

TOXICITÉ “CÉRÉBRALE” DES ANESTHÉSQUES CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Laalou F-Z, Pain L

GRERCA,INSERMU666 /Hôpital Albert Schweitzer, Colmar/CH Colmar/ CHRU Strasbourg

Depuis plus d’une cinquantaine d’années, les cliniciens et les patients observent des modifications des fonctions mentales après une anesthésie et/ou une chirurgie, notamment chez les personnes âgées.

L’anesthésie générale va en effet modifier l’homéostasie cérébrale et, Les effets latéraux de nos agents anesthésiques semblent perdurer quelques jours après l’intervention. Depuis quelques années, un certain nombre d’auteurs se sont intéressés aux effets latéraux “cognitifs” qui font suite à des actes anesthésiques et chirurgicaux. C’est dans ce contexte d’amélioration des techniques anesthésiques et chirurgicales et de la prise en charge médico-chirurgicale d’une population de plus en plus âgée qu’a émergé le concept de dysfonctions cognitives post-opératoires (POCD). A la suite de ces différentes études réalisées par le groupe ISPOCD, l’émergence de ce concept de neurotoxicité “cérébrale”, et en particulier chez la personne âgée, s’est développée, la neurotoxicité étant définie par l’altération fonctionnelle ou structurelle du système nerveux central suite à l’exposition à des agents chimiques, biologiques, pharmacologiques ou physiques. Est-ce que la toxicité « cérébrale » des agents anesthésiques fait partie des nouveaux risques de l’anesthésie ? Notre expérience clinique semble répondre par la négative à cette problématique mais de nombreux travaux expérimentaux mettent en évidence un lien de causalité “possible” des agents anesthésiques dans ces phénomènes observés de neurotoxicité.

LE DYSFONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL POST-OPÉRAIRE DU SUJET ÂGÉ

Les dysfonctions cognitives post-opératoires (POCD), les délires et les confusions sont des symptômes souvent décrits chez les patients après anesthésie et/ou chirurgie. Les dysfonctions cognitives peuvent parfois persister des mois, voire des années et semblent être un facteur de co-morbidité. Le déclin cognitif post-opératoire est associé à une diminution de la qualité de vie des patients et à des répercussions sociales et financières importantes pour ces patients et leur famille. Les différentes études réalisées par le groupe ISPOCD (International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction) ont permis d’identifier un certain nombre de facteurs de risques pouvant être à l’origine de ces différents troubles.

L’existence de ces dysfonctions cognitives post-opératoires est un phénomène connu depuis longtemps notamment après chirurgie cardiaque. Les POCD sont ainsi retrouvées dans 29.2% des cas à trois mois et dans 33.6% des cas à 1 an [1]. Différentes hypothèses concernant les mécanismes physiopathologiques de cette complication, dans ce contexte chirurgical ont été évoquées, comme : la survenue de microembolies, l’hypoperfusion cérébrale, la technique chirurgicale (avec ou sans CEC), l’existence de phénomènes inflammatoires importants induits par la chirurgie, avec un terrain naturellement à risque d’accident vasculaire cérébral. En effet, dans les différentes études évaluant les POCD après chirurgie cardiaque, les définitions et les méthodologies employées peuvent parfois expliquer la forte incidence de POCD retrouvée dans cette population chirurgicale [2]. Pour plus de clarté, nous excluons ainsi de notre exposé, les POCD retrouvées au cours de la chirurgie cardiaque, de par l’existence de trop nombreux facteurs influençant ces POCD.

La personne âgée ayant souvent des pathologies associées et des thérapeutiques en cours, il est toujours souhaitable de rechercher une cause organique ou un effet indésirable d'une thérapeutique administrée dans cette phase péri-opératoire lorsque ces symptômes apparaissent, avant de conclure à des POCD. Les perturbations cognitives observées pouvant être d'origines multifactorielles, on s'attachera à éliminer des perturbations métaboliques, le sevrage brutal de certains médicaments, une douleur mal contrôlée ou une complication sous-jacente (Mantz et al, 2010).

Dans un ordre chronologique, la première étude ISPOCD, réalisée en 1998 [3], l'anesthésie et la chirurgie (non cardiaque) s'accompagnaient de POCD notamment chez les personnes âgées. Une semaine après l'intervention, 23% des patients âgés de 60 à 69 ans avaient des dysfonctions cognitives post-opératoires versus 29% des patients de plus de 70 ans. Ces troubles semblaient persister puisqu'ils étaient encore retrouvés chez 7% des personnes entre 60 et 69 ans versus 14% chez des personnes de plus de 70 ans, au troisième mois. Les facteurs de risques retenus dans la survenue de cet événement indésirable étaient : l'âge croissant, la durée de l'anesthésie et les complications post-opératoires, notamment infectieuses. Les facteurs de risques pour les POCD précoces retrouvées étaient : l'âge croissant (en particulier au-delà de 70 ans), la durée de l'anesthésie, le niveau socio-économique bas, les infections post-opératoires et les complications respiratoires. Pour les POCD tardives, seul l'âge élevé était retenu comme facteur de risque (Odds ratio : 2.1). L'incidence des POCD semblait donc augmenter avec l'âge, toutes chirurgies confondues. Un âge supérieur à 70 ans constituerait un facteur important à prendre en considération. La deuxième étude ISPOCD [4] s'intéressait à la recherche de ces dysfonctions cognitives dans une classe de population plus jeune (40 à 60 ans). Dans cet échantillon de population, l'incidence des POCD était de 19.2% à une semaine et 6.2% à trois mois. La résolution de ces dysfonctions cognitives s'effectuait ainsi dans les trois mois, mais avait tout de même comme conséquence une diminution de l'activité de ces personnes au cours de cette période. D'autres facteurs secondaires ont été mis en évidence : durée de l'anesthésie et/ou de la chirurgie ; type de chirurgie ; durée d'hospitalisation ; niveau éducationnel ; complications post-opératoires, durée de séjour prolongée (Moller et al, 1998). Il a également été montré, que les patients âgés, qui développent une dépression dans les douze mois qui suivent la chirurgie, sont plus à risques de développer des troubles cognitifs (Monk et al, 2008). Ainsi, la diminution des capacités individuelles physiques et cognitives, qui peuvent suivre un acte chirurgical est un facteur de risque pour développer des dépressions post-opératoires de type "réactionnelle". La dépression clinique, observée chez cette population âgée, semble être un co-facteur additif et indépendant des POCD observées et augmenterait ainsi le taux de mortalité post-opératoire (Monk et al, 2008). D'autre part, les patients ayant des perturbations cognitives modérées semblent être plus à risques de développer des dysfonctions cognitives après une chirurgie et/ou une anesthésie du fait de leur altération cognitive préalable, du fait probablement de la faiblesse de leur réserve cognitive. Cette notion de réserve cognitive explique probablement le fait que le niveau éducationnel aurait un effet protecteur dans la prévalence de la maladie d'Alzheimer et que les antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (sans séquelles résiduelles) seraient un facteur de risque à développer des POCD (probable diminution de leur réserve cognitive liée à cet antécédent d'accident vasculaire) (Monk et al, 2008). Ces différentes publications ont ainsi pu mettre en évidence des effets "latéraux" des anesthésies et/ou chirurgies, notamment chez la personne âgée. Depuis, de nombreux travaux expérimentaux ont été publiés, qui tendent à mettre en évidence les effets "neurotoxiques" des agents anesthésiques et en particulier au cours du vieillissement.

RÔLE DES AGENTS ANESTHÉSQUES

ANESTHÉSIE LOCO-RÉGIONALE (ALR)

Le débat reste entier. Mais aucune étude, jusqu'à ce jour, n'a pu montrer le bénéfice de l'ALR, par rapport à l'anesthésie générale (AG) en ce qui concerne l'incidence des POCD. En 2003, l'équipe de Rasmussen n'a pu mettre en évidence de différence dans l'incidence des POCD en fonction de la technique anesthésique réalisée (AG versus ALR). Ces auteurs ont dû faire face à deux principales difficultés : difficulté de randomisation (échantillon étudié trop faible) et non respect de la randomisation (AG versus ALR et ALR souvent associée à une sédation). La seule étude ayant pu mettre en évidence un effet bénéfique de l'ALR est celle de l'équipe de Papaïonnaou. Cependant, cette étude a été réalisée sur un effectif limité de patients (patients > 60 ans) et n'utilisait que le Mini Mental Test pour évaluer l'évolution du statut cognitif des patients. Il est à noter que le bénéfice de l'ALR n'a été retrouvé que chez des patients ayant un niveau d'étude supérieur à 6 ans.

ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

Modifications comportementales

Les études sur modèles animaux ont permis d'étudier le rôle propre de l'anesthésie, indépendamment de tout acte chirurgical. Le plus souvent, les études portent sur l'analyse des répercussions de l'anesthésie sur des tâches cognitives évaluant la mémoire spatiale chez les rongeurs. Les différentes données de la littérature semblent donner des résultats contradictoires sur l'implication du facteur anesthésique dans les troubles cognitifs observés après anesthésie générale. Depuis quelques années, l'équipe de Culley et coll (2003, 2004, 2007) retrouvaient des perturbations de l'apprentissage et de la mémoire chez des rats âgés, notamment après anesthésie réalisée par de l'isoflurane et du protoxyde d'azote. Ces effets n'étaient pas retrouvés après une anesthésie réalisée par le propofol (Lee et al, 2008).

Modifications génomiques

Les effets des agents anesthésiques ont été longtemps considérés comme ayant des actions de courtes durées et rapidement réversibles, ces données étant essentiellement basées sur leurs propriétés pharmacocinétiques. Cependant, ces dernières années de nombreuses publications ont pu mettre en évidence des effets à long terme de ces agents anesthésiques. Le cerveau est le principal organe cible pour nos différents agents anesthésiques et ils vont ainsi perturber l'homéostasie cérébrale, et en particulier le cerveau âgé, particulièrement vulnérable. Il a été, ainsi, mis en évidence que l'anesthésie générale s'accompagne de modifications de l'expression génique dans le cerveau. Ces changements étaient observés essentiellement sur des gènes précoces tels que c-jun et c-fos, en utilisant différents agents anesthésiques (inhalés ou intraveineux) [5]. Il semble ainsi que les effets des agents anesthésiques persistent bien plus longtemps que ne l'explique leur élimination ou bien au-delà des effets comportementaux que nous pouvons observer en pratique clinique. Culley et al [6] ont montré que l'expression de 297 gènes était modifiée dans l'hippocampe de rats âgés de 18 mois, deux jours après une anesthésie à l'isoflurane et au N₂O. Les gènes modifiés étaient impliqués dans de nombreux processus tels que la survie cellulaire, la transduction de signal, la plasticité synaptique, la régulation transcriptionnelle, le métabolisme, le cycle cellulaire, la biosynthèse protéique... Les auteurs en concluent que l'environnement moléculaire au niveau cérébral est perturbé, alors que les agents anesthésiques ont été éliminés de l'organisme. D'autres équipes ont montré une modification de l'expression génique au niveau cérébral après une anesthésie au desflurane, modification qui per-

dure pendant au moins 72 heures chez des rats adultes jeunes [7]. Rampil et al [8] mettent également en évidence une modification de l'expression génique dans l'amygdale de rats 6h après une anesthésie à l'isoflurane pendant 15 mn. Les gènes ainsi modifiés sont impliqués là encore dans les phénomènes de signalisation cellulaire, dans la synthèse protéique, dans le cycle cellulaire, dans la réparation de l'ADN.

A l'heure actuelle, aucune explication n'est avancée pour expliquer ces modifications génomiques qui sont retrouvées jusqu'à 72 heures après une anesthésie. Ces modifications sont-elles dues à un effet direct de l'anesthésie elle-même ou bien sont-elles le témoin d'une réponse secondaire aux agents anesthésiques ?

Ces modifications de l'expression génomique observée après une anesthésie, notamment dans l'hippocampe, pourraient peut-être expliquer les effets latéraux des agents anesthésiques sur les fonctions cognitives, bien au-delà de la période anesthésique [5]. Cependant, l'ensemble de ces études a été réalisé sur des cultures cellulaires, et il est ainsi difficile d'extrapoler ces résultats *in vitro* à l'Homme.

Anesthésie générale et processus neurodégénératifs ?

Là encore, cette question a soulevé un certain nombre de débats dans des articles récents, suffisamment pour faire un état des lieux entre cliniciens et scientifiques afin de ne pas alarmer les praticiens anesthésistes du monde entier. Il faut rappeler et insister sur le fait que les hypothèses physiopathologiques émises par les différentes équipes s'intéressant à cette thématique sont issues de travaux expérimentaux réalisés chez l'animal.

Dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, il est observé au niveau cérébral de plaques extracellulaires de protéine A β cytotoxique (plaque amyloïde) et des fuseaux neurofibrillaires intracellulaires qui contiennent une protéine tau hyperphosphorylée. Cette protéine cytotoxique A β est retrouvée également dans le cerveau au cours du vieillissement normal, mais à des taux beaucoup moins élevés qu'au cours de la maladie d'Alzheimer. Or, *in vitro*, l'isoflurane semble augmenter l'oligomérisation de la protéine A β amyloïde, potentialiser la cytotoxicité de cette protéine et induire des phénomènes apoptotiques (activation de la caspase 3) et ce à des concentrations utilisées en clinique [11 ; 12].

D'autres données obtenues *in vitro* sur d'autres lignées cellulaires montrent en fait que l'interaction entre anesthésie et système protéine amyloïde-apoptose est loin d'être claire. En outre, les effets sont variables en fonction de l'anesthésique étudié. Ainsi, l'isoflurane et l'halothane provoquent une oligomérisation de la protéine amyloïde et potentialisent ses effets cytotoxiques à une concentration utilisée en pratique clinique, alors que le propofol n'a pas d'effet à une concentration utilisée en pratique clinique. Par conséquent, envisager à l'heure actuelle un effet aggravant possible des anesthésiques sur les processus neurodégénératifs et extrapoler un tel mécanisme aux POCD chez l'homme reste encore hypothétique.

Une autre hypothèse intéressante proposée a été celle de l'hypothermie. Ainsi, l'équipe de Planel et al [13] a pu observer que l'hyperphosphorylation de la protéine tau est indépendante du protocole d'anesthésie utilisé. Il semblerait que l'hyperphosphorylation de cette protéine tau ne soit pas due à l'anesthésie *per se* mais à l'hypothermie conséquence indirecte de l'anesthésie. Donc, l'hypothermie induite par l'anesthésie va entraîner une hyperphosphorylation de la protéine tau et interagir avec les sensibilités biologiques et/ou génétiques pour augmenter la sensibilité du cerveau à développer une maladie d'Alzheimer. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si un paramètre

comme l'hypothermie peut-être un des liens de causalité entre anesthésie et processus neurodégénératifs (accélérés ou révélés par les agents anesthésiques), et poursuivre le traitement de toute hypothermie, dans ce contexte de stratégie thérapeutique préventive. Des études récentes ont pu mettre en évidence l'absence d'effets du propofol et du thiopental dans le métabolisme de la protéine A β amyloïde [14].

Une autre hypothèse pouvant expliquer la toxicité cérébrale de l'isoflurane pourrait être liée à la perturbation de l'homéostasie intracellulaire du calcium. Ainsi, l'équipe de Wei et al (2008) a pu mettre en évidence que l'isoflurane entraînait des phénomènes apoptotiques par le biais de libération excessive de calcium du réticulum endoplasmique via l'activation des récepteurs à l'inositol triphosphate (IP3) dans ces cultures cellulaires de phéochromocytomes et de lymphocytes de poulet. Les neurones ayant une augmentation d'activité du récepteur à l'IP3 (forme familiale de la maladie d'Alzheimer) seraient plus sensibles aux effets "toxiques" de l'isoflurane.

L'ensemble de ces études expérimentales a bien évidemment alarmé un certain nombre de praticiens anesthésistes et a donné lieu à un éditorial du JAMA en avril 2007. Cependant, un consensus a été établi en mai 2008 [15], regroupant la plupart des auteurs ayant publié sur cette thématique. Ces différents auteurs insistent bien sur la notion de vulnérabilité génétique et/ou pharmacologique pour expliquer ces phénomènes observés et rappellent la nécessité d'études cliniques pour "valider" ces hypothèses physiopathologiques, pouvant expliquer en partie les mécanismes impliqués dans l'apparition des POCD. Un travail récent de l'équipe de Stratmann et al (2010) a évalué d'une part des marqueurs de mort cellulaire et d'autre part une évaluation comportementale chez des rats âgés, après la réalisation d'une anesthésie à l'isoflurane. Il est intéressant de constater que cette étude ne retrouve pas de déficits cognitifs chez ces animaux, quatre mois après la réalisation de ce protocole anesthésique et l'absence de cytotoxicité induite par l'isoflurane. Le débat est de nouveau lancé sur l'éventuelle implication des agents anesthésiques sur la neurotoxicité cérébrale et en particulier sur un cerveau âgé.

PROTOXYDE D'AZOTE ?

Le protoxyde d'azote est utilisé de plus de 160 ans. Cependant, la « neurotoxicité » de cette molécule a soulevé un débat récent, notamment après les résultats d'une étude animale réalisée par l'équipe de Jevtovic-Todorovic en 2005 [9]. Les auteurs avaient observé une majoration des effets neurotoxiques dans des neurones corticaux de rats, notamment chez des rats âgés et un effet additif de cette neurotoxicité lors de l'utilisation combinée de kétamine et de protoxyde d'azote. Mais l'auteur en avait conclu sur la nécessité de réaliser des études cliniques prospectives pour valider ces hypothèses. Leung et al [10] ont ainsi proposé une étude clinique prospective randomisée et cette équipe ne retrouvait pas plus de délire ou de dysfonction cognitive après utilisation de protoxyde d'azote. Cette étude prend en compte des patients ayant des dysfonctions cognitives préalables.

XENON

Compte tenu des effets protecteurs sur le plan cérébral du xenon, Hocker et al (2009) ont émis l'hypothèse que ce nouvel agent anesthésique pouvait diminuer l'incidence des POCD. Cet effet neuroprotecteur cérébral du xénon avait été étudié chez le rat et avait pu montrer une diminution de l'incidence des dysfonctions cognitives chez le rat. Cette étude a été réalisée de manière prospective, randomisée et en double aveugle chez 101 patients. Cependant, les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence de différence dans l'incidence des POCD entre une anesthésie réalisée au xénon dans un

groupe et une anesthésie réalisée au propofol pour l'autre groupe. D'autres équipes (Coburn et al, 2007 ; Rasmussen et al, 2006) n'ont pu montrer la diminution des troubles cognitifs après une anesthésie au xénon, en comparaison avec le desflurane (Coburn et al, 2007) ou le propofol (Rasmussen et al, 2006).

Modification de la pharmacodynamie cérébrale : hypothèses cholinergiques ?

La déplétion cholinergique cérébrale, et plus particulièrement du cerveau antérieur, est observée de manière physiologique au cours du vieillissement mais également au cours de certaines pathologies neurodégénératives, en particulier dans la maladie d'Alzheimer. Cette altération cholinergique, même si elle semble constituer un "pilier" de l'altération cognitive au cours du vieillissement cérébral, n'est cependant pas isolée car d'autres systèmes de neurotransmission cérébraux sont altérés. Nos travaux réalisés chez l'animal montrent l'implication du système cholinergique cérébral dans la réalisation d'une anesthésie au propofol [16]. Une altération cholinergique préalable, induite par une immunotoxine, augmente la puissance anesthésique du propofol. De plus, cette augmentation de puissance anesthésique du propofol a été observée chez des animaux ayant une altération cholinergique, plus particulièrement dans le cortex et l'hippocampe, qui sont des structures anatomiques particulièrement impliquées dans la cognition. Par ailleurs, Schliebs et Arendt [17] avaient montré une corrélation entre l'évaluation du statut cognitif chez l'Homme par le Mini Mental Test de Folstein (MMS) et le nombre de neurones cholinergiques dans le cerveau antérieur. Cette étude nous a permis de faire l'hypothèse que le statut cognitif (en partie représenté par cette population de neurones cholinergiques du cerveau antérieur) des patients évalués par le MMS puisse influencer sur la consommation de propofol pour maintenir un état anesthésique. Ainsi, notre dernière étude réalisée chez l'Homme nous a permis de mettre en évidence une corrélation entre le statut cognitif préalable du patient (évaluation cognitive par le MMS) et la consommation de propofol chez des patients âgés de plus de 65 ans, bénéficiant d'une chirurgie traumatologique (ostéosynthèse du col fémoral). Les besoins anesthésiques de propofol pour maintenir un état anesthésique (évalué par l'index bispectral) varient non pas en fonction de l'âge, mais du statut cognitif du patient (reflet bien évidemment très indirect et partiel du nombre ou de la fonctionnalité de cette population de neurones cholinergiques), l'existence d'une altération cognitive préalable s'accompagnant, ainsi, d'une augmentation de la puissance anesthésique du propofol (Laalou et al, BJA in press). L'âge n'est donc pas le reflet du statut cognitif des patients, notamment après 60 ans.

Une telle modification de la sensibilité cérébrale au propofol peut diminuer ou augmenter la puissance de son effet hypnotique aussi bien pour la réalisation que pour le maintien d'un état anesthésique. On peut imaginer que la moindre disponibilité en récepteur et/ou leur altération fonctionnelle puissent perturber l'interaction, au niveau cérébral, entre l'agent anesthésique et les récepteurs cholinergiques et expliquer ainsi qu'il y ait besoin de moins d'agent anesthésique pour aboutir à un état anesthésique.

HYPOTHÈSES INFLAMMATOIRES

L'autre hypothèse principale, sous-tendant les mécanismes possibles pouvant expliquer ces dysfonctions cognitives observées en post-opératoire, est probablement celle de l'agression tissulaire et des conséquences inflammatoires qui en découlent. Ainsi, la chirurgie et ses différentes conséquences inflammatoires ou humorales associées, sont probablement des facteurs qui interviennent plus spécifiquement que la durée propre de l'anesthésie et/ou de la chirurgie.

L'équipe de Shimada et al (1993) avait montré chez l'animal que la sécrétion de cytokines plasmatiques était très élevée après chirurgie, l'anesthésie seule n'ayant aucun effet sur la production de ces protéines de l'inflammation. Or, la réponse inflammatoire (notamment via la production d'un certains nombres de cytokines) semble dépendre du degré de traumatisme tissulaire et des complications post-opératoires qui peuvent en découler. C'est probablement, en partie par ce biais, que la durée d'anesthésie intervient comme facteur associé, dans l'émergence des dysfonctions cognitives post-opératoires. De nombreuses études animales ont ainsi mis en évidence un rôle probable des médiateurs de l'inflammation (TNF β , IL-1, IL-6, IL-8, cyclooxygénase 2...) dans les facteurs pouvant être impliqués dans l'incidence des dysfonctions cognitives (Kudoh et al, 2005 ; Wan et al, 2007). Ainsi, des récepteurs à l'IL-1 et l'IL-6 ont été localisés au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal (zone anatomique importante dans la cognition) et, de plus, ces protéines de l'inflammation traversent la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, les cytokines produites en réaction à l'agression tissulaire exercent un effet direct et indirect sur le système nerveux central. D'autre part, la réponse inflammatoire dans un contexte de chirurgie est augmentée chez les souris âgées (Rosczyk et al, 2008). A la vue de ces différentes données de la littérature, une autre hypothèse physiopathologique serait celle de l'inflammation et de ses conséquences probables au niveau cérébral. Le cerveau serait ainsi sensible aux effets de l'inflammation et probablement plus vulnérable au cours du vieillissement. Ainsi, l'hypothèse inflammatoire semble avoir un rôle important pour expliquer la pathogenèse des POCD et certains auteurs suggèrent que le fait de bloquer ou de diminuer cette réponse inflammatoire (et en particulier la réponse neuroinflammatoire) pourrait faire partie d'une stratégie préventive ou thérapeutique pour la prise en charge de ces complications cognitives (Xie et al, 2009 ; Hu et al, 2009).

CONCLUSION

Au vue de ces deux principales hypothèses, pharmacologique lié à l'utilisation de nos agents anesthésiques ou inflammatoire liée à l'agression tissulaire, il semble ainsi apparaître que c'est cette "rencontre" avec un état "cérébral particulier" (cerveau vieillissant) qui peut entraîner les perturbations cognitives observées. Il est évident que les facteurs de risques sont multiples mais cependant dominés par l'âge du patient et, avant tout, par son statut "cérébral" ou "cognitif" préalable au geste anesthésique et/ou chirurgical réalisé. L'urgence, à l'heure actuelle, est dans un premier temps de poursuivre les études réalisées chez l'animal pour tenter de comprendre les mécanismes physiopathologiques qui sous tendent ces dysfonctions cognitives et de poursuivre les études épidémiologiques réalisées chez l'homme pour développer des stratégies préventives et/ou thérapeutiques pour diminuer l'incidence de ces complications observées plus particulièrement chez les personnes âgées [18]. Il reste, à l'heure actuelle, à déterminer la singularité du cerveau "âgé", qui peut avoir une sensibilité différente aux agents pharmacologiques utilisés et ainsi modifier leurs puissances anesthésiques [19].

BIBLIOGRAPHIE

1. **Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KG, Lahpor JR, Borst C, Keizer AM, Nathoe HM, Grobbee DE, De Jaegere PP, Kalkman CJ;** Octopus Study Group. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA*. 2002 ;287:1405-12.
2. **Keizer AM, Hijman R, Kalkman CJ, Kahn RS, van Dijk D, Octopus Study Group.** The incidence of cognitive decline after (not) undergoing coronary artery bypass grafting: the impact of a controlled definition. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ;49 :1232-5.

3. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fridakis O, Siiverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998 ;351 :857-61.
4. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, Kuipers HM, Hanning CD, Siersma VD, Kristensen D, Canet J, Ibanaz MT, Moller JT, ISPOCD2 Investigators. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002;96:1351-7.
5. Perouansky M. Liaisons dangereuses? General anaesthetics and long-term toxicity in the CNS. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24:107-15.
6. Culley DJ, Yukhananov RY, Xie Z, Gali RR, Tanzi RE, Crosby G. Altered hippocampal gene expression 2 days after general anesthesia in rats. *Eur J Pharmacol* 2006;549: 71-8.
7. Futterer CD, Maurer MH, Schmitt A, Feldmann RE, Kuschinsky W, Waschke KF. Alterations in rat brain proteins after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 302-8.
8. Rampil IJ, Moller DH, Bell AH. Isoflurane modulates genomic expression in rat amygdala. *Anesth Analg* 2006; 102: 1431-8.
9. Jevtovic-Todorovic V, Carter LB. The anesthetics nitrous oxide and ketamine are more neurotoxic to old than to young rat brain. *Neurobiol Aging* 2005 ; 26:947-56.
10. Leung JM, Sands LP, Vaurio LE, Wang Y. Nitrous oxide does not change the incidence of postoperative delirium or cognitive decline in elderly surgical patients. *Br J Anaesth* 2006 ; 96:754-60.
11. Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, Carnini A, Kang B, Wei W, Pidikiti R, Keller JM, Eckenhoff MF. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid- β oligomerisation and cytotoxicity. *Anesthesiology* 2004;101:703-9.
12. Xie Z, Dong Y, Maeda U, Alfilie P, Culley DJ, Crosby G, Tanzi RE. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid β protein levels. *Anesthesiology* 2006; 104:988-94
13. Planel E, Richter KE, Nolan CE, Finley JE, Liu L, Wen Y, Krishnamurthy P, Herman M, Wang L, Schachter JB, Nelson RB, Lau LF. Dufibition of phosphatase activity by hypothermia. *J Neurosci* 2007; 3090-7.
14. Palotas M, Palotas A, Bjelak A, Pakaski M, Hugyecz M, Janka Z, Kalman J. Effect of general anesthetics on amyloid precursor protein and mRNA levels in the rat brain. *Neurochem Res* 2005; 30:1021-6.
15. Baranov D, Bickler PE, Crosby GJ, Culley DJ, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG, Hogan KJ, Jevtovic-Todorovic V, Palotas A, Perouansky M, Planel E, Silverstein JH, Wei H, Whittington RA, Xie Z, Zuo Z. Consensus statement : first international workshop on anaesthetics and Alzheimer's disease. *Anesth Analg* 2009;108:1627-30.
16. Laalou FZ, Pereira de Vasconcelos A, Oberling P, Cassel JC, Jeltsch H, Pain L. Involvement of the basal cholinergic forebrain in the mediation of general (propofol) anesthesia. *Anesthesiology* 2008;108:888-96.
17. Schliebs R, Arendt T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2006;113:1625-44.
18. Perouansky M, Hemmings HC. Neurotoxicity of general anesthetics : cause for concern ? *Anesthesiology* 2009;111:1365-71.
19. Laalou F-Z, Egard M, Guillot M, Noll E, Taglang G, Pain L. Influence of preoperative cognitive status on propofol requirement to maintain hypnosis in the elderly. *Br J Anaesth* 2010;105:342-6.