
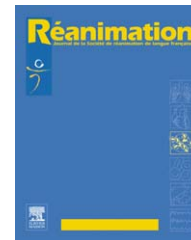




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



CAS CLINIQUES COMMENTÉS

La fin tragique du roi de la pop : l'exemple exceptionnel d'une pharmacodépendance au propofol

The tragic end of the King of the Pop: An exceptional example of pharmacodependence to propofol

B. Mégarbane

Service de réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

Reçu le 10 août 2010 ; accepté le 16 août 2010
Disponible sur Internet le 15 septembre 2010

MOTS CLÉS

Psychotrope ;
Pharmacodépendance ;
Surdosage ;
Craving ;
Tolérance

KEYWORDS

Psychotropic drug;
Pharmacodependence;
Overdose;
Craving;
Safety

Résumé Le 25 juin 2009, décéda Michaël Jackson, pop star mondiale, d'une overdose au propofol, administré par son médecin personnel au titre de sédatif. Malgré l'utilisation très large de ce produit anesthésique en réanimation, au bloc opératoire et par les services d'urgence, seuls des cas anecdotiques d'abus ont été rapportés chez des professionnels de santé. Une toxicomanie reste néanmoins possible en raison du développement d'un *craving* intense à l'origine d'une forte dépendance psychique au produit. Une tolérance pharmacodynamique apparaît rapidement mais le syndrome de sevrage reste modéré et exceptionnel. Prescrit selon les recommandations définies par son autorisation de mise sur le marché, le propofol reste un produit anesthésique sûr ne faisant pas courir de risque réel d'addiction.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Michael Jackson, the well-known international pop star, died on June the 25th 2009, in relation to propofol overdose. Propofol was administered by his personal physician for sedation. Despite a large use in the intensive care unit, operating room as well as by the emergency teams, only few anecdotic cases of propofol abuse were reported in health professionals. However, addiction to propofol remains possible due to the development of an intense craving responsible for a major psychological drug dependence. Pharmacodynamic tolerance rapidly appears while withdrawal syndrome remains moderate and exceptional. Prescribed as recommended by its marketing authorization, propofol remains a safe anesthetic and does not result in significant addiction.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Adresse e-mail : bruno-megarbane@wanadoo.fr.

Observation

Le 25 juin 2009 vers midi, un appel au secours téléphonique était reçu par les pompiers du quartier de Bel Air à Los Angeles. Un homme ayant perdu connaissance avait du mal à respirer à son domicile. Les secours paramédicaux arrivaient rapidement sur place et constataient qu'un médecin était déjà en train de pratiquer un massage cardiaque au patient. Transporté d'urgence au Ronald Reagan UCLA Medical Center, le patient mourut malgré plus d'une heure de réanimation cardiopulmonaire.

Ainsi, décéda à Los Angeles Michael Joseph Jackson, né le 29 août 1958 à Gary, en Indiana (Fig. 1). Chanteur, danseur-chorégraphe, auteur-compositeur-interprète, il était reconnu par le Livre Guinness des records comme l'artiste le plus couronné de succès et le plus populaire de tous les temps et probablement comme l'un des hommes les plus célèbres au monde. Rapidement, les accusations se portèrent sur son médecin personnel, le Dr Conrad Murray qui lui aurait injecté du propofol par voie intraveineuse à son domicile (Fig. 1). Un véritable arsenal de matériel de perfusion et de médicaments sédatifs était saisi au domicile du chanteur. L'autopsie médico-légale retrouvait une trentaine de traces d'injection sur ses bras, ses jambes et son cou. Le chanteur était en bonne condition physique et ne souffrait d'aucun trouble significatif ayant pu conduire à son décès. Plusieurs molécules étaient retrouvées en quantités significatives dans les échantillons sanguins et urinaires : propofol, diazépam, lorazépam, nordiazépam, midazolam, éphédrine et lidocaïne. Le Dr Murray reconnaissait rapidement devant la police avoir laissé son patient seul pendant quelques minutes après lui avoir administré une perfusion de propofol. Il plaïda, néanmoins, non coupable du chef d'accusation d'homicide involontaire devant la cour de Los Angeles. Il fut remis en liberté sous caution. À ce jour, l'enquête est encore en cours et le procès attendu pour les mois à venir.



Figure 1 La roi de la pop, Michael Jackson et son médecin personnel, le Dr Conrad Murray, à l'origine de l'injection fatale de propofol.

Discussion

Trois questions ont alors rapidement été soulevées par la presse médicale [1] : peut-on administrer le propofol hors d'un hôpital et sans médecin habilité ? Peut-on le rendre responsable du développement d'une addiction ? Existe-t-il des consommateurs abuseurs de propofol parmi le personnel soignant ?

Le propofol, ou 2,6 di-isopropylphénol, a été développé par le Pr Glenn dans les laboratoires d'Alderley Park d'ICI Pharmaceuticals. Il a été mis sur le marché par Astra Zeneca en 1986 sous le nom de Diprivan®, devenant rapidement l'un des agents d'anesthésie les plus utilisés. Le propofol induit une anesthésie générale rapide aux doses recommandées de 1,5–2,5 mg/kg et peut alors être poursuivi comme anesthésique ou sédatif, avec une excellente tolérance. D'autres indications plus rares ont par la suite été rapportées, comme le traitement d'un état de mal épileptique d'un *delirium tremens* ou de céphalées réfractaires. Administré en solution lipidique, le propofol suit une cinétique tricompartmentale [2]. Sa distribution cérébrale est rapide en équilibre avec celle du plasma. Il est inactivé dans le foie par conjugaison, avant élimination urinaire (Fig. 2). Le propofol-glucuronide est son métabolite principal, provenant de la transformation de 40 % de la dose administrée. Les autres métabolites sont les conjugués 1- et 4-glucuronide, ainsi que le 4-sulfoconjugué du 2,6-di-isopropyl-1,4-quinol. Le mécanisme d'action du propofol reste, néanmoins, encore énigmatique : il passe principalement par une activation des récepteurs GABA-A centraux (comprenant les sous-unités $\beta 1$ et $\beta 3$ couplés au canal chlore), comme pour les benzodiazépines, l'éthanol et les barbituriques. Il agit également sur d'autres cibles, dont les récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA), qui pourraient aussi jouer un rôle significatif dans une éventuelle addiction.

Le potentiel addictogène du propofol a bien été établi chez l'animal par des études de place préférence ou d'auto-administration [3]. Bien que pouvant induire des hallucinations, une désinhibition et des rêves érotiques [3,4], ses propriétés addictogènes semblent cependant limitées chez l'homme. Ainsi, malgré une utilisation extensive chez des millions de patients, seule une dizaine de cas d'abus ont été décrits et de plus chez des professionnels de santé [3]. Dans ces cas publiés, la consommation répétée était prouvée par l'interrogatoire du sujet ou par l'analyse systématique de ses cheveux. Une enquête menée aux États-Unis dans plusieurs sociétés d'anesthésie a permis d'identifier 26 cas de toxicomanie avérée au propofol, dont un tiers n'était découvert qu'au moment du décès du médecin abuseur [5]. Une enquête conduite en France confirmait la prévalence élevée d'abus et de dépendance aux substances psychoactives parmi les médecins anesthésistes, avec la consommation d'éthanol (59 %), d'anxiolytiques et d'hypnotiques (41 %), de cannabis (6,3 %), d'opiacés (5,5 %), de cocaïne et d'amphétamines (1,9 %), de kétamine et de propofol (1,9 %) [6]. En revanche, avec l'histoire de Michaël Jackson, un seul autre cas d'abus par du propofol a été rapporté chez un non professionnel de santé [7]. Ce patient s'auto-injectait du propofol pour traiter des migraines, après que ce traitement ait été initié par un médecin anesthésiste. Par ailleurs, un cas d'homicide avec du propofol a

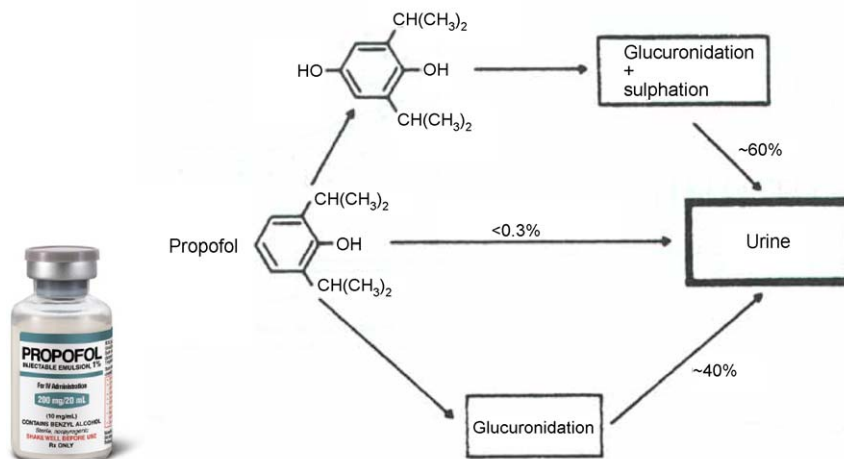


Figure 2 Voies principales de métabolisme hépatique du propofol.

aussi été rapporté, commis par un proche de la victime qui travaillait au bloc opératoire [8].

Le risque de détournement et d'usage récréatif par les professionnels est donc possible. Il a été fortement suggéré par une étude randomisée contre placebo conduite chez des volontaires sains et démontrant que l'administration de doses infra-anesthésiques (0,2–0,6 mg/kg) de propofol pouvait induire des effets euphoriques [9]. L'apparition rapide d'effets relaxants pourrait aussi être recherchée par un abuseur. Il faut cependant reconnaître qu'en pratique, l'administration de propofol aux patients est rarement à l'origine d'euphorie, d'hallucinations ou de flash, comme avec les opioïdes ou la kétamine. De plus, sa courte durée d'action et son risque de dépression respiratoire important (obstructive ou centrale), en injection bolus même à faible dose, limitent son mésusage festif. Ainsi, il est démontré que le risque d'apnée (pouvant durer plus de 60 secondes dans 12 % des cas), lors d'une induction d'anesthésie par du propofol, est supérieur à celui existant avec l'administration d'un autre sédatif [2]. De plus, les effets hypotenseurs, voire cardiotoxiques avec syndrome de Brugada électrique, comme dans un cas d'overdose récemment publié [10], laissent augurer d'une morbidité significative s'il est utilisé sans monitoring cardiorespiratoire strict. Il faut noter que la moitié des cas publiés d'abus au propofol est décédée [3].

L'analyse des cas de soignants abusant de propofol interroge clairement sur son potentiel addictogène. Ainsi, un médecin généraliste qui s'en était injecté quotidiennement pendant dix mois, rapportait les effets suivants [11] : ressenti immédiat d'une euphorie modérée suivie d'une relaxation intense puis d'une sédation profonde et d'une perte de conscience. Il pouvait se faire jusqu'à 100 injections quotidiennes qui s'imposaient à lui en raison des effets brefs du produit (cinq à dix minutes) et de l'amnésie rétrograde occasionnée. Un autre patient réanimateur s'était, quant à lui, orienté vers l'utilisation de propofol après avoir successivement testé puis abandonné la marijuana et le midazolam, pour calmer ses angoisses professionnelles [12]. Il pouvait s'administrer jusqu'à 200 mg par jour en une quinzaine d'injections.

Ainsi, une tolérance apparaît rapidement malgré la demi-vie pharmacodynamique courte du propofol. Le syn-

drome de manque (anxiété, tachycardie, sueurs, difficultés de concentration et insomnie) semble rare, modéré et de courte durée, même si des cas plus sévères ont été décrits (agitation, *tremor*, tachycardie, tachypnée et hyperthermie) [13]. À l'inverse, le *craving* (envie répétée et irrésistible de s'administrer le produit, en dépit de la motivation et des efforts du sujet pour s'y soustraire) est intense et persistant, pouvant expliquer l'installation d'une addiction chez certains sujets vulnérables [11,12]. Les signes de dépendance sont psychiques et non physiques. Basées sur des études expérimentales, le mécanisme moléculaire avancé de cette dépendance est l'activation glutamatergique des voies dopaminergiques mésolimbiques, avec sécrétion possible d'endorphines [3].

Conclusion

En se tenant au cadre strict des recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'utilisation du propofol reste parfaitement sûre en milieu d'anesthésie ou de réanimation, avec monitoring cardiorespiratoire. À l'inverse, comme nous l'enseigne le cas de Michael Jackson [1], une mise à disposition plus large du propofol ne ferait que développer les cas d'abus et de mésusage, en raison d'un potentiel addictogène bien établi expérimentalement mais heureusement encore d'exception chez l'homme.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Hartle A, Malhotra S. The safety of propofol. *BMJ* 2009;339:b4024.
- [2] Langley MS, Heel RC. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as intravenous anaesthetic. *Drugs* 1988;35:334–72.
- [3] Roussin A, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Pharmacological and clinical evidences on the potential for abuse and depen-

- dence of propofol: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:459–66.
- [4] Brandner B, Blagrove M, McCallum G, Bromley LM. Dreams, images and emotions associated with propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 1997;52:750–5.
- [5] Wischmeyer PE, Johnson BR, Wilson JE, Dingman C, Bachman HM, Roller E, et al. A survey of propofol abuse in academic anesthesia programs. *Anesth Analg* 2007;105:1066–71.
- [6] Beaujouan L, Czernichow S, Pourriat JL, Bonnet F. Prevalence and risk factors for substance abuse and dependence among anaesthetists: a national survey. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:471–9.
- [7] Fritz GA, Niemczyk WE. Propofol dependency in a lay person. *Anesthesiology* 2002;96:505–6.
- [8] Kirby RR, Colaw JM, Douglas MM. Death from propofol: accident, suicide, or murder? *Anesth Analg* 2009;108:1182–4.
- [9] Zachny JP, Lichtor JL, Coalson DW, Finn RS, Uitvlugtr A, Gloster B, et al. Subjective and psychomotor effects of subanaesthetic doses of propofol in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1992;76:696–702.
- [10] Riezzo I, Centini F, Neri M, Rossi G, Spanoudaki E, Turillazzi E, et al. Brugada-like EKG pattern and myocardial effects in a chronic propofol abuser. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47:358–63.
- [11] Soyka M, Schütz CG. Letter to the editor. *Addiction* 1997;92:1369–70.
- [12] Bonnet U, Harkener J, Scherbaum N. A case report of propofol dependence in a physician. *J Psychoactive Drugs* 2008;40:215–7.
- [13] Cawley MJ, Guse TM, Laroia A, Haith LR, Ackerman BH. Propofol withdrawal syndrome in an adult patient with thermal injury. *Pharmacotherapy* 2003;23:933–9.