

PROPOFOL EN RÉANIMATION: ANGE OU DÉMON?

Laurent Stecken, Laetitia Ottolenghi, Magali Audy, Matthieu Biais, Francois Sztark

Service d'anesthésie-réanimation 1, CHU de Bordeaux, Université Bordeaux Segalen, 33076 Bordeaux Cedex. E-mail : francois.sztark@chu-bordeaux.fr

INTRODUCTION

La sédation en réanimation ou plutôt la sédation-analgésie fait appel à différents moyens médicamenteux ou non. Les moyens médicamenteux reposent sur l'association classique d'un hypnotique et d'un morphinique. Les objectifs de sédation proprement dite et d'anxiolyse sont assurés principalement par les agents hypnotiques intraveineux, midazolam et propofol [1]. Les anesthésiques volatils, comme le sévoflurane, commencent à être évalués en réanimation, grâce au développement de systèmes d'administration (Anaconda®; Sedana Medical AB, Uppsala, Sweden) adaptés à ce contexte [2].

1. PROPOFOL OU MIDAZOLAM POUR LA SÉDATION EN RÉANIMATION ?

En France, les agents hypnotiques les plus utilisés pour la sédation en réanimation sont toujours le midazolam et le propofol [3]. Dans l'enquête multicentrique française DOLOREA, le midazolam était l'hypnotique le plus fréquemment employé (65-70 %), le propofol dans 20 % du temps seulement [3]. Deux méta-analyses ont fait le point concernant les propriétés du propofol et du midazolam en réanimation [4, 5]. Ces deux agents procurent une sédation de qualité comparable avec un bénéfice en faveur du propofol en termes de durée de ventilation mécanique. Cet avantage reste limité (différence de quelques heures seulement) dans le cadre d'une sédation de courte durée (< 48 h), mais devient cliniquement significatif pour des sédations prolongées. Dans l'étude de Hall [6], la différence de délai entre l'arrêt de la sédation et l'extubation était de plus de 30 heures en faveur du propofol. Ceci témoigne d'une accumulation importante de midazolam après plusieurs jours de perfusion. Ces résultats doivent cependant être nuancés car des protocoles d'administration optimisée peuvent réduire, voire supprimer ces différences à l'arrêt de la perfusion des agents. Ainsi, dans l'étude de Kress et al [7], l'utilisation d'un algorithme d'interruption quotidienne de la

sédation avec un objectif de score de Ramsay à 3-4, supprime toute différence de durée de ventilation mécanique entre les deux agents.

La sédation à objectif de concentration (SIVOC) est encore très peu étudiée en réanimation ; elle pourrait permettre, comme en anesthésie, de réaliser plus facilement une titration individuelle en adaptant plus précisément les concentrations d'hypnotique au niveau de sédation désirée et d'anticiper l'arrêt de la sédation. Une étude confirme la faisabilité de cette méthode pour des sédations de courte durée avec le propofol comme en postopératoire [8] ; les concentrations plasmatiques cibles de propofol variaient entre 0,2 et 2 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$.

2. EFFETS INDÉSIRABLES DU PROPOFOL EN RÉANIMATION

Les épisodes d'hypotension artérielle associés à la perfusion d'un hypnotique sont fréquents, mais en règle facilement contrôlables par l'adaptation progressive du débit de perfusion, le contrôle de la volémie et l'utilisation d'agents vasoactifs. Cette instabilité hémodynamique est plus fréquemment observée avec le propofol qu'avec le midazolam [5]. En revanche, plusieurs effets indésirables spécifiques au propofol ont été décrits. Ils peuvent être liés soit à la molécule de propofol elle-même et c'est probablement le cas du « propofol infusion syndrome », soit au solvant lipidique qui véhicule le propofol pour les cas d'hypertriglycéridémie ou le risque infectieux.

2.1. LE « PROPOFOL INFUSION SYNDROME »

Le « propofol infusion syndrome » (PRIS) est une complication rare mais souvent fatale décrite au cours de sédation prolongée avec le propofol [9]. Le PRIS a été initialement observé chez des enfants en réanimation recevant une perfusion de propofol à des doses élevées ($> 4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) pendant plus de 48 heures [10]. Ce syndrome associe en clinique une défaillance cardiaque avec des troubles du rythme graves, une acidose métabolique sévère, une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë. L'accumulation extra-cellulaire d'acides gras libres favoriserait la survenue d'arythmie tandis que l'altération du métabolisme énergétique mitochondrial contribuerait à la défaillance cardiaque et à la rhabdomyolyse responsable d'acidose et d'insuffisance rénale [11].

Le PRIS pourrait expliquer 70 % des décès en pédiatrie et au moins 30 % des décès chez l'adulte en rapport avec l'utilisation de propofol pour une sédation de longue durée [12]. Il n'existe aucun traitement spécifique de ce syndrome. L'arrêt du propofol est la première mesure à mettre en œuvre dès que le diagnostic est évoqué. L'hémofiltration continue débutée précocement semble être efficace. L'oxygénation extracorporelle (ECMO) a même été utilisée avec succès au cours du PRIS chez un enfant en état de choc cardiogénique [13].

En termes de prévention, les patients porteurs de lésions intracrâniennes sévères ne devraient pas recevoir des doses élevées de propofol ($> 5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) pendant plus de 48 heures (risque $\times 2$). Il en est de même pour les patients présentant un SIRS ou une défaillance multiviscérale. Dans les cas où l'administration de propofol est nécessaire, il faut surveiller régulièrement le statut acido-basique, la troponine I, la créatine kinase et la myoglobine [11]. Chez l'enfant, quel que soit le tableau clinique, la perfusion de propofol pour la sédation au long cours en réanimation n'est pas recommandée. Il en est de

même pour les sujets à risque comme les patients présentant un déficit acquis en carnitine [14].

En l'absence jusqu'à présent d'études prospectives, le PRIS a certainement été sous-estimé en fréquence et surestimé en gravité, avec seulement des publications de séries de cas. Une acidose lactique isolée pourrait être un signe précurseur et révélateur du PRIS même après une perfusion de courte durée, comme en anesthésie ; à ce stade, l'arrêt du propofol permet une régression de l'acidose et une évolution clinique favorable [15]. Une première étude prospective vient d'être publiée [16]. Sur 1017 patients de réanimation (médicale 35 %, neurochirurgicale 25 %), le PRIS (défini comme une acidose métabolique associée à une dysfonction cardiaque et au moins un des signes suivants : rhabdomyolyse, hypertriglycémie ou insuffisance rénale, se produisant après le début d'une perfusion de propofol) a été identifié chez 11 patients, soit 1,1 %, après une médiane de 3 jours. Seuls 2 patients sont décédés.

2.2. COMPLICATIONS LIÉES AU SOLVANT DU PROPOFOL

2.2.1. HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE

Le propofol est un composé phénolique très liposoluble. Il est présenté en solution dans une émulsion lipidique à 10 % (triglycérides à longue chaîne type huile de soja pour le Diprivan®, triglycérides à chaîne moyenne pour le Propofol-Lipuro®, par exemple). Quel que soit le laboratoire commercialisant le propofol ou la concentration de propofol (0,5, 1 ou 2 %), 1 ml de solution contient 0,1 g de lipides.

La sédation en réanimation, pour une durée de moins de 72 heures avec le propofol, n'est pas corrélée à une augmentation significative de la triglycémie [17, 18]. En revanche, au-delà de 72 heures, on observe fréquemment une hypertriglycémie [19, 20]. Pour une durée de sédation de plus de sept jours l'élévation de la concentration plasmatique de triglycérides serait d'environ quatre fois la normale [20, 21]. Barrientos-Vega et al. dans une étude prospective randomisée comparant midazolam et propofol 1 %, relèvent 20 % d'hypertriglycémie ($> 500 \text{ mg.dl}^{-1}$) dans le groupe traité par propofol pour une durée moyenne de sédation de 140 heures (6 jours environ) [19]. La normalisation de la triglycémie était obtenue dans les 72 heures après l'arrêt du traitement.

L'hypertriglycémie est habituellement expliquée par la surcharge en lipides. Cependant, la quantité de lipides perfusés avec le propofol est habituellement inférieure aux doses recommandées en nutrition parentérale [22]. De même, si l'hypertriglycémie est observée le plus souvent pour des doses élevées de propofol, elle n'est pas directement corrélée à la quantité totale de lipides perfusés [19, 23]. D'autres mécanismes peuvent être mis en avant pour expliquer les anomalies lipidiques observées : effet du propofol sur le métabolisme des acides gras, rôle des protéines inflammatoires, altérations métaboliques chez le patient de réanimation [18].

Les conséquences cliniques de l'hypertriglycémie sont discutées : pancréatite aiguë [24, 25], retard de réveil, coagulopathie [18, 20] ou insuffisance respiratoire [26].

L'utilisation du propofol concentrée à 2 % permet de limiter l'élévation des triglycérides. Ainsi McLeod et al. montrent que l'augmentation de la concentration de triglycérides reste modérée après une perfusion de propofol 2 % pendant 50 heures chez le patient polytraumatisé [18]. En réanimation polyvalente,

Barrientos-Vega et al. observent une augmentation de la triglycéridémie chez 4 % des patients dans le groupe propofol 2 % contre 20 % dans le groupe propofol 1 % après une durée moyenne de sédation de 122 heures [27]. Après une sédation de 48 heures, Sandiumenge et al. montrent une élévation significative de la triglycéridémie dans le groupe propofol 2 % par rapport au groupe midazolam, mais cette élévation est moins importante que celle observée avec le propofol 1 % [28].

La nature de la solution lipidique utilisée ne semble pas réduire le risque d'hypertriglycéridémie [22]. Plus intéressante serait la mise au point de solutions non lipidiques de propofol, soit sous la forme d'une prodrogue hydrosoluble du propofol, soit sous la forme d'une microémulsion [29-31].

2.2.2. RISQUE INFECTIEUX

L'émulsion lipidique dans laquelle le propofol est véhiculé est un milieu favorable à la croissance des micro-organismes. Plusieurs études se sont intéressées au risque d'infection nosocomiale par contamination du propofol en réanimation. Ces études ne rapportent pas d'épisodes cliniques d'infection ou de colonisation pouvant être attribués à la perfusion de propofol lorsque les règles d'hygiène habituelles sont respectées [32, 33].

Les recommandations des laboratoires pour la préparation et la perfusion du propofol permettent de limiter la contamination du propofol : préparation aseptique stricte du propofol et du matériel de perfusion ; injection le plus près possible de la veine ; usage unique et réservé à un seul patient pour une durée ne dépassant pas 12 heures après ouverture du consommable. Ces règles de préparation sont particulièrement importantes puisque la plupart des cas d'infection décrits ont pu être rattachés au non-respect des recommandations préconisées par les fabricants [34].

Le risque septique paraît plus élevé avec les solutions de propofol sans conservateur [35]. L'addition d'une faible dose d'EDTA à la préparation lipidique permettrait de limiter la croissance bactérienne sans modifier les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du propofol [36-38]. Comme pour l'hypertriglycéridémie, l'utilisation de solutions non lipidiques de propofol devrait potentiellement réduire le risque infectieux.

CONCLUSION

Le propofol comme tout principe pharmacologiquement actif peut revêtir les deux visages d'un ange ou d'un démon ! Les risques inhérents à son utilisation peuvent être particulièrement sévères dans le cadre de la réanimation. Cependant la connaissance et le respect des règles de bon usage doivent permettre de prévenir ces effets indésirables ou de limiter leurs conséquences.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Soliman HM, Melot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth* 2001;87:186-92
- [2] Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011:DOI 10.1007/s00134-011-2187-3

- [3] Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, et al. Current Practices in Sedation and Analgesia for Mechanically Ventilated Critically Ill Patients: A Prospective Multicenter Patient-based Study. *Anesthesiology* 2007;106:687-95
- [4] Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA* 2000;283:1451-9
- [5] Walder B, Elia N, Henzi I, Romand JR, Tramer MR. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2001;92:975-83
- [6] Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X, et al. Propofol vs midazolam for ICU sedation: a Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 2001;119:1151-9
- [7] Kress J, Pohlman A, O'Connor M, Hall J. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-7
- [8] McMurray TJ, Johnston JR, Milligan KR, Grant IS, Mackenzie SJ, Servin F, et al. Propofol sedation using Diprifusor target-controlled infusion in adult intensive care unit patients. *Anaesthesia* 2004;59:636-41
- [9] Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007;62:690-701
- [10] Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:491-9
- [11] 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
- [12] Wysowski DK, Pollock ML. Reports of death with use of propofol (Diprivan) for nonprocedural (long-term) sedation and literature review. *Anesthesiology* 2006;105:1047-51
- [13] Culp KE, Augoustides JG, Ochroch AE, Milas BL. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth Analg* 2004;99:221-6
- [14] Uezono S, Hotta Y, Takakuwa Y, Ozaki M. Acquired carnitine deficiency: a clinical model for propofol infusion syndrome? *Anesthesiology* 2005;103:909.
- [15] Laquay N, Prieur S, Greff B, Meyer P, Orliaguet G. Le syndrome de perfusion du propofol. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29:377-86
- [16] Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care* 2009;13:R169
- [17] Gottardis M, Khunl-Brady KS, Koller W, Sigl G, Hackl JM. Effect of prolonged sedation with propofol on serum triglyceride and cholesterol concentrations. *Br J Anaesth* 1989;62:393-6
- [18] McLeod G, Dick J, Wallis C, Patterson A, Cox C, Colvin J. Propofol 2% in critically ill patients: effect on lipids. *Crit Care Med* 1997;25:1976-81
- [19] Barrientos-Vega R, Mar Sanchez-Soria M, Morales-Garcia C, Robas-Gomez A, Cuena-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997;25:33-40
- [20] Eddleston JM, Shelly MP. The effect on serum lipid concentrations of a prolonged infusion of propofol-hypertriglyceridaemia associated with propofol administration. *Intensive Care Med* 1991;17:424-6
- [21] Fulton B, Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs* 1995;50:636-57
- [22] Theilen HJ, Adam S, Albrecht MD, Ragaller M. Propofol in a medium- and long-chain triglyceride emulsion: pharmacological characteristics and potential beneficial effects. *Anesth Analg* 2002;95:923-9
- [23] Mateu J, Barrachina F. Hypertriglyceridaemia associated with propofol sedation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1996;22:834-5
- [24] Possidente CJ, Rogers FB, Osler TM, Smith TA. Elevated pancreatic enzymes after extended propofol therapy. *Pharmacotherapy* 1998;18:653-5
- [25] Kumar AN, Schwartz DE, Lim KG. Propofol-induced pancreatitis: recurrence of pancreatitis after rechallenge. *Chest* 1999;115:1198-9
- [26] Bairaktari A, Raitsiou B, Kokolaki M, Mitselou M, Dritsas G, Dahabre G, et al. Respiratory failure after pneumonectomy in a patient with unknown hyperlipidemia. *Anesth Analg* 2001;93:292-3

- [27] Barrientos-Vega R, Sanchez-Soria MM, Morales-Garcia C, Cuenca-Boy R, Castellano-Hernandez M. Pharmacoeconomic assessment of propofol 2% used for prolonged sedation. *Crit Care Med* 2001;29:317-22
- [28] Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D, Sa Borges M, Peinado Rodriguez J, Alted Lopez E. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000;28:3612-9
- [29] Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004;93:725-36
- [30] Jung JA, Choi BM, Cho SH, Choe SM, Ghim JL, Lee HM, et al. Effectiveness, safety, and pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of microemulsion propofol in patients undergoing elective surgery under total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010;104:563-76
- [31] Kim KM, Choi BM, Park SW, Lee SH, Christensen LV, Zhou J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion. *Anesthesiology* 2007;106:924-34
- [32] Bach A, Geiss HK. Propofol and postoperative infections. *N Engl J Med* 1995;333:1505-6
- [33] Truog RD, Cist AF, Brackett SE, Burns JP, Curley MA, Danis M, et al. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: The Ethics Committee of the Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2001;29:2332-48
- [34] Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med* 1995;333:147-54
- [35] Haddad S, Tamim H, Memish ZA, Arabi Y. Association of preservative-free propofol use and outcome in critically ill patients. *Am J Infect Control* 2011;39:141-7
- [36] Abraham E, Papadakos PJ, Tharratt RS, Hall JB, Williams GJ. Effects of propofol containing EDTA on mineral metabolism in medical ICU patients with pulmonary dysfunction. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 4:S422-32
- [37] Herr DL, Kelly K, Hall JB, Ulatowski J, Fulda GJ, Cason B, et al. Safety and efficacy of propofol with EDTA when used for sedation of surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 4:S452-62
- [38] Barr J, Zaloga GP, Haupt MT, Weinmann M, Murray MJ, Bandi V, et al. Cation metabolism during propofol sedation with and without EDTA in patients with impaired renal function. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 4:S433-42