	89	83

L'Odds ratio pour une augmentation d'un point du score de risque de décès est de 2,87 ([IC 95 % 2,43–3,40], $p < 0,0001$) [78].

source d'apports caloriques. Ces apports doivent être pris en compte dans les apports caloriques journaliers du patient. L'apparition d'une hypertriglycéridémie est constatée lors de l'administration prolongée du propofol. Le dosage des triglycérides a été préconisé chez tous les patients après deux jours d'administration continue de propofol [69].

6.2. Surveillance clinique et paraclinique du PRIS

La surveillance continue de l'ECG, la recherche de facteurs déclenchants (atteinte cérébrale, sepsis, traumatisme...), ainsi que l'existence de facteurs aggravants (catécholamines, glucocorticoïde, fortes posologies de propofol) doit être systématique [70]. La constatation d'anomalies biologiques, comme une acidose métabolique inexpliquée, une augmentation des lactates [10,12,13,23–25,37], des CPK et de la myoglobine, ainsi qu'une hyperlipidémie doit faire évoquer le diagnostic de PRIS lors d'une administration prolongée de propofol (Tableau 4). Un apport précoce et adéquat d'hydrates de carbone est souhaitable afin d'éviter la production d'énergie par le biais du métabolisme des lipides, surtout chez le jeune enfant atteint de pathologies graves [6,49]. Un apport d'hydrates de carbone de 6 à 8 mg/kg/min permettrait un apport calorique adéquat, évitant l'utilisation des acides gras comme source d'énergie et préviendrait l'apparition du PRIS [6]. La recherche d'une cétonurie, traduisant une production énergétique réalisée principalement à partir des acides gras, est recommandée en cas d'utilisation de propofol en continu, tout particulièrement en cas d'apports liquidiens et caloriques réduits [71]. Positive, elle doit faire augmenter les apports caloriques non lipidiques. Le propofol, dilué dans une solution d'intralipides à 10 % et administré à des posologies supérieures à 4 mg/kg/min, apporte en fait la totalité des apports lipidiques quotidiens d'une nutrition parentérale (1 à 3 g/kg/j, soit 20 à 30 % des apports caloriques journaliers) [5]. La plupart des PRIS a été observée pour des posologies de propofol supérieures à 4 mg/kg/h, traduisant probablement un apport excessif de lipides. Pour limiter l'apport lipidique en cas d'administration continue de propofol, le recours à des solutions plus concentrées en propofol a un intérêt tout particulier [72].

7. Prise en charge thérapeutique du PRIS

Le diagnostic de PRIS est avant tout un diagnostic d'élimination, cependant, il doit être reconnu précocement, afin de réduire la morbidité et la mortalité de ce syndrome. L'arrêt du propofol est la

Tableau 4

Surveillance d'un patient recevant du propofol en continu ou bien présentant les marqueurs précoces du PRIS.

Surveillance	Détails
<i>Monitoring continu de l'électrocardiogramme</i>	
<i>Dosage des triglycérides</i>	Premier dosage après 2 jours d'administration continue du propofol
<i>Rechercher</i> Facteurs favorisants Facteurs déclenchants du PRIS	Pathologies graves Posologie élevée de propofol, catécholamines, glucocorticoïdes
<i>Dosage des CPK</i>	
<i>Apports en hydrates de carbone</i>	Suffisants et introduits précocement
<i>Dépistage des marqueurs du PRIS</i>	Acidose métabolique inexpliquée Élévation des lactates, des CPK et de la myoglobine Hyperlipidémie

Adapté d'après [36,70].

première mesure et doit être réalisée dès que le diagnostic est évoqué, ce qui permet habituellement une guérison rapide et sans séquelle. Si la poursuite de la sédation s'avère nécessaire, une autre molécule à visée sédatrice est débutée [27].

7.1. Traitement de la défaillance cardiaque au cours du PRIS

De nombreux traitements ont été proposés pour la prise en charge des troubles du rythme ventriculaire liés au PRIS. La cardioversion, l'administration d'antiarythmiques ou encore la correction de troubles ioniques ont été utilisées sans avoir fait preuve d'une réelle efficacité. La présence d'une cardiopathie arrythmogène persistante évolue généralement vers la défaillance cardiaque. Le support cardiorespiratoire s'intègre habituellement dans la prise en charge du choc cardiogénique du PRIS. L'administration de catécholamine, voire de vasopresseurs à dose croissante en association à un remplissage vasculaire est utilisée dans le traitement de l'hypotension artérielle et du choc cardiogénique [2,3,8,14,16,19,36,51,55,61]. L'entraînement électrosystolique externe ou interne a également été proposé comme traitement symptomatique de la bradycardie, sans grande efficacité [2,6,8,51,61]. Cependant, le choc cardiogénique du PRIS est réfractaire aux traitements habituellement proposés et conduit inéluctablement au décès du patient. En 2004, la mise en place d'une assistance circulatoire (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation [ECMO]) a été proposée au cours du choc cardiogénique du PRIS [73]. Celle-ci a permis non seulement le maintien d'un débit cardiaque adéquat, mais aussi l'arrêt des catécholamines. La récupération de la fonction cardiaque a été totale au bout de 60 heures et l'évolution ultérieure favorable [73]. L'assistance circulatoire lorsqu'elle est débutée précocement permet une récupération myocardique totale, mais peut être à l'origine de nombreuses complications, notamment neurologiques, hémorragiques, emboliques et infectieuses [74]. Les bénéfices attendus ainsi que les risques liés à son utilisation doivent être pris en compte avant son institution, tout particulièrement en cas de lésions cérébrales.

7.2. Place de l'hémofiltration dans le traitement du PRIS

L'initiation d'une hémofiltration continue est cruciale dans le traitement du PRIS. Pour obtenir un réel bénéfice sur la survie des patients, l'hémofiltration continue doit être débutée précocement [5,6,22,26,34,36,51,75,76]. Elle permet l'élimination du propofol, des métabolites toxiques et de l'acide lactique [34]. Certains proposent d'utiliser l'hémofiltration continue branchée directement sur le circuit d'ECMO, associant ainsi un support circulatoire et l'élimination des déchets [73]. En revanche, instaurée tardivement l'hémofiltration est peu efficace. Seul Withington et al. [8] ont rapporté l'efficacité d'une dialyse débutée au stade de défaillance multiviscérale chez un enfant de cinq mois.

8. Prévention du PRIS

Le PRIS est une pathologie rare pour laquelle il existe probablement une susceptibilité génétique [34]. La recherche d'anomalies mitochondriales, incluant la recherche d'un déficit en carnitine chez les patients ayant survécu à un PRIS, semble utile afin d'identifier des profils de patients à risques de PRIS [34,77]. Le déficit acquis en carnitine est un modèle clinique de PRIS. Dans ce cas, un apport d'acides gras associé à des apports insuffisants en hydrates de carbone, dans le cadre d'une nutrition parentérale, peut reproduire une symptomatologie mimant un PRIS [78]. La récupération totale peut être obtenue après hémofiltration [78]. Chez les patients de réanimation, le déficit en carnitine est

d'origine variée. Il peut s'agir d'une altération de la biosynthèse (cirrhose hépatique, insuffisance rénale), d'une malabsorption, d'une augmentation de l'excrétion urinaire par atteinte tubulaire, ou encore d'une origine iatrogène par utilisation de valproate de sodium [79]. Un traitement par la L-carnitine pourrait antagoniser les manifestations cliniques du PRIS, mais cela reste à confirmer [78]. En réanimation, la prévention du PRIS repose sur une évaluation précise des apports en hydrates de carbone pour éviter un apport insuffisant ainsi que la recherche des facteurs de risque d'altération du métabolisme des acides gras. La prévention du PRIS repose également sur le respect des recommandations de la FDA [52], avec une durée d'administration du propofol qui ne devrait pas excéder 48 heures et une posologie ne devant pas dépasser 4 mg/kg/h associés à des apports en hydrates de carbone suffisants. Une conférence de consensus émanant de la Société française d'anesthésie et de réanimation et de la Société de réanimation de langue française contre-indique formellement l'utilisation du propofol en sédation continue chez l'enfant [80]. De même, la sédation continue par du propofol devrait être contre-indiquée chez les sujets à hauts risques, comme les patients atteints d'anomalies mitochondriales ou ceux présentant un déficit acquis en carnitine [38,53,77,78].

9. Conclusion

Le PRIS est une entité parfaitement bien définie depuis 1998 [3]. Le diagnostic reste cependant un diagnostic d'élimination. L'administration de propofol en réanimation ne devrait pas dépasser 4 mg/kg/h pendant plus de 48 heures. La sédation continue par propofol est contre-indiquée chez l'enfant [80]. De plus, l'existence de facteurs prédisposant au PRIS comme des pathologies cérébrales ou respiratoires sévères, l'utilisation de catécholamines ou de glucocorticoïdes exogènes, un apport en hydrates de carbone insuffisant ou une anomalie génétique au niveau mitochondrial imposent une surveillance accrue pour dépister les premiers signes d'un PRIS et doivent parfois faire envisager le remplacement du propofol par un autre hypnotique pour la sédation continue. De plus en plus de cas rapportent la possibilité de PRIS, chez l'adulte comme chez l'enfant lors de l'utilisation de fortes posologies de propofol sur une courte période ; dans ce contexte, un PRIS doit être évoqué face à une acidose lactique inexpliquée. Les recherches futures devront préciser le mécanisme physiopathologique du PRIS. Devant la possibilité d'une prédisposition génétique, la recherche d'anomalies mitochondriales doit être proposée aux survivants au PRIS, voire à la famille.

Conflit d'intérêt

Nous n'avons aucun conflit d'intérêt à déclarer concernant le propofol.

Références

- [1] 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.
- [2] Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992;305:613–6.
- [3] Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:491–9.
- [4] Strickland RA, Murray MJ. Fatal metabolic acidosis in a pediatric patient receiving an infusion of propofol in the intensive care unit: is there a relationship? *Crit Care Med* 1995;23:405–9.
- [5] Cray SH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit Care Med* 1998;26:2087–92.
- [6] Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome (lettre). *Lancet* 2001;357:606–7.

- [7] Ozlü O, Ozkara HA, Eris S, Ocal T. Propofol anaesthesia and metabolic acidosis in children. *Paediatr Anaesth* 2003;13:53–7.
- [8] Withington DE, Decell MK, Al Ayed T. A case of propofol toxicity: further evidence for a causal mechanism. *Paediatr Anaesth* 2004;14:505–8.
- [9] Koch M, De Backer D, Vincent JL. Lactic acidosis: an early marker of propofol infusion syndrome? *Intensive Care Med* 2004;30:522.
- [10] Kill C, Leonhardt A, Wulf H. Lactic acidosis after short-term infusion of propofol for anaesthesia in a child with osteogenesis imperfecta. *Paediatr Anaesth* 2003;13:823–6.
- [11] 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.
- [12] Laquay N, Pouard P, Silicani MA, Vaccaroni L, Orliaguet G. Early stages of propofol infusion syndrome in paediatric cardiac surgery: two cases in adolescent girls. *Br J Anaesth* 2008;101:880–1.
- [13] Marinella MA. Lactic acidosis associated with propofol. *Chest* 1996;109:292.
- [14] Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology* 1998;50:301–3.
- [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] Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000;28:3071–4.
- [17] Kelly DF. Propofol-infusion syndrome. *J Neurosurg* 2001;95:925–6.
- [18] 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.
- [19] Badr AE, Mychaskiw G, Eichhorn JH. Metabolic acidosis associated with a new formulation of propofol. *Anesthesiology* 2001;94:536–8.
- [20] Friedman JA, Manno E, Fulgham JR. Propofol. *J Neurosurg* 2002;96:1161–2.
- [21] Ernest D, French C. Propofol infusion syndrome – report of an adult fatality. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:316–9.
- [22] 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.
- [23] Burow BK, Johnson ME, Packer DL. Metabolic acidosis associated with propofol in the absence of other causative factors. *Anesthesiology* 2004;101:239–41.
- [24] Salengros JC, Velghe-Lenelle CE, Bollens R, Engelman E, Barvais L. Lactic acidosis during propofol-remifentanyl anaesthesia in an adult. *Anesthesiology* 2004;101:241–3.
- [25] Liolios A, Guérit JM, Scholtes JL, Raftopoulos C, Hantson P. Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anaesthesia in an adult. *Anesth Analg* 2005;100:1804–6.
- [26] Machata AM, Gonano C, Birsan T, Zimpfer M, Spiss CK. Rare but dangerous adverse effects of propofol and thiopental in intensive care. *J Trauma* 2005;58:643–5.
- [27] 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.
- [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] 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.
- [31] Merz TM, Regli B, Rothen HU, Felleiter P. Propofol infusion syndrome – a fatal case at a low infusion rate. *Anesth Analg* 2006;103:1050.
- [32] Eriksen J, Povey HM. A case of suspected non-neurosurgical adult fatal propofol infusion syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:117–9.
- [33] Zarovnavna EL, Jobst BC, Harris BT. Propofol-associated fatal myocardial failure and rhabdomyolysis in an adult with status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48:1002–6.
- [34] 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.
- [35] Bordes J, Meaudre E, Asencio Y, Montcriol A, Kaiser E. Hyperlactatémie précoce lors d'une anesthésie au propofol pour neurochirurgie. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:261–4.
- [36] Zaccheo MM, Bucher DH. Propofol infusion syndrome: a rare complication with potentially fatal results. *Crit Care Nurse* 2008;28:18–26.
- [37] Haase R, Sauer H, Eichler G. Lactic acidosis following short-term propofol infusion may be an early warning of propofol infusion syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:122–3.
- [38] Nouette-Gaulain K, Quinart A, Letellier T, Sztark F. La mitochondrie : rôles et implications en anesthésie-réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:319–33.
- [39] Branca D, Roberti MS, Lorenzin P, Vincenti E, Scutari G. Influence of the anesthetic 2,6-diisopropylphenol on the oxidative phosphorylation of isolated rat liver mitochondria. *Biochem Pharmacol* 1991;42:87–90.
- [40] Stevanato R, Momo F, Marian M, Rigobello MP, Bindoli A, Bragadin M, et al. Combined effect of propofol and GSNO on oxidative phosphorylation of isolated rat liver mitochondria. *Nitric Oxide* 2001;5:158–65.
- [41] Rigoulet M, Devin A, Avéret N, Vandais B, Guérin B. Mechanisms of inhibition and uncoupling of respiration in isolated rat liver mitochondria by the general anesthetic 2,6-diisopropylphenol. *Eur J Biochem* 1996;241:280–5.
- [42] 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.
- [43] Cudic M, Ducrocq C. Transformations of 2,6-diisopropylphenol by NO-derived nitrogen oxides, particularly peroxynitrite. *Nitric Oxide* 2000;4:147–56.
- [44] Kohnen SL, Mouithys-Mickalad AA, Deby-Dupont GP, Deby CM, Hans P, Lamy ML, et al. Investigation of the reaction of peroxynitrite with propofol at acid pH: predominant production of oxidized, nitrated, and halogenated derivatives. *Nitric Oxide* 2003;8:170–81.
- [45] Momo F, Fabris S, Wisniewska A, Fiore C, Bindoli A, Scutari G, et al. Correlation between fluidising effects on phospholipid membranes and mitochondrial respiration of propofol and p-nitrosophenol homologues. *Biophys Chem* 2003;103:213–22.
- [46] Tsuchiya H. Structure-specific membrane-fluidizing effect of propofol. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:292–9.
- [47] Stevanato R, Momo F, Marian M, Rigobello MP, Bindoli A, Bragadin M, et al. Effects of nitrosopropofol on mitochondrial energy-converting system. *Biochem Pharmacol* 2002;64:1133–8.
- [48] Mehta N, DeMunter C, Habibi P, Nadel S, Britto J. Short-term propofol infusions in children. *Lancet* 1999;354:866–7.
- [49] Wolf AR, Potter F. Propofol infusion in children: when does an anesthetic tool become an intensive care liability? *Paediatr Anaesth* 2004;14:435–8.
- [50] 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.
- [51] Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690–701.
- [52] 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.
- [53] Steiner LA, Studer W, Baumgartner ER, Frei FJ. Perioperative management of a child with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Paediatr Anaesth* 2002;12:187–91.
- [54] Farag E, Deboer G, Cohen BH, Niezgoda J. Metabolic acidosis due to propofol infusion. *Anesthesiology* 2005;102:697–8.
- [55] Deutschman CS, Harris AP, Fleisher LA. Changes in heart rate variability under propofol anaesthesia: a possible explanation for propofol-induced bradycardia. *Anesth Analg* 1994;79:373–7.
- [56] Tramer MR, Moore RA, McQuay HJ. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth* 1997;78:642–51.
- [57] Vermooy K, Delhaas T, Cremer OL, Di Diego JM, Oliva A, Timmermans C, et al. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm* 2006;3:131–7.
- [58] Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391–6.
- [59] Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Towbin JA, Nademanee K. Brugada syndrome: 1992–2002: a historical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1665–71.
- [60] 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.
- [61] Holzki J, Aring C, Gillor A. Death after re-exposure to propofol in a 3-year-old child: a case report. *Paediatr Anaesth* 2004;14:265–70.
- [62] 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.
- [63] Takizawa D, Nishikawa K, Sato E, Hiraoka H, Yamamoto K, Saito S, et al. A dopamine infusion decreases propofol concentration during epidural blockade under general anaesthesia. *Can J Anaesth* 2005;52:463–6.
- [64] Zhou W, Fontenot HJ, Wang SN, Kennedy RH. Propofol-induced alterations in myocardial beta-adrenoceptor binding and responsiveness. *Anesth Analg* 1999;89:604–8.
- [65] Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:291–306.
- [66] Samuels MA, Southern JF. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. A 26-year-old woman with cardiomyopathy, multiple strokes, and an adrenal mass. *N Engl J Med* 1988;318:970–81.
- [67] Cebelin MS, Hirsch CS. Human stress cardiomyopathy. Myocardial lesions in victims of homicidal assaults without internal injuries. *Hum Pathol* 1980;11:123–32.
- [68] 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;36:2281–7.
- [69] Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:726.
- [70] Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des* 2004;10:3639–49.
- [71] Canivet JL, Gustad K, Leclercq P, Damas P, Lamy M. Massive ketonuria during sedation with propofol in a 12-year-old girl with severe head trauma. *Acta Anaesthesiol Belg* 1994;45:19–22.
- [72] Knibbe CA, Naber H, Aarts LP, Kuks PF, Danhof M. Long-term sedation with propofol 60 mg ml⁻¹ vs propofol 10 mg ml⁻¹ in critically ill, mechanically ventilated patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:302–7.

- [73] Culp KE, Augoustides JG, Ochroch AE, Milas BL. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth Analg* 2004;99:221–6.
- [74] Pouard P, Laquay N. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) en pédiatrie. In: Robert R, Honoré P, Bastien O, editors. *Les circulations extracorporelles en réanimation*. Paris: Édition Elsevier; 2006. p. 505–29.
- [75] Abrahams JM, Reiter GT, Acker MA, Sinson GP. Propofol. *J Neurosurg* 2002;96:1160–1.
- [76] Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:404–10.
- [77] Weinberg GL, Baughman V. Carnitine deficiency, mitochondrial metabolism, and abnormal response to anesthetics (Letter). *Anesthesiology* 2006;104:1343.
- [78] Uezono S, Hotta Y, Takakuwa Y, Ozaki M. Acquired carnitine deficiency: a clinical model for propofol infusion syndrome? *Anesthesiology* 2005;103:909.
- [79] Evangelidou A, Vlassopoulos D. Carnitine metabolism and deficit-when supplementation is necessary? *Curr Pharm Biotechnol* 2003;4:211–9.
- [80] Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, et al. Sédatation-analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:541–51.