

Propofol

Xavier Viviand : Praticien hospitalier
Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Nord, chemin des Bourrellys, 13915 Marseille cedex 20 France

► Résumé

Le propofol est le plus récent agent hypnotique intraveineux proposé à la communauté anesthésique. Sa structure chimique est originale et il ne possède qu'un effet hypnotique. Il est caractérisé par un délai d'endormissement rapide et une courte durée d'action. Ses effets indésirables sont une hypotension artérielle et une douleur à l'injection lors de l'induction anesthésique. Une administration en perfusion continue permet de minimiser les effets secondaires hémodynamique et ventilatoires. Il est à la base du renouveau de l'anesthésie totale intraveineuse et est particulièrement adapté au cadre ambulatoire du fait de la qualité du réveil obtenu et de ses effets antiémétiques. Ses propriétés pharmacocinétiques et ses effets favorables sur l'hémodynamique cérébrale sont intéressants dans le cadre de la neuroanesthésie et de la sédation en réanimation. Des indications controversées demeurent : l'enfant de moins de 3 ans, la femme enceinte, l'utilisation préhospitalière et le patient à l'estomac plein, la sédation en réanimation de l'enfant de moins de 15 ans. Des considérations pharmacoéconomiques limitent son utilisation en routine comme agent d'entretien et sa place comme successeur du thiopental comme étalon-or pour l'induction de l'anesthésie. Il marquera une date dans l'histoire de l'anesthésie car il est le premier agent à bénéficier officiellement d'une nouvelle technique d'administration : l'anesthésie à objectif de concentration (AIVOC).

Plan

[Masquer le plan](#)

Introduction

Historique

Propriétés physicochimiques

Propriétés pharmacocinétiques (+)

Effets pharmacodynamiques (+)

Utilisation pratique (+)

Terrains particuliers (+)

Utilisation en réanimation

Conclusion

Références



[Haut de page - Plan de l'article](#)

► Introduction

Le propofol (Diprivan[®], Zeneca Pharma) est le dernier agent hypnotique intraveineux (IV) mis à la disposition de la communauté anesthésique. Il a été l'un des facteurs du renouveau de l'anesthésie totale intraveineuse (TIVA ou *total intravenous anaesthesia* des Anglo-Saxons). Il demeure un produit innovant puisqu'il est le premier agent IV à bénéficier d'un nouveau mode d'administration : l'AIVOC ou anesthésie IV à objectif de concentration (TCI : *target controlled infusion*). Cet agent possède une bibliographie extrêmement abondante et a fait l'objet en 1994 d'une synthèse remarquable en français ^[27]. Le but de cette mise au point est d'apporter de façon synthétique les données considérées comme acquises et de présenter les nouveautés des dernières années.

[Haut de page - Plan de l'article](#)

► Historique

Le propofol est le résultat de recherches menées au début des années 1970 sur les dérivés alkyls du groupe phénol qui avait démontré une activité hypnotique chez l'animal. Il s'en est suivi la

découverte du 2,6 di-isopropylphénol. La première publication rapportant son utilisation comme agent d'induction chez l'homme date de 1977 [72]. Cependant très rapidement, des réactions anaphylactoïdes dues au solvant (Crémophor EL) ont été décrites. Il a donc été nécessaire de reconditionner la molécule dans une émulsion lipidique (1983). La commercialisation en France date de 1987.

Haut de page - Plan de l'article

► Propriétés physicochimiques

Le propofol est le 2,6-di-isopropylphénol (IC 35868) (**fig 1**). Son poids moléculaire est de 178. Le propofol pur se présente sous la forme d'un liquide clair ou discrètement jaune paille, très peu soluble dans l'eau (coefficient octanol/eau de 15 pour un pH = 7,4) et avec un pKa dans l'eau de 11. Son solvant est une émulsion lipidique à base d'huile de soja, de phosphatides d'oeuf et de glycérol (Intralipide® à 10 %). Il est alors isotonique et possède un pH neutre. La formulation actuelle possède une concentration de 1 % (10 mg/mL) mais une concentration de 2 % est en cours de développement. Le propofol doit être stocké entre 2°C et 25°C.

La solution ne contient ni conservateur, ni agent antimicrobien. Plusieurs formes de conditionnement existent : ampoule de 20 mL, flacons de 50 et 100 mL et seringues préremplies. Ces seringues préremplies, d'une capacité de 50 mL, possèdent un code de reconnaissance automatique et sont destinées à l'appareil de perfusion Diprifusor® dans le cadre d'une administration par AIVOC.

Haut de page - Plan de l'article

► Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du propofol a fait l'objet de très nombreuses études prenant en compte divers facteurs de variation : la dose, le type d'administration (bolus, perfusion continue, perfusion à objectif de concentration), le terrain et le type de chirurgie. De plus, les dernières années ont vu l'émergence de nouveaux concepts mieux à même d'expliquer le comportement clinique du propofol administré en perfusion continue.

► Administration en bolus

Après une injection IV en bolus, les concentrations sanguines de propofol diminuent rapidement à la suite à la fois de phénomènes de distribution et d'élimination. La distribution se fait vers les compartiments périphériques superficiels (muscles) et surtout profonds (graisse) du fait de la liposolubilité de la molécule. La pharmacocinétique du propofol obéit à un modèle tricompartimental [47]. Le propofol est très fortement lié aux protéines humaines (97-98 %), en particulier à l'albumine, et aux érythrocytes. Son métabolisme est rapide par glucuro- et sulfoconjugaison hépatiques [135]. Les produits de dégradation sont solubles dans l'eau et excrétés par le rein (plus de 88 % de la dose injectée). Moins de 1 % de la dose est éliminé inchangé dans l'urine et 2 % dans les selles. Le volume du compartiment central (V1) est de l'ordre de 15 à 20 L et le volume de distribution à l'état d'équilibre (VdSS) est compris entre 150 et 700 L. La clairance métabolique du propofol est très élevée de l'ordre de 25 à 35 mL·kg⁻¹·min⁻¹. Elle est supérieure au débit sanguin hépatique, ce qui traduit l'existence d'autres sites de biotransformation comme l'ont démontré les études pharmacocinétiques réalisées lors de la phase anhépatique des transplantations du foie [54]. Il existe une fixation pulmonaire transitoire qui ne semble pas avoir de conséquence clinique notable. Pour d'évidentes raisons éthiques, il n'est pas possible de mesurer directement les concentrations cérébrales de propofol. C'est la raison pour laquelle plusieurs auteurs ont utilisé les modifications électroencéphalographiques induites par le propofol comme reflet de l'évolution des concentrations cérébrales. Grâce à cette technique, il est possible d'ajouter au modèle pharmacocinétique traditionnel un nouveau compartiment théorique appelé biophase. Ce sont les concentrations atteintes à ce niveau qui règlent l'intensité de l'effet clinique. La relation entre la concentration au niveau de la biophase et l'effet observé obéit de façon classique à une forme

sigmoïdienne.

Il existe un délai pour obtenir un équilibre entre les concentrations sanguines et les concentrations cérébrales. Ce délai est appelé hystérèse et est résumé par le paramètre pharmacocinétique $T_{1/2ke0}$ (2,9 min). Ainsi, après une injection en bolus, le pic d'effet cérébral s'observe entre la 2^e et la 3^e minute (**fig 2 A**).

► Perfusion continue

La pharmacocinétique du propofol administré en perfusion continue et aux doses habituellement utilisées est linéaire : le plateau de concentration mesuré (*steady-state*) est proportionnel au débit de perfusion. La concentration mesurée après 2 heures de perfusion continue est d'environ 85 % de la valeur d'équilibre. Du fait des phénomènes d'hystérèse précédemment décrits, le temps nécessaire pour observer un équilibre entre les concentrations sanguine et cérébrale, lors d'une administration par AIVOC, est compris entre 10 et 15 minutes (**fig 2 B**).

► Notion de demi-vie contextuelle

À l'arrêt de la perfusion, la courbe de décroissance des concentrations sanguines est caractérisée par deux périodes successives. En premier lieu, on observe une diminution très prononcée et rapide des taux sanguins. Cette décroissance est secondaire au transfert du propofol du sang vers les compartiments périphériques.

C'est durant cette phase que se produit en 5 à 10 minutes le réveil immédiat (ouverture des yeux à la commande). Puis la courbe de décroissance s'infléchit fortement. La diminution des concentrations est alors due au métabolisme de la molécule et au retour très lent du propofol du compartiment profond vers le sang (**fig 2 B**). Ceci explique que la demi-vie d'élimination terminale du propofol soit longue (de l'ordre de 3,5 heures). La discordance entre la rapidité du réveil clinique et la durée de la $T_{1/2\beta}$ a conduit Hugues et al à proposer un nouveau paramètre plus pertinent pour prévoir les délais de réveil immédiat quelle que soit la durée de l'administration de l'agent IV^[65]. Ils ont appelé ce paramètre la demi-vie contextuelle (*context-sensitive half-time*) (**fig 3**). Il est égal au délai nécessaire pour obtenir une diminution de concentration de 50 % à l'arrêt d'une perfusion de durée déterminée. En cas de perfusion de courte durée, la demi-vie contextuelle du propofol est de l'ordre de 5 à 10 minutes. Si la durée d'administration augmente, la demi-vie contextuelle en fait de même sans toutefois atteindre la valeur de la $T_{1/2\beta}$ (**fig 3**). Le propofol est l'hypnotique dont la demi-vie contextuelle est la plus courte.

► Facteurs de variation de la pharmacocinétique

Sexe

Chez la femme, le volume de distribution est diminué et la clairance augmentée lorsqu'on exprime les paramètres en fonction du poids. L'implication clinique de ces modifications semble faible mais pourrait expliquer un réveil plus rapide par rapport à l'homme^[52].

Âge

L'âge est le principal facteur de variation de la pharmacocinétique du propofol^[73]. La diminution du volume du compartiment central V_1 et de la clairance (- 20 %) expliquent que pour une dose identique, la concentration mesurée est plus importante chez le vieillard que chez le sujet jeune. La diminution de la protidémie entraîne également une augmentation de la concentration de propofol libre. Enfin, du fait d'une diminution du débit cardiaque, les phénomènes de distribution sont perturbés. En revanche, les paramètres pharmacodynamiques ne semblent pas différents de ceux de l'adulte jeune^[33].

Obésité

Il existe une corrélation positive entre le poids, la clairance métabolique et le VdSS en cas d'obésité majeure [133]. Le volume initial de distribution et la demi-vie d'élimination terminale demeurent inchangés. Ces modifications pharmacocinétiques expliquent que la dose d'induction soit similaire à celle d'un patient de poids normal mais que les doses d'entretien doivent être augmentées.

Insuffisance rénale et hépatique

La pharmacocinétique du propofol chez les patients cirrhotiques [132] et insuffisants rénaux est peu différente de celle de l'adulte sain. En revanche, chez l'alcoolique chronique, les doses d'induction sont plus élevées (2,7 mg·kg⁻¹) [38].

Interactions pharmacocinétiques avec d'autres agents de l'anesthésie

En cas d'administration d'alfentanil, la cinétique du propofol ne semble pas modifiée mais on observe une diminution de la clairance du morphinique et par suite une augmentation des taux sanguins d'alfentanil [48]. Le propofol ne modifie pas la pharmacocinétique du fentanyl [29, 49]. L'halothane et l'isoflurane sont responsables d'une augmentation des concentrations de propofol et d'une diminution de sa clairance [56]. Il ne semble pas exister d'interaction pharmacocinétique entre le propofol et le midazolam [141].

Haut de page - Plan de l'article

► Effets pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques décrits dans ce paragraphe sont avant tout ceux observés chez le sujet sain. Les effets et les conséquences cliniques en cas de pathologie sous-jacente seront abordés dans le paragraphe concernant l'utilisation clinique du propofol.

► Effets sur le système nerveux central

Effets hypnotiques et sur les fonctions cérébrales supérieures

Le propofol est de façon prédominante, sinon exclusive, un agent hypnotique. Il interagit au niveau du site GABA (gamma aminobutyrique), mais à un niveau distinct de celui des benzodiazépines [24]. Après l'injection d'un bolus de 2,5 mg·kg⁻¹ en 20 secondes, la perte de conscience est rapide (délai bras-cerveau d'environ 30 secondes) et dure en moyenne 5 à 10 minutes [50]. Il est deux fois plus puissant que le thiopental (de 1 : 1,3 à 1 : 2,89 en fonction du critère de jugement choisi) [78, 96]. Il entraîne une amnésie marquée [148, 158] qui est cependant inférieure à celle produite par les benzodiazépines pour un même degré de sédation [108]. Ces différents effets sont reliés à la propofolémie [79]. En revanche, le risque de mémorisation implicite persiste au cours d'une sédation sous propofol [25]. L'existence d'un effet analgésique est controversée chez le sujet conscient. Certains auteurs démontrent cette propriété sur des modèles paracliniques (potentiels évoqués) [5] ou cliniques (douleur de type central et non neuropathique) [18]. Pour d'autres, le propofol posséderait au contraire un effet hyperalgésiant similaire à celui décrit avec le thiopental [37]. La réalité pourrait être plus complexe avec une évolution biphasique en fonction de la concentration sanguine de propofol et du type de la douleur ou du mécanisme en cause [53]. Quel que soit l'effet final, l'intérêt clinique semble négligeable [157].

Effets sur l'hémodynamique cérébrale

Bien que l'effet direct sur la vascularisation cérébrale in vitro semble être une vasodilatation, le propofol possède une action vasoconstrictive in vivo comme en témoigne l'augmentation des résistances vasculaires mesurées (+ 50 %) et la diminution de 26 à 51 % du débit sanguin cérébral (DSC) ^[106, 147]. La consommation en oxygène cérébrale (CMRO₂) diminue de 36 % mais le couplage DSC-CMRO₂ est conservé. Il s'ensuit une diminution de la pression intracrânienne (PIC) de l'ordre de 30 %. L'autorégulation cérébrale et la réactivité au CO₂ sont maintenues chez le sujet sain ^[138]. Le niveau de pression de perfusion cérébrale (PPC) dépend de la valeur de la pression artérielle moyenne (PAM). L'effet protecteur cérébral, autre que celui entraîné par la diminution de la CMRO₂, est en revanche controversé. Par rapport à une anesthésie associant halothane et protoxyde d'azote, il n'y a pas de modification des manifestations neuropathologiques sur un modèle expérimental d'ischémie globale. Dans les modèles d'ischémie focale, les résultats sont contradictoires : meilleur pronostic par rapport à une anesthésie associant fentanyl et protoxyde d'azote ^[74], absence de différence en cas d'utilisation d'halothane ^[111].

Effets électrophysiologiques

Les effets sur l'électroencéphalogramme (EEG) et les potentiels évoqués sont fonction de la propofolémie. Pour une posologie responsable d'une sédation clinique avec conservation de la conscience, le rythme normal alpha se transforme en un rythme rapide bêta ^[131]. Lors de la perte de conscience, des ondes lentes et amples (rythme delta) apparaissent, entrecoupées de périodes de silence électrique (*burst suppression*). Au maximum est observé un tracé isoélectrique. L'évolution inverse se produit lors de la décroissance des concentrations de propofol. Ces modifications EEG permettent de créer divers indices (fréquence médiane ou fréquence seuil 95 %, indice bispectral ou BIS) corrélés à la " profondeur de l'anesthésie " sous propofol ^[62]. Les altérations des potentiels évoqués auditifs de latence moyenne sont marquées par une augmentation de la latence des ondes et une diminution de leurs amplitudes. Ces altérations sont également corrélées à la profondeur de l'anesthésie et au risque de mémorisation peropératoire ^[129]. En revanche, le propofol administré en perfusion continue modifie peu les potentiels évoqués somesthésiques et permet un monitoring fiable de la fonction médullaire lors de la chirurgie du rachis ^[15].

Effets convulsivants

Plusieurs études animales mettent en évidence des propriétés anticonvulsivantes du propofol. Les modèles expérimentaux sont multiples : administration de substances convulsivantes ^[59, 82], convulsions provoquées par un choc électrique et potentialisées par l'injection de lidocaïne ^[58]. Cependant, plusieurs manifestations cliniques " épileptiques " ont été rapportées dans la littérature sous forme de cas cliniques, souvent chez des patients épileptiques connus, sans documentation EEG indiscutable et avec des délais après l'administration de propofol pouvant aller jusqu'à 5 jours. L'imputabilité est donc douteuse. Inversement, le propofol a été utilisé avec succès dans le traitement d'états de mal épileptiques et pour l'anesthésie des sismothérapies.

En revanche, des mouvements anormaux à type de myoclonies et d'hypertonie (pouvant aller jusqu'à un opisthotonos) sont fréquents, en particulier chez l'enfant et au cours d'une l'induction lente (en perfusion continue). Ces phénomènes sont plus rarement observés au moment du réveil. Les enregistrements EEG ne démontrent pas de substratum épileptique à ces manifestations ^[14]. Leur origine apparaît donc sous-corticale, voire médullaire, et mettrait en jeu divers mécanismes (altération de la transmission de la glycine et du GABA responsable d'une diminution de l'activité inhibitrice médullaire) ^[112].

► Effets cardiovasculaires

Description

Le retentissement cardiovasculaire du propofol est prononcé, associant classiquement hypotension artérielle et ralentissement de la fréquence cardiaque. Une dose d'induction de 2 à 2,5 mg·kg⁻¹ s'accompagne d'une diminution de 25 à 40 % de la pression artérielle (systolique, moyenne et diastolique). Cet effet est plus marqué que celui du thiopental. La chute du débit cardiaque (- 15 %) et du volume d'éjection systolique (-20 %) est plus modérée. Une diminution des résistances vasculaires systémiques (-15 à - 25 %) et de l'index de travail du ventricule gauche (-30 %) est observée.

Chez des sujets de moins de 65 ans ASA I-II et après une injection d'un bolus en 15 secondes, l'effet hémodynamique maximal est atteint pour une dose de 2 mg·kg⁻¹ [11]. L'adjonction d'un morphinique (fentanyl) aggrave la diminution de la pression artérielle systolique (environ -50 mmHg versus - 28 mmHg). Les facteurs de risque d'hypotension artérielle sont un âge supérieur à 65 ans, l'administration concomitante de morphiniques, la chirurgie abdominale et orthopédique, le sexe féminin, la prise de benzodiazépines et de bêtabloquants et les patients ASA III [64]. Chez ces patients ASA III-IV, souvent hypovolémiques, il a été rapporté des collapsus, voire des arrêts cardiaques lors de l'induction anesthésique [155]. Inversement, l'administration d'atropine et l'intubation trachéale diminuent le risque d'hypotension artérielle. L'évolution de cette hypotension est caractéristique avec une remontée vers les valeurs basales dans les 15 premières minutes d'anesthésie sous l'influence de la diminution des concentrations sanguines et la présence de stimuli anesthésiques (intubation) et chirurgicaux (incision cutanée). Lors de l'entretien de l'anesthésie, la pression artérielle a tendance à être inférieure avec le propofol en comparaison avec les autres agents et le niveau d'hypotension artérielle est corrélé à la concentration sanguine de propofol mesurée [152].

Mécanismes

Plusieurs mécanismes permettent d'expliquer les modifications hémodynamiques observées. En premier lieu, ces effets sont en partie la conséquence d'une adaptation de l'organisme à la diminution globale de la consommation en oxygène entraînée par l'état d'anesthésie générale. Cependant, des mécanismes plus spécifiques sont mis en jeu.

Le propofol possède un effet vasodilatateur artériel systémique et pulmonaire [120] et augmente la compliance et l'impédance aortiques [81]. Ces modifications sont dues à une sympatholyse rapide et intense et à un effet vasodilatateur direct. Cette sympatholyse aurait un effet plus prononcé au niveau du lit veineux que du lit artériel [117]. La diminution de la précharge expliquerait la mauvaise tolérance du propofol chez les patients ayant des troubles de la relaxation du ventricule gauche. Un effet vasodilatateur direct est également invoqué, essentiellement lors de l'utilisation de hautes concentrations de propofol, mais son mécanisme demeure débattu (prostaglandines, monoxyde d'azote, effet calcium-bloquant...). La composante sympathique de l'activité baroréflexe cardiaque est altérée [35]. La sensibilité du baroréflexe est corrélée aux concentrations sanguines de propofol, ce qui explique que l'atteinte soit maximale lors de l'induction anesthésique. L'activité baroréflexe est diminuée pour des posologies de 12 mg·kg⁻¹·h⁻¹ mais semble conservée pour des doses de 6 mg·kg⁻¹·h⁻¹. Le point de référence est décalé vers la gauche expliquant que la mise en jeu du baroréflexe n'apparaisse que pour des niveaux d'hypotension importants. La composante vagale est épargnée et son intégrité se traduit par l'apparition d'une bradycardie au cours d'un épisode d'hypertension artérielle.

L'effet inotrope négatif du propofol est un sujet très débattu. Les résultats des multiples études expérimentales sont discordants en fonction de l'espèce animale et du modèle utilisé. Par rapport au thiopental et à des concentrations compatibles avec une utilisation clinique, le propofol n'entraîne pas d'effet inotrope négatif notable aussi bien chez l'animal [91, 114] que chez l'homme [46]. L'existence d'une cardiomyopathie hypertrophique n'est pas un facteur de risque [115]. En revanche, une ischémie myocardique pourrait démasquer un effet inotrope négatif [91, 114]. Sur le plan coronaire, il existe une diminution de la consommation d'oxygène du myocarde (MVO₂) et du débit sanguin coronaire avec conservation du rapport apport-demande et une absence de production de lactate. Un effet vasodilatateur coronaire est observé in vitro. Le propofol présenterait un intérêt en cas d'ischémie-reperfusion myocardique en piégeant les radicaux libres

peroxydes coronariens ^[75]. Cette propriété est liée à la structure phénol du propofol. Le propofol ne semble pas avoir d'effet notable sur l'électrophysiologie cardiaque, tant au niveau du noeud sinusal que de la conduction auriculoventriculaire ^[119, 134]. Il posséderait un effet protecteur vis-à-vis de l'effet arythmogène de l'adrénaline ^[68].

► Effets respiratoires

Le propofol a un effet dépresseur respiratoire plus prononcé que celui observé avec le thiopental. Après l'injection d'un bolus de 2,5 mg/kg chez le sujet sain, Blouin et al ont observé dans les 15 premières minutes une diminution du volume courant d'environ 60 % et une augmentation de la fréquence respiratoire d'environ 40 % ^[13]. Sur le plan de la mécanique ventilatoire, le propofol modifie principalement la composante abdominale ^[39]. Des apnées transitoires peuvent survenir. La fréquence et la durée de ces apnées dépendent de la dose administrée, de la vitesse d'injection et des associations médicamenteuses (en particulier du type de la prémédication et de l'adjonction de morphiniques). Pour des concentrations de propofol de l'ordre de 1 µg·mL⁻¹, correspondant à une sédation clinique, c'est-à-dire sans perte de conscience, les paramètres ventilatoires ne sont pas significativement altérés. L'adjonction d'un morphinique (alfentanil) potentialise l'hypoventilation alvéolaire, comme en témoigne l'augmentation du CO₂ expiré recueilli au niveau pharyngé ^[104]. Le propofol et le thiopental diminuent de façon similaire la pente de la réponse au CO₂. Cet effet est encore présent chez un patient réveillé puisque la normalisation de la réponse au CO₂ nécessite environ 20 minutes. La réponse ventilatoire à l'hypoxie est diminuée de façon similaire à ce qui est observé avec l'halothane ^[97]. En revanche, la vasoconstriction pulmonaire hypoxique est maintenue et cette propriété est importante dans le cadre de la chirurgie pulmonaire ^[146]. Le propofol a un effet favorable sur la bronchomotricité. Par rapport au thiopental et à l'étomidate, les résistances respiratoires et la compliance thoracoabdominale demeurent stables lors de l'induction anesthésique chez les sujets sains ^[22, 34]. Le même résultat peut être retrouvé chez des patients ayant une hyperréactivité bronchique ^[10]. Le propofol apparaît comme l'agent IV de choix pour l'induction du patient asthmatique ^[107]. Au niveau des voies aériennes supérieures, le propofol entraîne une meilleure relaxation et une diminution de la sensibilité de la sphère oropharyngée par report au thiopental ^[88]. Cependant, cet effet s'accompagne d'une diminution du diamètre antéropostérieur du pharynx au niveau du palais mou responsable d'une diminution du volume de la cavité oropharyngée et d'un risque d'apnée obstructive ^[87]. Ces effets peuvent être en partie inhibés par l'administration d'une PEP (pression expiratoire positive) nasale de 10 cm d'H₂O. Dans le cadre de la chirurgie des apnées du sommeil (uvulopalatopharyngoplastie), le propofol a été comparé à l'isoflurane ^[61]. Il a été noté pendant la phase de réveil précoce une meilleure ventilation et une saturation en oxygène plus élevée dans le groupe propofol. L'incidence des apnées postopératoires était identique dans les deux groupes.

► Autres effets

Effets sur la pression intraoculaire (PIO)

L'administration de propofol lors de l'induction anesthésique diminue d'environ 30 à 50 % la valeur de la PIO ^[41]. L'intubation trachéale s'accompagne d'une remontée de la PIO qui ne dépasse cependant pas les valeurs préopératoires.

Effets musculaires

Le propofol n'a aucun effet sur l'électromyogramme de surface ou provoqué. Il n'existe pas de potentialisation de l'effet musculaire des curares dépolarisants ou non dépolarisants. Le propofol est utilisable sans restriction chez les sujets sensibles à l'hyperthermie maligne ou porteurs d'une myopathie ^[2].

Effets allergiques

Des rashes cutanés sont rapportés chez 0,2 % des patients ^[89]. Quelques cas de réactions anaphylactiques vraies ont été prouvés par des tests paracliniques. C'est la molécule de propofol et non le solvant qui est en cause. Un risque d'allergie croisée avec les curares non dépolarisants a été décrit ^[77].

Effets digestifs, hépatiques et rénaux

Le propofol diminue le réflexe de déglutition mais la récupération est rapide ^[113]. Il ne ralentit pas le transit digestif et diminue de façon modeste les débits hépatiques et rénaux chez l'animal ^[122]. Chez l'homme, les tests hépatiques postopératoires ne sont pas modifiés ^[94, 118]. La fonction rénale n'est pas altérée. Au cours des perfusions de longue durée, une coloration verte des urines peut apparaître, provoquée par un des métabolites du propofol (dérivé quinol) ^[4]. Des colorations roses ou blanches ont également été rapportées ^[86, 98].

Effets endocriniens, métaboliques, sanguins et sur la reproduction

Le propofol n'entraîne pas d'inhibition de la fonction corticosurrénalienne. Il ne modifie pas les fonctions hématologiques ou de la coagulation malgré son solvant lipidique. Il possède des propriétés antioxydantes in vitro ^[93]. Les implications cliniques semblent peu importantes puisque les concentrations minimales nécessaires pour observer cet effet sont 10 fois supérieures à celles utilisées en clinique, et que de plus l'Intralipide® inhibe ces propriétés ^[55]. La littérature montre que le propofol a été utilisé avec succès pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie de plusieurs patients porteurs d'une porphyrie hépatique asymptomatique et l'on peut considérer que cet agent peut être utilisé chez tout patient porteur d'une porphyrie asymptomatique ^[12]. Il est cependant recommandé de doser les porphyrines et leurs précurseurs avant et après l'intervention. Enfin, le propofol n'est pas tératogène chez l'animal.

Haut de page - Plan de l'article

► Utilisation pratique

► Risques infectieux ^[7]

Plusieurs cas d'infections secondaires à l'administration de propofol contaminé ont été rapportés dans la littérature. Expérimentalement, l'émulsion lipidique favorise la prolifération bactérienne ou fongique. Il faut cependant observer un délai variant de 6 à 16 heures pour que la multiplication microbienne apparaisse.

Les cas rapportés sont très rares et parfois difficilement imputables au propofol seul. Néanmoins, il est indispensable d'appliquer des consignes d'asepsie draconiennes lors de la manipulation du Diprivan® : désinfection du col de l'ampoule avec de l'alcool à 70°, préparation extemporanée et utilisation dans les 6 heures. L'utilisation de seringues préremplies diminue le risque lié aux manipulations de propofol.

► Douleur à l'injection

La douleur entraînée par l'injection de propofol est très désagréablement ressentie par le patient. Son incidence varie entre 28 et 90 %. Cette douleur est due à la molécule de propofol et non au solvant et semble d'origine veineuse. La vitesse d'injection ne modifie ni sa fréquence, ni son intensité mais la durée pendant laquelle elle est ressentie. L'injection dans une veine de petit

risque. Cette irritation veineuse ne s'accompagne pas d'un risque particulier de thrombose.

L'administration de lidocaïne diminue l'incidence à 13 % [99]. Plusieurs techniques d'administration sont proposées. L'administration IV de lidocaïne peut précéder celle de propofol. La posologie est de $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ et cette modalité doit s'accompagner d'une occlusion d'aval de la veine pendant une vingtaine de secondes. Une solution plus simple et plus efficace est de mélanger la lidocaïne au propofol dans le rapport de 20 à 40 mg de lidocaïne pour 200 mg de propofol. Cette préparation doit être extemporanée et utilisée dans les 30 minutes suivantes. Enfin, une dernière solution est d'administrer un morphinique avant le propofol.

► Modes d'administration du propofol

Si le bolus et la perfusion continue sont les techniques d'administration les plus employées à l'heure actuelle, le propofol est le premier agent anesthésique qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour AIVOC grâce à un appareil de perfusion spécifique (Diprifusor®). En effet, les techniques traditionnelles ont plusieurs désavantages. L'injection par bolus répétés est responsable d'un profil de concentration très chaotique avec des conséquences hémodynamiques et respiratoires délétères. La perfusion continue ne permet pas de modifier de façon rapide et fiable les concentrations sanguines. Il est possible, en se fondant sur les paramètres pharmacocinétiques du propofol, d'estimer à tout instant les doses nécessaires pour maintenir une concentration théorique constante [150]. Le Diprifusor® est donc un dispositif équivalent à l'évaporateur des agents halogénés. Le **tableau I** résume les concentrations sanguines théoriques recommandées. La principale limite actuelle de l'AIVOC est l'existence d'une variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique interindividuelle. Le modèle pharmacocinétique actuellement incorporé dans le Diprifusor® est adapté à l'adulte jeune. Cependant, des modèles pharmacocinétiques dédiés à des patients particuliers (enfants, sujets âgés) seront incorporés dans le futur et amélioreront la performance de ces dispositifs.

► Induction anesthésique et effet de la prémédication

Doses et concentrations requises

Les doses d'induction sont chez le sujet de moins de 60 ans de l'ordre de 2 à $2,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Il a été proposé de prendre en compte la masse maigre ou le *body mass index* (BMI) [20, 78]. En pratique, une posologie standard fondée sur un poids théorique de 70 kg est adaptée aux patients dont le poids est compris entre 60 et 90 kg [130]. La dose d'induction adéquate chez le sujet de plus de 60 ans est $1,6$ à $1,7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ [32, 125]. Cette dose doit être encore réduite chez les grands vieillards (de l'ordre de $0,7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) [32]. L'existence d'une prémédication ou l'administration concomitante de morphiniques entraîne une diminution des posologies de propofol nécessaires à l'obtention de la perte de conscience. Cette potentialisation, également dénommée synergie, a été particulièrement étudiée par Vinik et al [149]. Ainsi, la dose nécessaire pour obtenir la perte de conscience chez 50 % des patients (DE 50 %) n'est que de $0,35 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de propofol si $0,07 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de midazolam ou $0,05 \text{ mg/kg}$ d'alfentanil ont été préalablement administrés. L'interaction est en revanche additive, donc moins intense, avec la kétamine [66] et le fentanyl [9]. Une dose de $0,21 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de kétamine diminue la posologie de propofol à une valeur de $0,63 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. L'administration de clonidine en prémédication s'accompagne également d'un effet d'épargne [110]. Des résultats similaires sont obtenus si l'on s'intéresse aux concentrations adéquates de propofol dans le cadre d'une administration par AIVOC [136]. En l'absence de prémédication, la concentration sanguine permettant d'obtenir la perte de conscience chez 50 % des patients dans un délai de 3 minutes est de $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [140]. Si l'on attend un délai de 10 à 15 minutes pour obtenir l'équilibre entre les concentrations sanguines et cérébrales, la concentration efficace chez 95 % des patients est alors de $4,34 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [152]. En cas de prémédication par benzodiazépines per os (témazépam 20-30 mg ou diazépam 10 mg), la concentration nécessaire pour obtenir une perte de conscience en moins de 3 minutes chez 90 % des patients est en moyenne de $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [21, 140]. Si 3 mg IV de midazolam sont administrés lors de l'induction, la concentration nécessaire est de $3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [145]. On obtient les mêmes résultats avec une injection d'alfentanil de $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [140].

Effets indésirables

Les effets indésirables lors de l'induction anesthésique (toux, hoquet, agitation, myoclonies) sont rares chez l'adulte et diminuent avec l'âge ^[125]. Le principal effet indésirable est la diminution de la pression artérielle. Plusieurs moyens permettent de limiter ce retentissement hémodynamique. La première méthode est de pratiquer une induction lente par perfusion continue de propofol à un débit de $50 \text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}$ chez les patients de plus de 60 ans ^[105]. Cette technique permet de plus la diminution de l'incidence des bradycardies et des apnées ^[137]. L'adjonction d'éphédrine au propofol permet de maintenir la pression artérielle chez des sujets ASA I sans qu'il soit noté de tachycardie réactionnelle ^[45]. La dose minimale doit être de 10 mg. L'expansion volémique préalable à l'induction anesthésique est également efficace. Dans le cadre d'une induction anesthésique associant propofol et succinylcholine, El-Beheiry et al ont comparé l'expansion volémique ($12 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ de Ringer-Lactate®) à l'administration d'éphédrine ($70 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) ^[36]. L'expansion volémique apparaît comme le meilleur moyen de prévenir l'hypotension artérielle. Il est observé une tachycardie (augmentation de 40 % de la fréquence cardiaque) dans le groupe éphédrine après l'intubation trachéale. L'adjonction de morphiniques pourrait modifier ces résultats. Enfin, l'association propofol-kétamine apparaît très intéressante pour maintenir la stabilité hémodynamique ^[66].

► Contrôle des voies aériennes supérieures et intubation trachéale

Intubation sous propofol seul

Le propofol est un agent adapté aux techniques d'intubation trachéale sans curare. Par rapport au thiopental, il est noté que la laryngoscopie est plus aisée et que les cordes vocales sont mieux visualisées ^[8, 63, 88]. L'utilisation de propofol seul ($3,7 \text{ mg/kg}$) permet une intubation trachéale par voie nasale chez 73 % des patients mais au prix d'une toux et de mouvements chez plus de 90 % des patients ^[23]. L'association de $2,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de propofol et de $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ d'alfentanil permet d'obtenir des conditions d'intubation satisfaisantes chez 73 % des patients ASA I-II ^[26]. L'adjonction de $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ IV de lidocaïne diminue la survenue d'un épisode de toux et augmente le taux de succès à 93 %. L'augmentation des doses d'alfentanil diminue l'incidence de la toux et des mouvements périphériques (60 % pour $30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ d'alfentanil, 16 % pour $60 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) ^[127]. L'administration d'une benzodiazépine lors de la prémédication ou de l'induction ($0,05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de midazolam) et la réalisation d'une anesthésie topique sont également des facteurs augmentant le taux de succès ^[17, 57, 121]. Cette technique demeure l'objet de débats. Pour certains auteurs ^[30, 127], elle se compare favorablement à l'utilisation de curares en termes de succès et de délai d'intubation chez des patients de chirurgie réglée. Pour d'autres, la fréquence de survenue des mouvements périphériques ou de la toux la rend peu recommandable ^[63]. Quoi qu'il en soit, cette technique ne remplace évidemment pas l'induction rapide avec de la succinylcholine dans le cadre de l'anesthésie en urgence chez le patient suspect d'estomac plein. Elle est également contre-indiquée chez le patient hypovolémique.

Retentissement hémodynamique de l'intubation trachéale

Les modifications hémodynamiques entraînées par l'intubation trachéale diffèrent de celles observées avec le thiopental. Dans la phase précédant l'intubation trachéale, la pression artérielle systolique est inférieure dans le groupe propofol ^[80]. En revanche, on observe moins de réactions hypertensives après la laryngoscopie et la mise en place de la prothèse trachéale. La fréquence cardiaque augmente légèrement dans un premier temps puis diminue à la fin de l'induction et augmente de nouveau après l'intubation trachéale. L'allongement de l'espace QT, facteur d'arythmie, est moins prononcé avec le propofol. La réponse sympathique est caractérisée par une augmentation des concentrations sanguines d'adrénaline et de noradrénaline dans les deux groupes avec cependant une augmentation plus limitée de l'adrénaline dans le groupe propofol.

En conclusion, le propofol assure de meilleures conditions d'intubation que le thiopental. Cependant, seule l'administration d'un morphinique permet d'éviter une augmentation de la

pression artérielle systolique après l'intubation et cet effet dépend de la dose administrée ^[11].

Masque laryngé

Le propofol permet une mise en place aisée du masque laryngé du fait de ses effets favorables au niveau de la sphère oropharyngée. Ceci se traduit par une incidence moindre de mouvements de tête, de laryngospasme et d'efforts expulsifs par rapport à l'injection de thiopental ^[124]. La dose moyenne nécessaire est de 2,5 à 3 mg·kg⁻¹. Elle est diminuée par l'administration d'alfentanil et/ou de midazolam ^[31].

► Entretien de l'anesthésie

De nombreux schémas posologiques ont été recommandés. Le plus utilisé est celui préconisé par Roberts et al : bolus de 1 mg·kg⁻¹ suivi par des perfusions séquentielles de 10 mg·kg⁻¹·h⁻¹ pendant 10 minutes, puis 8 mg·kg⁻¹·h⁻¹ pendant 10 autres minutes et enfin 6 mg·kg⁻¹·h⁻¹ jusqu'à la fin de l'intervention ^[116]. Ce schéma permet de maintenir une concentration sanguine de propofol comprise entre 3 et 4 µg·mL⁻¹. Les doses nécessaires doivent être diminuées chez le sujet âgé. Schüttler et al, en utilisant une méthode d'administration en boucle fermée, démontrent que la dose nécessaire est de 6,3 mg·kg⁻¹·h⁻¹ pendant la première heure de perfusion, de 4,1 mg·kg⁻¹·h⁻¹ pendant la deuxième heure, enfin de 3,8 mg·kg⁻¹·h⁻¹ jusqu'à la fin de l'intervention ^[128]. Chez le patient obèse, le schéma posologique d'entretien tiendra compte du poids réel et non du poids idéal ^[133]. Des travaux récents se sont intéressés aux concentrations sanguines de propofol et de morphinique adéquates lors de l'incision cutanée ^[136] et de l'entretien de l'anesthésie ^[153]. De façon comparable à la période d'induction, il existe une potentialisation importante entre le propofol et les morphiniques (**fig 4**). Plusieurs enseignements cliniques peuvent être tirés de ces travaux de pharmacodynamie. Premièrement, il est possible en utilisant des concentrations de propofol très élevées (de l'ordre de 30 µg·mL⁻¹, c'est-à-dire 5 à 10 fois supérieures à celles habituellement recommandées) d'obtenir une absence de réponse à un stimulus douloureux. En revanche, des concentrations élevées de morphinique, sans apport d'hypnotique (anesthésie analgésique), ne permettent pas d'obtenir un résultat positif chez 95 % des patients. L'adjonction d'un morphinique permet ainsi de diminuer de façon très importante les concentrations adéquates de propofol, ce qui traduit une potentialisation très marquée. Deuxièmement, l'apport de hautes doses de morphinique n'augmente pas de façon cliniquement significative cet effet d'épargne de propofol. Troisièmement, les simulations pharmacocinétiques sur ordinateur mettent en évidence que les combinaisons permettant le réveil le plus rapide sont celles situées au niveau du genou de la courbe (**fig 4**). Ce travail illustre l'importance d'une technique d'anesthésie balancée (ou mieux équilibrée) dont les composantes hypnotique et analgésique sont assurées par un agent spécifique, seul gage d'un réveil rapide et de la diminution des effets secondaires. Cet effet synergique peut être retrouvé avec les autres morphiniques disponibles et pour d'autres effets cliniques (intubation trachéale, entretien de l'anesthésie, fermeture cutanée). Ces résultats sont particulièrement importants à connaître dans le cadre de AIVOC.

► Anesthésie ambulatoire, réveil, nausées et vomissements

Réveil

Le réveil immédiat (ouverture des yeux) est obtenu généralement en moins de 10 minutes. Le réveil intermédiaire (aptitude au retour au domicile accompagné) est également rapide. En revanche, la récupération complète des tests psychomoteurs explorant les fonctions supérieures (aptitude à la rue, conduite automobile) nécessite plusieurs heures et est corrélée aux taux résiduels de propofol ^[103, 123]. Ce réveil est ressenti subjectivement par les patients comme plaisant et avec un esprit " clair ". Les effets subhypnotiques du propofol ont été particulièrement étudiés. Il a été décrit chez l'animal des effets appétitifs ^[102]. Cependant, la démonstration objective d'un effet psychologique aux doses subanesthésiques de propofol est plus controversée chez l'homme : effet positif ^[100, 158] ou neutre ^[156]. Un risque de toxicomanie existe chez des sujets prédisposés ^[40]. Comment le propofol se compare-t-il aux autres agents ? Le réveil immédiat est plus rapide en

utilisant une technique d'anesthésie totale IV avec du propofol par rapport aux autres techniques totales IV et à celles associant induction par agent IV et entretien par un halogéné tel que l'halothane, l'enflurane ou l'isoflurane. La durée du réveil intermédiaire et du séjour en salle de surveillance postinterventionnelle semble en faveur de l'anesthésie totale IV au propofol. Par rapport au desflurane, une méta-analyse récente met en évidence des temps de réveil précoce très discrètement plus longs dans le groupe propofol (+ 0,7 minute en moyenne) ^[28]. La durée du réveil intermédiaire et du séjour en salle de réveil est en faveur du propofol (- 17 minutes). Il n'existe pas de différence entre le propofol et le sévoflurane au niveau des délais tant du réveil précoce que de l'aptitude au retour au domicile ^[44].

Effets sur les nausées et les vomissements

L'effet bénéfique du propofol vis-à-vis des nausées et des vomissements postopératoires est avéré ^[144]. Cet effet est maximal lorsque le propofol est administré à la fois pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie et en cas de chirurgie à risque (chirurgie ophtalmologique telle que le strabisme, chirurgie gynécologique). Il est à noter que cet effet s'observe essentiellement durant les premières heures postopératoires et s'estompe progressivement. Le mécanisme d'action est encore mal connu.

Haut de page - Plan de l'article

► Terrains particuliers

► Femme enceinte et fécondation in vitro (FIV)

Dans le cadre de l'anesthésie pour césarienne et par rapport au thiopental, le score APGAR des nouveau-nés n'est pas altéré en cas d'injection unique de propofol lors de l'induction anesthésique ^[51]. Le propofol traverse la barrière placentaire mais les concentrations mesurées dans le sang du cordon sont faibles et ne semblent pas avoir de signification clinique (rapport F/M de 0,5 à 0,7). Le propofol n'a pas d'effet délétère sur la contractilité utérine et le volume des pertes sanguines. Les effets hémodynamiques obéissent à la règle générale et le moindre effet hypertensif postintubation peut être bénéfique chez ces patientes. Il a été décrit un risque de survenue de bradycardie lors de l'association propofol-succinylcholine chez l'animal gravide. Si le propofol est utilisé en agent d'entretien, les réveils maternels et les scores de comportement néonatal sont comparables à ceux obtenus avec l'isoflurane ^[1]. Le propofol est retrouvé au niveau du lait maternel mais à des taux négligeables. Rappelons que le propofol n'a pas d'AMM pour l'administration chez la femme enceinte. Il peut être utilisé pour l'anesthésie des ponctions d'ovocytes dans le cadre des FIV. Bien qu'il soit détectable dans le liquide folliculaire, aucun effet délétère sur le taux de fertilisation, de clivage et de grossesse n'est observé ^[16].

► Chirurgie cardiaque

Le retentissement hémodynamique de l'induction anesthésique est l'un des facteurs limitant l'utilisation du propofol en chirurgie cardiaque. Cependant, la diminution de la pression artérielle ne s'accompagne pas d'ischémie myocardique détectée par l'ECG chez les patients ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche conservée et bénéficiant d'un pontage aortocoronarien. La possibilité de diminuer les délais de réveil semble un avantage de plus en plus recherché (*fast-track recovery*) ^[95]. Le propofol a été comparé au midazolam dans le cadre de la chirurgie coronarienne ^[69]. Le morphinique utilisé était le sufentanil. Dans le groupe propofol-sufentanil, les deux agents étaient administrés par AIVOC et le propofol était également l'agent d'induction. Les épisodes hypotensifs étaient plus nombreux dans le groupe propofol-sufentanil et les hypertensions dans le groupe midazolam-sufentanil. La fréquence des épisodes ischémiques myocardiques détectés par le monitoring du segment ST était identique dans les deux groupes.

La mise en route de la circulation extracorporelle s'accompagne de modifications

pharmacocinétiques importantes. L'hémodilution entraîne une chute des concentrations de propofol. Cette phase est transitoire et l'on assiste dans un second temps à une remontée des taux de propofol du fait de l'hypothermie. La concentration sanguine adéquate varie entre 1 à 3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$.

Le propofol permet des réveils et des extubations plus précoces que les autres protocoles anesthésiques ^[95]. Son apport semble intéressant dans le cadre de la sédation de courte durée après chirurgie cardiaque ^[154]. Les doses nécessaires sont de l'ordre de 0,5 à 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$.

► Enfants

La pharmacocinétique du propofol chez l'enfant âgé de 3 à 11 ans est caractérisée par une augmentation du volume de distribution et de la clairance rapportés au poids ^[71]. Ces modifications sont encore plus marquées chez l'enfant de moins de 3 ans ^[92]. La demi-vie d'élimination terminale est similaire à celle de l'adulte. Ces particularités pharmacocinétiques nécessitent d'augmenter les posologies de 50 % pour l'induction (2,8 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) et de 50 à 100 % pour l'entretien (10,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$).

Le retentissement hémodynamique est comparable à celui de l'adulte avec cependant une plus grande incidence d'épisodes de bradycardie, en particulier chez l'enfant de moins de 3 ans. Le propofol administré en agent unique apparaît comme un agent peu adapté à l'intubation trachéale de l'enfant. La mise en place d'un masque laryngé sous propofol seul est en revanche possible. La dose nécessaire (DE 90 %) est de 5,4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ chez les enfants non prémédiqués et de 3,8 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ chez les enfants ayant reçu 0,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de midazolam par voie orale ^[85]. Par rapport à l'halothane et dans le cadre d'une ventilation spontanée, le propofol diminue le risque d'obstruction des voies aériennes ^[84]. Les résultats concernant le réveil sont superposables à ceux de l'adulte. Une extension de l'AMM pour l'utilisation chez l'enfant de moins de 3 ans est en cours d'instruction.

► Neurochirurgie

Du fait de ses effets favorables sur l'hémodynamique cérébrale, le propofol est particulièrement adapté à la neuroanesthésie. Todd et al ont comparé plusieurs techniques d'anesthésie pour la chirurgie de lésions sus-tentorielles (propofol-fentanyl, thiopental- N_2O -isoflurane, thiopental-fentanyl- N_2O -isoflurane). Il n'y a pas eu de différence de l'examen clinique postopératoire par rapport aux deux groupes ayant reçu des halogénés ^[142]. Cependant, par rapport à la technique halogénée, le groupe propofol avait une PIC peropératoire inférieure et un réveil plus rapide. Une utilisation particulière du propofol dans le cadre de la chirurgie anévrysmale cérébrale est proposée par Ravussin et al ^[109]. Elle est fondée sur l'idée d'utiliser l'effet protecteur cérébral de hautes doses de propofol pendant les phases de clampage artériel temporaire. Pour atteindre cet objectif, l'administration du propofol est guidée par une surveillance EEG continue dans le but d'obtenir des périodes de silence électrique (*burst-suppression*). Chez 21 patients bénéficiant de cette technique, aucune aggravation de l'état neurologique n'a été notée en postopératoire par rapport à l'état neurologique préopératoire. Cette indication demande des études complémentaires avant une plus large diffusion. L'AIVOC devrait en faciliter la mise en oeuvre.

Ainsi, l'intérêt principal du propofol est le réveil rapide permettant un examen neurologique précoce, " sur table ", pouvant conduire à des indications de réintervention précoce. Cet avantage nécessite que les effets délétères hémodynamiques du propofol soient strictement contrôlés en peropératoire afin de maintenir une pression de perfusion cérébrale adéquate.

► Anesthésie en dehors du bloc opératoire et sédation

Imagerie par résonance magnétique (IRM). Scanner. Radiothérapie

Lors de l'anesthésie ambulatoire de l'enfant pour IRM, le propofol permet un réveil et un retour au domicile plus rapide que les techniques fondées sur l'administration de barbituriques. Du fait des coûts de fonctionnement de l'IRM, cet avantage est économiquement justifié ^[70]. Les effets

indésirables tels que la survenue d'un niveau de sédation trop profond ou d'une dépression ventilatoire sont plus rares qu'avec l'hydrate de chloral ^[90]. Les doses recommandées varient de 4,5 à 6 mg·kg⁻¹·h⁻¹ ^[42]. Le propofol peut être utilisé pour la sédation de l'enfant lors de séances de radiothérapie ou de la réalisation de biopsies médullaires ^[126]. Dans ce cadre d'anesthésies rapprochées, il n'a pas été mis en évidence de phénomène d'accoutumance, ni de risque de toxicité hépatique.

Cardioversion et cardiologie interventionnelle

Le retentissement hémodynamique est comparable à celui du thiopental mais est supérieur à celui de l'étomidate. Cependant, l'induction par perfusion lente permet de minimiser ces effets hémodynamiques ^[67]. En injection unique, le délai de réveil est similaire à celui obtenu avec le méthohexital mais est plus court qu'avec le midazolam. L'utilisation du propofol ne diminue pas le taux de succès du choc électrique externe.

Le propofol peut être utilisé pour l'anesthésie des patients devant bénéficier d'une exploration électrophysiologique ^[76, 134].

Endoscopies digestives

Le propofol assure de meilleures conditions d'examen et un réveil plus rapide que le midazolam ^[19]. L'adjonction d'un morphinique n'est pas indispensable, ce qui permet de maintenir plus aisément une ventilation spontanée adéquate. L'administration en AIVOC permet de minimiser les effets hémodynamiques et ventilatoires chez ces patients souvent âgés et à l'état général précaire ^[151]. Le réflexe de déglutition est altéré mais sa récupération est rapide (21 minutes), permettant une reprise précoce de l'alimentation ^[113].

Sismothérapie

Le propofol diminue les convulsions provoquées par la sismothérapie par rapport au thiopental et au méthohexital ^[43]. Cependant, le taux de succès de la sismothérapie (défini par la survenue d'une crise électrique détectée par le monitoring EEG) est équivalent à celui obtenu par les autres protocoles anesthésiques. Le propofol permet un meilleur contrôle de la réaction hypertensive neurovégétative engendrée par cette thérapeutique ^[6].

Sédation de complément des anesthésies locorégionales

Le propofol peut être utilisé en administration par bolus lors de la réalisation du bloc nerveux (par exemple en chirurgie ophtalmologique) mais aussi comme agent de complément en entretien.

Le niveau de sédation, plus facilement modulable qu'avec le midazolam, permet un meilleur maintien du contact verbal avec le patient. L'AIVOC devrait être un apport appréciable pour moduler plus finement le niveau de sédation souhaité.

Certains auteurs ont également proposé une autoadministration du propofol par le patient ^[101]. Les patients semblent très satisfaits mais des études complémentaires sont nécessaires pour préciser la place de cette modalité d'administration.

► Estomac plein. Utilisation préhospitalière

Les études sur les effets du propofol sur le sphincter inférieur de l'oesophage (SIO) sont peu nombreuses et expérimentales. L'association propofol-succinylcholine a des effets comparables à l'association thiopental-succinylcholine sur la pression de barrière du SIO dans un modèle expérimental d'estomac plein ^[143]. Si ces données étaient confirmées chez l'homme et du fait de l'existence d'autres propriétés favorables (rapidité d'action, relâchement oropharyngé, effet antiémétique), le propofol deviendrait l'agent de choix pour l'induction du patient à l'estomac plein. Il est cependant nécessaire de noter que le laboratoire Zeneca Pharma ne cautionne pas cette indication à l'heure actuelle.

L'utilisation du propofol dans le cadre de la pratique préhospitalière est également l'objet de débats. L'administration chez des patients hypovolémiques ou en état de choc peut être responsable d'accidents allant jusqu'à l'arrêt cardiaque ^[155]. De plus, la mention légale d'utilisation indique que cet agent ne peut être administré que par un anesthésiste, ce qui n'est pas la règle en pratique quotidienne dans ces situations.

Haut de page - Plan de l'article

► Utilisation en réanimation

La pharmacocinétique du propofol est très altérée chez les patients de réanimation. Elle est caractérisée par une augmentation majeure de la demi-vie d'élimination terminale (qui est de l'ordre de 30 heures) et du VdSS ^[3]. Cependant, étant donné que les concentrations sanguines adéquates (de l'ordre de $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) et les posologies nécessaires ($2 \text{ à } 3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) sont modérées, les délais de réveil sont rapides et plus courts que ceux observés avec le midazolam. La tolérance hémodynamique est satisfaisante mais doit faire éviter toute administration en bolus et corriger préalablement une hypovolémie. Le propofol est un des adjuvants du traitement des poussées d'hypertension intracrânienne chez le neurotraumatisé. Ses effets cérébraux ne sont favorables qu'à la condition d'un maintien strict de la pression artérielle systémique moyenne.

Le volume d'Intralipide® perfusé et le coût sont les principales limites à son emploi comme agent de sédation. Pour des durées supérieures à 3 jours et à une dose moyenne de $2,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, une augmentation des triglycérides sanguins, source potentielle d'un retard de réveil, est constatée. Pour des sédations de moins de 3 jours et à des doses inférieures à $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, il ne semble pas exister d'effet délétère sur le bilan lipidique. L'utilisation chez l'enfant de moins de 15 ans est contre-indiquée car des effets indésirables graves et des décès ont été rapportés sans que l'imputabilité soit indiscutable ^[139]. Cependant, associé à un morphinique à des posologies inférieures à $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ et pour des sédations de courte durée (durée moyenne de 35 heures) dans un contexte postopératoire et non septique, Martin et al n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable chez neuf enfants dont l'âge moyen était de 19 mois ^[83]. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer son utilisation plus large ^[60].

Haut de page - Plan de l'article

► Conclusion

Le propofol est à la base du renouveau clinique des techniques d'anesthésie totale intraveineuse. II a permis également le développement de nouveaux concepts pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. II est le successeur tout désigné du thiopental en tant qu'agent d'induction IV de référence. La rapidité et la qualité du réveil obtenus associées à un effet antiémétique en font un agent particulièrement adapté à la pratique ambulatoire et à l'anesthésie des patients âgés. La reproductibilité de la relation dose-effet et la possibilité de maintenir une ventilation spontanée adéquate sont particulièrement intéressantes pour les gestes pratiqués " en dehors du bloc opératoire " et la sédation de complément de l'anesthésie locorégionale. Ses effets hémodynamiques peuvent être facilement prévenus ou corrigés s'il n'est pas administré à des patients hypovolémiques ou ayant une fonction cardiovasculaire précaire. Son coût est le principal frein à une utilisation plus large, en particulier dans le cadre de la sédation en réanimation.

Dix ans après sa commercialisation, le propofol demeure innovant puisqu'il est le premier agent anesthésique à disposer officiellement d'une nouvelle technique d'administration d'avenir : l'AIVOC.

Références

- [1] Abboud TK, Zhu J, Richardson M, Peres DA, Silva E, Donovan M Intravenous propofol and thiamylaliso-flurane for caesarean section, comparative maternal and neonatal effects. *Anaesthesiol Scand* 1995 ; 39 : 205-209
- [2] Adnet P Utilisation du Diprivan dans les myopathies et l'hyperthermie maligne. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994 ; 13 : 490-493
- [3] Albanese J, Martin C, Lacarelle B, Saux P, Durand A, Gouin F Pharmacokinetics of long-term propofol infusion used for sedation in ICU patients. *Anesthesiology* 1990 ; 73 : 214-217
- [4] Ananthanarayan C, Fisher JA Why was the urine green ? [lettre] *Can J Anaesth* 1995 ; 42 : 87-88
- [5] Anker-Moller E, Spangsberg N, Arendt-Nielsen L, Schultz P, Kristensen MS, Bjerring P Subhypnotic doses of thiopentone and propofol cause analgesia to experimentally induced acute pain. *Anaesth* 1991 ; 66 : 185-188
- [6] Avramov MN, Husain MM, White PF The comparative effects of methohexital, propofol, and etomidate for electroconvulsive therapy. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 596-602
- [7] Bach A, Motsch J Infectious risks associated with the use of propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996 ; 40 : 1189-1196
- [8] Barker P, Langton JA, Wilson IG, Smith G Movements of the vocal cords on induction of anaesthesia with thiopentone or propofol. *Br J Anaesth* 1992 ; 69 : 23-25
- [9] Ben-Shlomo I, Finger J, Bar-Av E, Perl AZ, Etchin A, Tverskoy M Propofol and fentanyl act additively for induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1993 ; 48 : 111-113
- [10] Bilbault P, Boisson-Bertrand D, Duvivier C, Peslin R, Laxenaire MC Influence de l'association propofol-alfentanil sur les résistances bronchiques du sujet asthmatique. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991 ; 10 : 264-268
- [11] Billard V, Moulla F, Bourgain JL, Megnigbeto A, Stanski DR Hemodynamic response to induction of anaesthesia and intubation. Propofol/fentanyl interaction *Anesthesiology* 1994 ; 81 : 1384-1393
- [12] Blanloeil Y Porphyries hépatiques aiguës et Diprivan®. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994 ; 13 : 485-488
- [13] Blouin RT, Conard PF, Gross JB Time course of ventilatory depression following induction doses of propofol and thiopental. *Anesthesiology* 1991 ; 75 : 940-944
- [14] Borgeat A, Dessibourg C, Popovic V, Meier D, Blanchard M, Schwander D Propofol and spontaneous eye movements : an EEG study. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 24-27
- [15] Borrissov B, Langeron O, Lille F, Gomola A, Saillant G, Riou B Effets de l'association propofol-sufentanil sur les potentiels évoqués somesthésiques au cours de la chirurgie du rachis. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995 ; 14 : 326-330
- [16] Botta G, D'Angelo A, D'Ari G, Merlino G, Chapman M, Grudzinskas G Epidural anesthesia in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet* 1995 ; 12 : 187-190
- [17] Bülow K, Nielsen TG, Lund J The effect of topical lignocaine on intubating conditions after propofol-alfentanil induction. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996 ; 40 : 752-756
- [18] Canavero S, Bonicalzi V, Pagni CA, Castellano G, Merante R, Gentile S, et al. Propofol analgesia for central pain : preliminary clinical observations. *J Neurol* 1995 ; 242 : 561-567
- [19] Carlsson U, Grattidge P Sedation for upper gastrointestinal endoscopy : a comparative study of propofol and midazolam. *Endoscopy* 1995 ; 27 : 240-243
- [20] Chassard D, Berrada K, Bryssine B, Guiraud M, Bouletreau P Influence of body compartment on propofol induction dose in female patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996 ; 40 : 889-891 [crossref]
- [21] Chaudhri S, White M, Kenny GN Induction of anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system. *Anaesthesia* 1992 ; 47 : 551-553 [crossref]
- [22] Cigarini I, Bonnet F, Lorino AM, Harf A, Desmots JM Comparison of the effects of fentanyl

- respiratory mechanics under propofol or thiopental anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1990 ; 34 : 253-256 [crossref]
- [23] Coghlan SF, McDonald PF, Csepregi G Use of alfentanil with propofol for nasotracheal intubation without neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1993 ; 70 : 89-91
- [24] Collins GG Effects of the anaesthetic 2, 6-diisopropylphenol on synaptic transmission in the olfactory cortex slice. *Br J Pharmacol* 1988 ; 95 : 939-949
- [25] Cork RC, Heaton JF, Campbell CE, Kihlstrom JF Is there implicit memory after propofol sedation? *Anaesth* 1996 ; 76 : 492-498
- [26] Davidson JA, Gillespie JA Tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol, alfentanil and i. v. lignocaine *Br J Anaesth* 1993 ; 70 : 163-166
- [27] Desmonts JM, Conseiller C Du bon usage de Diprivan® (Propofol) en anesthésie. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994 ; 13 : 441-446

► Références

- [28] Dexter F, Tinker JH Comparisons between desflurane and isoflurane or propofol on time to follow commands and time to discharge. A metaanalysis *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 77-82
- [29] Dixon J, Roberts FL, Tackley RM, Lewis GT, Connell H, Prys-Roberts C Study of the possible interaction between fentanyl and propofol using a computer-controlled infusion of propofol. *Anaesth* 1990 ; 64 : 142-147
- [30] Dominici L, Gondret R, Dubos S, Crevot O, Deligne P Intubation en chirurgie ORL : propofol et suxaméthonium. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990 ; 9 : 110-114 [crossref]
- [31] Driver IK, Wiltshire S, Mills P, Lillywhite N, Howard-Griffin R Midazolam co-induction and laryngeal mask insertion. *Anaesthesia* 1996 ; 51 : 782-784 [crossref]
- [32] Dundee JW, Robinson FP, McCollum JS, Patterson CC Sensitivity to propofol in the elderly. *Anaesthesia* 1986 ; 41 : 482-485 [crossref]
- [33] Dyck JB, Shafer SL Effects of age on propofol pharmacokinetics. *Semin Anesth* 1992 ; 11(suppl 1) : 4-14
- [34] Eames WO, Rooke GA, Wu RS, Bishop MJ Comparison of the effects of etomidate, propofol and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 1311 [crossref]
- [35] Ebert TJ, Muzi M Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesth Analg* 1994 ; 78 : 361-366
- [36] El-Beheiry H, Kim J, Milne B, Seegobin R Prophylaxis against the systemic hypotension induced by propofol during rapid-sequence intubation. *Can J Anaesth* 1995 ; 42 : 875-878 [crossref]
- [37] Ewen A, Archer DP, Samanani N, Roth SH Hyperalgesia during sedation : effects of barbiturate and propofol in the rat. *Can J Anaesth* 1995 ; 42 : 532-540 [crossref]
- [38] Fassoulaki A, Farinotti R, Servin F, Desmonts JM Chronic alcoholism increases the induction dose of propofol in humans. *Anesth Analg* 1993 ; 77 : 553-556
- [39] Fierobe L, Cantineau JP, Pandelet G, Desmonts JM Effets respiratoires du propofol mesurés par spirométrie indirecte. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991 ; 10 : 10-15 [crossref]
- [40] Follette JW, Farley WJ Anesthesiologist addicted to propofol. *Anesthesiology* 1992 ; 77 : 818 [crossref]
- [41] Francon D, Pellissier D, Viviani X, Paulo F, Francois G Effets d'une dose additionnelle de propofol sur la pression intraoculaire chez les sujets de plus de 60 ans. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991 ; 10 : 263 [crossref]
- [42] Frankville DD, Spear RM, Dyck JB The dose of propofol required to prevent children from moving during magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 953-958
- [43] Fredman B, D'Etienne J, Smith I, Husain MM, White PF Anesthesia for electroconvulsive therapy : effects of propofol and methohexital on seizure activity and recoverys. *Anesth Analg* 1994 ; 79 : 79-84
- [44] Fredman B, Nathanson MH, Smith I, Wang J, Klein K, White PF Sevoflurane for outpatient anesthesia

- a comparison with propofol. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 823-828 [crossref]
- [45] Gamlin F, Vucevic M, Winslow L, Berridge J The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine. *Anaesthesia* 1996 ; 51 : 488-491 [crossref]
- [46] Gelissen HP, Epema AH, Henning RH, Krijnen HJ, Hennis PJ, Den Hertog A Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human skeletal muscle. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 397-403 [crossref]
- [47] Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987 ; 66 : 1256-1263
- [48] Gepts E, Jonckheer K, Maes V, Sonck W, Camu F Disposition kinetics of propofol during altered anaesthesia. *Anaesthesia* 1988 ; 43(suppl) : 8-13 [crossref]
- [49] Gill SS, Wright EM, Reilly CS Pharmacokinetic interaction of propofol and fentanyl : single bolus injection study. *Br J Anaesth* 1990 ; 65 : 760-765
- [50] Gillies GW, Lees NW The effects of speed of injection on induction with propofol. A comparison with etomidate. *Anaesthesia* 1989 ; 44 : 386-388 [crossref]
- [51] Gin T, Gregory MA, Oh TE The haemodynamic effects of propofol and thiopentone for induction of caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 1990 ; 18 : 175-179
- [52] Glass PS, Sebel PS, Rosow C, Payne F, Embree P, Sigl J Do women wake up faster than men? *Anesthesiology* 1996 ; 85 : A343
- [53] Goto T, Marota JJ, Crosby G Pentobarbitone, but not propofol, produces pre-emptive analgesia in a rat formalin model. *Br J Anaesth* 1994 ; 72 : 662-667
- [54] Gray PA, Park GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Shuker B, Simons PJ Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation. *Xenobiotica* 1992 ; 22 : 114 [crossref]
- [55] Green TR, Bennett SR, Nelson VM Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994 ; 129 : 163-169 [crossref]
- [56] Grundmann U, Ziehmer M, Kreienmeyer J, Larsen R, Altmayer P Propofol and volatile anaesthetics. *Br J Anaesth* 1994 ; 72(suppl 1) : A170
- [57] Guidon-Attali C, Mouillac F, Quilichini D, Paut O, Francois G Propofol as the main anaesthetic agent for dental surgeries. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990 ; 34 : 397-399 [crossref]
- [58] Hartung J, Ying H, Weinberger J, Cottrell JE Propofol prevents or elevates the threshold for lidocaine induced seizures in rats. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994 ; 6 : 254-259
- [59] Hasan Z, Khatib S, Abu-Laban A Effects of propofol and thiopentone on picrotoxin convulsion threshold in the rabbits. *Can J Physiol Pharmacol* 1995 ; 73 : 714-717
- [60] Hatch DJ Propofol in paediatric intensive care. *Br J Anaesth* 1997 ; 79 : 274-275
- [61] Hendolin H, Kansanen M, Koski E, Nuutinen J Propofol-nitrous oxide versus thiopentone-isoflurane-nitrous oxide anaesthesia for uvulopalatopharyngoplasty in patients with sleep apnea. *Anaesthesiol Scand* 1994 ; 38 : 694-698 [crossref]
- [62] Hoffman WE, Zsigmond E, Albrecht RF The bispectral index during induction of anaesthesia with midazolam and propofol. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996 ; 8 : 15-20 [crossref]
- [63] Hovorka J, Honkavaara P, Korttila K Tracheal intubation after induction of anaesthesia with thiopentone or propofol without muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991 ; 35 : 328 [crossref]
- [64] Hug CC, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, et al. Hemodynamic effects of propofol : data from over 25,000 patients. *Anesth Analg* 1993 ; 77(suppl) : S21-S29
- [65] Hugues MA, Glass PS, Jacobs JR Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 334-341
- [66] Hui TW, Short TG, Hong W, Suen T, Gin T, Plummer J Additive interactions between propofol and ketamine when used for anaesthesia induction in female patients. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 641-646
- [67] Hullander RM, Leivers D, Wingler K A comparison of propofol and etomidate for cardioversion. *Anesth Analg* 1993 ; 77 : 690-694
- [68] Ismail EF, Kim SJ, Salem MR, Crystal GJ Direct effects of propofol on myocardial contractility in intact dogs. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 823-828 [crossref]

- canine hearts. *Anesthesiology* 1992 ; 77 : 964-972 [crossref]
- [69] Jain U, Body SC, Bellows W, Woman R, Mangano CM, Mathew J , et al. Multicenter study of controlled infusion of propofol-sufentanil or sufentanil-midazolam for coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 522-535 [crossref]
- [70] Kain ZN, Gaal DJ, Kain TS, Jaeger DD, Rimar SA first-pass cost analysis of propofol v barbiturates for children undergoing magnetic resonance imaging. *Anesth Analg* 1994 ; 79 : 1106
- [71] Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY , et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994 ; 80 : 122
- [72] Kay B, Rolly G ICI 35868 A new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 1977 ; 28 :
- [73] Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS Pharmacokinetics of propofol (Diprivan®) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988 ; 60 : 146-150
- [74] Kochs E, Hoffman WE, Werner C, Thomas C, Albrecht RF, Schulte AM , et al. The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 245-252
- [75] Kokita N, Hara A Propofol attenuates hydrogen peroxide-induced mechanical and metabolic derangements in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 117-127 [crossref]
- [76] Lavoie J, Walsh EP, Burrows FA, Laussen P, Lulu JA, Hansen DD Effects of propofol or isoflurane anesthesia on cardiac conduction in children undergoing radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachydysrhythmias. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 884-887 [crossref]
- [77] Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, Gueant JL Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan®). *Anesthesiology* 1992 ; 77 : 275-280
- [78] Leslie K, Crankshaw DP Potency of propofol for loss of consciousness after a single dose. *Anaesth* 1990 ; 64 : 734-736
- [79] Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 1269-1274 [crossref]
- [80] Lindgren L, Yli-Hankala A, Randell T, Kirvela M, Scheinin M, Neuvonen PJ Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation : comparison between propofol and thiopentone. *Br J Anaesth* 1993 ; 70 : 306-310
- [81] Lowe D, Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC Propofol alters left ventricular afterload as evaluated by aortic input impedance in dogs. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 368-376 [crossref]
- [82] Lawson S, Gent JP, Goodchild CS Convulsive thresholds in mice during the recovery phase of anaesthesia induced by propofol, thiopentone, methohexitone and etomidate. *Br J Pharmacol* 1991 ; 102 : 879-882
- [83] Martin PH, Murthy BV, Petros AJ Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusion of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care. *Br J Anaesth* 1997 ; 79 : 279
- [84] Martin TM, Nicolson SC, Bargas MS Propofol anesthesia reduces emesis and airway obstruction in pediatric outpatients. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 144-148
- [85] Martlew RA, Meakin G, Wadsworth R, Sharples A, Baker RD Dose of propofol for laryngeal mask airway insertion in children : effect of premedication with midazolam. *Br J Anaesth* 1996 ; 76 : 309
- [86] Masuda A, Hirota K, Satone T, Ito Y Pink urine during propofol anesthesia [letter]. *Anesth Analg* 1996 ; 83 : 666-667 [crossref]
- [87] Mathru M, Esch O, Lang J, Herbert ME, Chalijub G, Goodacre B , et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway.Effects of propofol anesthesia and nasal continuous positive airway pressure in humans *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 273-279 [crossref]
- [88] McKeating K, Bali IM, Dundee JW The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anaesthesia* 1988 ; 43 : 638-640 [crossref]
- [89] McLeskey CH, Walawander CA, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA , et al. Ad

- events in a multicenter phase IV study of propofol : evaluation by anesthesiologists and postanesthesia care unit nurses. *Anesth Analg* 1993 ; 77 : S3-S9
- [90] Merola C, Albarracin C, Lebowitz P, Bienkowski RS, Barst SM An audit of adverse events in children sedated with chloral hydrate or propofol during imaging studies. *Paediatr Anaesth* 1995 ; 5 : 378 [crossref]
- [91] Mouren S, Baron JF, Albo C, Szekely B, Arthaud M, Viars P Effects of propofol and thiopentone on coronary blood flow and myocardial performance in an isolated rat heart. *Anesthesiology* 1994 ; 80 : 634-641
- [92] Murat I, Billard V, Vernois J, Zaouter M, Marsol P, Souron R , et al. Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1-3 years with minor burns. Comparison of three data analysis approaches *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 526-532 [crossref]
- [93] Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG The antioxidant potential of propofol (1,1,1-triisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992 ; 68 : 613-618
- [94] Murray JM, Phillips AS, Fee JP Comparison of the effects of isoflurane and propofol on hepatic glutathione-S-transferase concentrations during and after prolonged anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994 ; 72 : 599-601
- [95] Myles PS, Buckland MR, Weeks AM, Bujor MA, McRae R, Langley M , et al. Hemodynamic effects of propofol on myocardial ischemia and timing of tracheal extubation with propofol-based anesthesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 12-19 [crossref]
- [96] Naguib M, Sari-Kouzel A, Seraj M, El-Gammal M, Gomma M Induction dose-responses studies with propofol and thiopentone. *Br J Anaesth* 1992 ; 68 : 308-310
- [97] Nagyova B, Dorrington KL, Gill EW, Robbins PA Comparison of the effects of sub-hypnotic concentrations of propofol and halothane on the acute ventilatory response to hypoxia. *Br J Anaesth* 1995 ; 75 : 713-718
- [98] Nates J, Avidan A, Gozal Y, Gertel M Appearance of white urine during propofol anesthesia. [letter]. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 210 [crossref]
- [99] Nathanson MH, Gajraj NM, Russell JA Prevention of pain on injection of propofol : a comparison with lidocaine with alfentanil. *Anesth Analg* 1996 ; 82 : 469-471 [crossref]
- [100] Oxorn D, Orser B, Ferris LE, Harrington E Propofol and thiopental anesthesia : a comparison of the incidence of dreams and perioperative mood alterations. *Anesth Analg* 1994 ; 79 : 553-557
- [101] Pac-Soo CK, Lockwood G, Carr C, Whitwam JG Patient-controlled sedation for cataract surgery with propofol and peribulbar block. *Br J Anaesth* 1996 ; 77 : 370-374
- [102] Pain L, Oberling P, Sandner G, Di Scala G Effect of propofol on affective state as assessed by a Pavlovian conditioning paradigm in rats. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 121-128 [crossref]
- [103] Paut O, Guidon-Attali C, Viviand X, Lacarelle B, Bouffier C, Francois G Pharmacodynamic properties of propofol during recovery from anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992 ; 36 : 62-66 [crossref]
- [104] Pavlin DJ, Coda B, Shen DD, Tschanz J, Nguyen Q, Schaffer R , et al. Effects of combining propofol and alfentanil on ventilation, analgesia, sedation, and emesis in human volunteers. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 23-37 [crossref]
- [105] Peacock JE, Lewis RP, Reilly CS, Nimmo WS Effect of different rates of infusion of propofol on the induction of anaesthesia in elderly patients. *Br J Anaesth* 1990 ; 65 : 346-352
- [106] Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Menegalli D, Souron R Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with head injury. *Anesthesiology* 1990 ; 73 : 404-409
- [107] Pizov R, Brown RH, Weiss YS, Baranov D, Hennes H, Baker S , et al. Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma. A randomized, double-blind trial *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 1111-1116 [crossref]
- [108] Polster MR, Gray PA, O'Sullivan G, McCarthy RA, Park GR Comparison of the sedative and analgesic effects of midazolam and propofol. *Br J Anaesth* 1993 ; 70 : 612-616
- [109] Ravussin P, De Tribolet N, Giannotti SL Total intravenous anesthesia with propofol for neurolept analgesia in suppression of cerebral aneurysm surgery - preliminary report of 100 patients. *Neurosurgery* 1993 ; 32 : 236-240

- [110] Richards MJ, Skues MA, Jarvis AP, Prys-Roberts C Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil : dose requirements for propofol and the effect of premedication with clonidine. *Anaesth* 1990 ; 65 : 157-163
- [111] Ridenour TR, Warner DS, Todd MM, Gionet TX Comparative effects of propofol and halothane on outcome from temporary middle cerebral artery occlusion in the rat. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 812
- [112] Ries CR, Scoates PJ, Puil E Opisthotonos following propofol : a nonepileptic perspective and treatment strategy. *Can J Anaesth* 1994 ; 41 : 414-419 [crossref]
- [113] Rimaniol JM, D'Honneur G, Duvaldestin P Recovery of the swallowing reflex after propofol anaesthesia. *Anesth Analg* 1994 ; 79 : 856-859
- [114] Riou B, Besse S, Lecarpentier Y, Viars P In vitro effects of propofol on the isolated rat myocardium. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 609-616
- [115] Riou B, Lejay M, Lecarpentier Y, Viars P Myocardial effects of propofol in hamsters with hypertensive cardiomyopathy. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 566-573 [crossref]
- [116] Roberts FL, Dixon J, Lewis GT, Tackley RM, Prys-Roberts C Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme *Anaesthesia* 1988 ; 43(suppl) : 14-17 [crossref]
- [117] Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, Colinco MD, Muzi M Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 64-72 [crossref]
- [118] Robinson FP Propofol ('Diprivan') by intermittent bolus with nitrous oxide in oxygen for body surface operations. *Postgrad Med J* 1985 ; 61(suppl 3) : 116-119
- [119] Romano R, Ciccaglioni A, Fattorini F, Quagliione R, Favaro R, Arcioni R, et al. Effects of propofol on the human heart electrical system : a transesophageal pacing electrophysiologic study. *Anaesthesiol Scand* 1994 ; 38 : 30-32 [crossref]
- [120] Rouby JJ, Andreev A, Leger P, Arthaud M, Landault C, Vicaut E, et al. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology* 1991 ; 75 : 32-42
- [121] Rousseau JM, Lemardeley P, Giraud D, Lemarie J, Ladagnous JF, Barriot P, et al. Intubation endotrachéale sous propofol avec ou sans vécuronium. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995 ; 14 : 264 [crossref]
- [122] Runciman WB, Mather LE, Selby DG Cardiovascular effects of propofol and of thiopentone anaesthesia in the sheep. *Br J Anaesth* 1990 ; 65 : 353-359
- [123] Sanou J, Ilboudo D, Goodall G, Bourdallé-Badie C, Erny P Évaluation des fonctions cognitives pendant l'anesthésie au propofol. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996 ; 15 : 1155-1161 [crossref]
- [124] Scanlon P, Carey M, Power M, Kirby F Patient response to laryngeal mask insertion after induction of anaesthesia with propofol or thiopentone. *Can J Anaesth* 1993 ; 40 : 816-818 [crossref]
- [125] Scheepstra GL, Booij LH, Rutten CL, Coenen LG Propofol for induction and maintenance of anaesthesia : comparison between younger and older patients. *Br J Anaesth* 1989 ; 62 : 54-60
- [126] Scheiber G, Ribeiro FC, Karpienski H, Strehl K Deep sedation with propofol in preschool children undergoing radiation therapy. *Paediatr Anaesth* 1996 ; 6 : 209-213 [crossref]
- [127] Scheller MS, Zornow MH, Saidman LJ Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: a new technique using propofol and varying doses of alfentanil. *Anesth Analg* 1992 ; 75 : 788-793
- [128] Schüttler J, Kloos S, Repcke H, Ihmsen H Age dependant dose requirements of propofol for intravenous anaesthesia as quantified by closed-loop EEG feed-back intubation strategies. *Anesthesiology* 1992 ; 77 : A338
- [129] Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Peter K, Poppel E Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994 ; 80 : 493-501
- [130] Sear JW, Glen JB Propofol administered by a manual infusion regimen. *Br J Anaesth* 1995 ; 74 : 367
- [131] Seifert HA, Blouin RT, Conard PF, Gross JB Sedative doses of propofol increase beta activity on the processed electroencephalogram. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 976-978
- [132] Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, Desmots JM Pharmacokinetics of propofol

- infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990 ; 65 : 177-183
- [133] Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM Propofol infusion for maintenance of anaesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 657-665
- [134] Sharpe MD, Dobkowski WB, Murkin JM, Klein G, Yee R Propofol has no direct effect on sinoatrial function or on normal atrioventricular and accessory pathway conduction in Wolff-Parkinson-White syndrome during alfentanil/midazolam anaesthesia. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 888-895
- [135] Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M Disposition in volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of propofol. *Xenobiotica* 1988 ; 18 : 429-440
- [136] Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR , et al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994 ; 81 : 828
- [137] Stokes DN, Hutton P Rate-dependent induction phenomena with propofol : implications for the relative potency of intravenous anaesthetics. *Anesth Analg* 1991 ; 72 : 578-583
- [138] Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anaesthesia. *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 76
- [139] 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 : 405-409
- [140] Struys M, Versichelen L, Rolly G Effect of premedication on 'Diprifusor' TCI. *European Journal of Anaesthesiology* 1995 ; 10(suppl) : 85-86
- [141] Teh J, Short TG, Wong J, Tan P Pharmacokinetic interactions between midazolam and propofol during infusion study. *Br J Anaesth* 1994 ; 72 : 62-65
- [142] Todd MM, Warner DS, Sokoll MD A prospective, comparative trial of three anaesthetics for elective supratentorial craniotomy. Propofol/fentanyl, isoflurane/nitrous oxide, and fentanyl/nitrous oxide *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 1005-1020
- [143] Tournadre JP, Chassard D, Berrada KR, Manganas D, Boulétreau P Anesthésie pour " estomac plein " : effets du thiopental et du propofol associés au suxaméthonium sur le sphincter inférieur de l'oesophage. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996 ; 15 : R091
- [144] Tramer M, Moore A, Mc Quay H Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting : a quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* 1997 ; 78 : 247-255
- [145] Tzabar Y, Brydon C, Gillies GW Induction of anaesthesia with midazolam and a target-controlled propofol infusion. *Anaesthesia* 1996 ; 51 : 536-538
- [146] Van Keer L, Van Aken H, Vandermeersch E, Vermaut G, Lerut T Propofol does not inhibit hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in humans. *J Clin Anesth* 1989 ; 1 : 284-288
- [147] Vandesteene A, Trempont V, Engelman E Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia* 1988 ; 43(suppl) : 42-43 [crossref]
- [148] Veselis RA, Reinsel RA, Wronski M, Marino P, Tong WP, Bedford RF EEG and memory effects of low-dose infusions of propofol. *Br J Anaesth* 1992 ; 69 : 246-254
- [149] Vinik HR, Bradley EL, Kissin I Triple anaesthetic combination : propofol-midazolam-alfentanil. *Anesth Analg* 1994 ; 78 : 354-358
- [150] Viviani X Modes d'administration du Diprivan®. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994 ; 13 : 524-527 [crossref]
- [151] Viviani X, Pugeaut D, Grimaud JC, Lichau J, Martin C Anesthésie pour coloscopie ambulatoire : comparaison d'une administration manuelle et d'une perfusion assistée par ordinateur. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994 ; 13 : R130
- [152] Vuyk J, Engbers FH, Lemmens HJ, Burm AG, Vletter AA, Gladines MP , et al. Pharmacodynamic interactions between propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology* 1992 ; 77 : 3-9
- [153] Vuyk J, Lim T, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG The pharmacodynamic interactions between propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 22 [crossref]

- [154] Wahr JA, Plunkett JJ, Ramsay JG, Reeves J, Jain U, Ley C , et al. Cardiovascular responses of sedation after coronary revascularization. Incidence of myocardial ischemia and hemodynamic episodes with propofol versus midazolam. Institutions of the McSPI Research Group *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 1350-1360 [crossref]
- [155] Warden JC, Pickford DR Fatal cardiovascular collapse following propofol induction in high-risk patients and dilemmas in the selection of a short-acting induction agent. *Anaesth Intensive Care* 1995 ; 23 : 485-487
- [156] Whitehead C, Sanders LD, Oldroyd G, Haynes TK, Marshall RW, Rosen M , et al. The subjective effects of low-dose propofol. A double-blind study to evaluate dimensions of sedation and consciousness with low-dose propofol *Anaesthesia* 1994 ; 49 : 490-496 [crossref]
- [157] Wilder-Smith OH, Kolletzki M, Wilder-Smith CH Sedation with intravenous infusions of propofol and thiopentone. Effects on pain perception *Anaesthesia* 1995 ; 50 : 218-222 [crossref]
- [158] Zacny JP, Lichtor JL, Coalson DW, Finn RS, Uitvlugt AM, Glostien B , et al. Subjective and psychomotor effects of subanesthetic doses of propofol in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 696-

Haut de page - Plan de l'

© 1998 Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS - Tous droits réservés

Toute référence à cet article doit porter la mention : **Xavier Viviani. Propofol. EMC (Elsevier Masson) Anesthésie-Réanimation, 36-305-A-10, 1998**