52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Conférences d'Actualisation
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Neurotoxicité des anesthésiques généraux en pédiatrie

S. Sigaut, Y. Nivoche, S. Dahmani*

Service d'anesthésiologie, réanimation, douleur et Inserm U676. Hôpital Robert Debré. 46 boulevard Sérurier, 75019 Paris.
**Correspondant : souhayl.dahmani@rdb.aphp.fr*

POINTS ESSENTIELS

- Les agents anesthésiques par leurs effets sur la signalisation intracellulaire peuvent moduler de grandes fonctions du système nerveux central telles que la mémorisation ou la survie cellulaire.
- Les manifestations épileptoïdes du sévoflurane sont de traduction purement électrique. Toutefois, en l'absence de recul sur les effets à long terme de ce phénomène, sa prévention doit rester de mise.
- La prévention des manifestations épileptoïdes du sévoflurane se fait par : un débit maximal de sévoflurane à 6 % à l'induction et un entretien avec cet agent à un maximum de 1,5 MAC.
- L'agitation au réveil survient chez l'enfant d'âge préscolaire, après entretien au sévoflurane ou au desflurane.
- Le traitement de cette complication se fait par l'administration d'agents sédatifs. Sa prévention se fait par : l'administration de propofol en fin d'intervention, l'administration de kétamine, fentanyl, agonistes des récepteurs alpha2 adrénergiques en péropératoire par voies systémique ou locorégionale.
- Les troubles du comportement postopératoires sont souvent passagers Ces troubles sont souvent observés chez l'enfant jeune et anxieux en période préopératoire.
- Son traitement est avant tout préventif par la mise en œuvre de méthodes permettant de diminuer l'anxiété préopératoire.
- La neurotoxicité des agents anesthésiques est une réalité expérimentale. Plusieurs études ont montré que les agents anesthésiques peuvent entraîner des phénomènes de mort cellulaire et entraver le neurogénèse ayant pour conséquence des troubles des fonctions cognitives à l'âge adulte.
- La transposition de ces phénomènes à l'être humain reste très controversée et les études rétrospectives réalisées à ce jour ne vont pas dans le sens d'une atteinte au long cours des fonctions cognitives.
- Dans l'attente de résultats plus contributifs, l'administration des agents anesthésiques à doses optimales évitant tout surdosage est la principale mesure à prendre.

INTRODUCTION

Lors d'un acte chirurgical, l'anesthésie est un acte médical permissif permettant de réaliser un geste thérapeutique pour le patient sans pour autant avoir un rôle thérapeutique propre. Il se doit à ce titre d'être le moins délétère possible pour le patient. Cette logique a d'ailleurs guidé l'ensemble des investigations réalisées dans le domaine de l'anesthésie et. Il en résulte une diminution importante de la mortalité et de la morbidité liées à l'anesthésie.
On a observé ces dernières années de nouvelles complications périopératoires liées (ou partiellement liées) à l'anesthésie, dont la principale caractéristique est de survenir à distance de l'acte anesthésique et surtout de perdurer dans le temps. Ces complications touchent deux organes privilégiés : le cœur et le cerveau. Si , pour le premier, les conséquences à long terme d'événements périopératoires sont connus depuis longtemps et les moyens de les prévenir et de les traiter de mieux en mieux codifiés [1] ; le cerveau pour sa part, a une part moins riche en termes préventif. Pourtant, les effets neurotoxiques immédiats ou retardés des agents anesthésiques sont largement décrits, mais leur effet à long terme et leur prévention restent du domaine bien souvent expérimental.
D'autre part, les effets du stress chirurgical et tout particulièrement de la réaction inflammatoire qui en découle, sont des éléments non pris en compte dans la genèse de certains phénomènes comme la neurotoxicité des anesthésiques sur le cerveau en développement. Cet élément rend compte de la difficulté à transposer certains phénomènes expérimentaux à la pratique clinique.
Cette revue de la littérature a pour principal objectif de décrire les effets neurotoxiques des agents anesthésiques en pédiatrie, leurs conséquences à moyen et long terme et les moyens dont nous disposons pour les prévenir.

NEUROTOXICITE AIGUE

Plusieurs phénomènes assimilés à des phénomènes neurotoxiques ont spécifiquement été décrits dans le domaine particulier de l'anesthésie pédiatrique. Trois d'entre eux sont particulièrement intéressants et relativement bien identifiés tant pour leurs aspects épidémiologiques, préventifs que curatifs. Il s'agit des manifestations épileptogènes du sévoflurane, de l'agitation au réveil et des troubles du comportement postopératoires.

Manifestations épileptiformes du sévoflurane

Les manifestations épileptiformes du sévoflurane sont connues depuis fort longtemps. Une étude en 2003 réalisée chez des adultes sains retrouvait des décharges épileptiformes électriques à des concentrations de 1,5 à 2 MAC [2]. Chez l'enfant, les mêmes phénomènes se retrouvent avec un caractère dose-dépendant [3,4]. Toutefois, ce phénomène d'expression électrique peut se traduire dans un certain nombre de cas par des manifestations cliniques souvent discrètes et pouvant facilement passer inaperçues.
Les mécanismes responsables de ce phénomène restent peu connus. De même, les conséquences à long terme de ce phénomène demeurent à explorer et notamment le possible

retentissement sur les fonctions neurologiques à long terme, compte tenu du fait qu'expérimentalement, les décharges épileptiques peuvent être responsables de mort neuronale. Une récente étude réalisée chez des rats de 4 à 17 jours a montré le rôle potentiel de l'activation du récepteur au $GABA_A$ par le sévoflurane sur cette complication. Mais plus troublant, cet effet épileptogène s'accompagnait de mort cellulaire apoptotique et d'anomalies de la potentiation à long terme (phénomène à l'origine de la mémorisation). Bien que cette étude intéresse en premier lieu des animaux nouveau-nés et que le parallèle avec l'être humain soit difficile à établir, cette étude jette un doute sur les effets potentiels que pourrait avoir ce phénomène sur les fonctions neurologiques à long terme chez l'être humain.
Certains facteurs peuvent favoriser l'apparition ou l'exacerbation de ce phénomène et en premier lieu l'épilepsie qui abaisse le seuil d'apparition de ce phénomène[5]. On peut également en rapprocher les pathologies intracrâniennes et en particulier tumorales susceptibles de décompenser au cours d'une administration de sévoflurane[3]. Enfin, certains facteurs tels que l'hyperventilation, classiquement associée à l'apparition de convulsions chez les patients épileptiques, peuvent également favoriser les manifestations épileptoïdes du sévoflurane. Cette donnée a été démontrée par une étude comparant l'induction en ventilation spontanée et contrôlée [4].
Les agents anesthésiques peuvent également moduler ce phénomène. Ainsi, les benzodiazépines en général et en particulier le midazolam, pourtant réputé pour être anticonvulsivant, ne semblent pas prévenir la survenue de ce phénomène à l'induction (Gibert S. ASA Abstract 2009, A1373). Enfin, l'induction rapide comparée à une induction en palier est un phénomène également reconnu dans la genèse des phénomènes épileptoïdes du sévoflurane (Merguiol et al. EESA).
Bien qu'aucune donnée ne vienne corroborer un éventuel effet neurotoxique à long terme des réactions épileptoïdes au sévoflurane, certaines précautions sont à prendre afin d'éviter ce phénomène ou au moins d'en diminuer l'intensité : l'induction inhalatoire doit se faire en concentrations maximales de 6 % en y associant des agents morphiniques et/ou hypnotiques dès que la voie d'abord est obtenue. Durant l'entretien de l'anesthésie, il faut s'astreindre à ne pas surdoser les patients en sévoflurane (ne pas dépasser 1,5 MAC) en s'aidant d'une anesthésie balancée. Dans la mesure du possible, éviter tout facteur aggravant tel que l'hyperventilation aussi bien à l'induction de l'anesthésie que durant son entretien. Enfin, chez les patients présentant une épilepsie éviter autant que possible le recours au sévoflurane, surtout que d'autres agents anesthésiques peuvent être utilisés[3].

Agitation au réveil

Cette complication spécifiquement pédiatrique est longtemps restée peu explorée du fait de sa faible occurrence avec les anciens agents anesthésiques tels que l'halothane. L'apparition des agents anesthésiques volatiles de cinétique rapide (sévoflurane et desflurane) a démasqué cette complication en termes d'incidence estimée actuellement entre 20 et 80 %. Son étiologie reste incomprise, mais il semblerait qu'elle témoigne d'un réveil cortical rapide alors que les fonctions cognitives restent altérées mettant l'enfant dans un état de confusion mentale. Cette hypothèse a le mérite d'expliquer la plus grande incidence de l'agitation au réveil chez les

enfants d'âge préscolaire mais également sa plus grande fréquence avec des agents de cinétique rapide tels que le sévoflurane ou le desflurane.

Parmi les facteurs de risques de cette complication, l'anxiété préopératoire semble jouer un rôle important. La douleur postopératoire parait être également un élément favorisant. Toutefois, son absence, situation observable lors de l'anesthésie pour imagerie par exemple, ne prévient pas l'apparition de cette complication [6].

Cette complication se manifeste sous la forme d'une agitation incontrôlable survenant dans un délai de 15 minutes après le réveil rendant l'enfant inconsolable (y compris par les parents). Elle touche préférentiellement les enfants d'âge préscolaire. On comprend tout de suite que de telles manifestations peuvent être source de traumatismes physiques pour les enfants, mais également source d'angoisse pour les parents et les soignants [7].

Concernant, l'aspect thérapeutique, l'administration de sédatifs (midazolam ou propofol) ainsi que d'opioïdes (morphine, nalbuphine) permet de venir à bout des manifestations. Toutefois, compte tenu des conséquences tant physiques que psychiques de cette manifestation, l'aspect préventif doit primer. Une récente méta analyse [8] a montré que des molécules utilisées en pratiques anesthésiques telles que : la kétamine, les agonistes des récepteurs alpha2 adrénergiques (y compris en prémédication ou en analgésie loco régionale) et l'analgésie peropératoire permettaient de prévenir cette complication, mais que le midazolam administré en prémédication ou les inductions au propofol relayées par un entretien aux halogénés étaient inefficaces contre cette complication. Par contre, l'entretien de l'anesthésie au propofol ou son administration à la dose 1 $mgxKg^{-1}$ en fin d'intervention permettait de prévenir l'agitation au réveil. D'autre part, étant donné la relation étroite entre l'anxiété préopératoire et la genèse de cette complication, les techniques permettant de diminuer cette anxiété, telles que l'hypnose ou la distraction sont des éléments potentiellement préventifs de cette complication [9].

Certaines zones d'ombre demeurent concernant cette complication. Outre son étiologie, les moyens préventifs et tout particulièrement l'efficacité synergique des différentes molécules que nous avons citées restent à déterminer. D'autre part, la relation de cette complication avec d'autres comme les troubles du comportement postopératoire reste à déterminer. En effet, l'âge jeune des enfants, l'anxiété préopératoire ou l'utilisation de sévoflurane sont des facteurs de risques communs à ces deux pathologies. Toutefois, il est encore très délicat de les relier à la même entité nosologique.

Troubles du comportement postopératoire

Il s'agit également d'une manifestation purement pédiatrique se caractérisant par des troubles du comportement du type anxiété de séparation, énurésie, agressivité, refus de l'autorité et problèmes d'alimentation survenant en période postopératoire.

Dans une récente étude consacrée aux facteurs de risques de cette complication, les auteurs ont retrouvé sur un échantillon de 260 enfants une incidence de 80 % au premier jour postopératoire et 30 % au quinzième jour postopératoire[10]. De manière intéressante ces auteurs retrouvaient comme facteurs de risques : une anxiété préopératoire comme facteur prédictif de l'anxiété postopératoire ; un âge jeune comme facteur prédictif de l'anxiété de séparation et un tempérament inhibé comme facteur de risque de troubles de sommeil

postopératoire. Dans une autre série de 1250 patients, les auteurs retrouvaient une fréquence de ces modifications de 16 % à 3 jours et de 30 % à 30 jours[11]. Les facteurs de risques étaient : le jeune âge, l'anxiété parentale, l'admission en hospitalisation classique et des antécédents d'anesthésie difficile. L'entretien préopératoire avec l'anesthésiste ne semblait pas avoir un rôle préventif mais au contraire un rôle aggravant sans qu'aucune explication n'ait été trouvée à ce phénomène. Enfin, la lecture d'un livret explicatif était associée à une diminution de la fréquence des troubles de comportement à 30

Ces études résument en outre les données de la littérature concernant les facteurs de risques de cette complication que sont : l'âge des patients, leur tempérament préopératoire et tout particulièrement leur sociabilité et surtout l'anxiété préopératoire. D'autre, part, une étude a montré que cette complication était plus fréquente après anesthésie au sévoflurane en comparaison à l'halothane[12].

Cette pathologie bien que souvent passagère peut devenir préoccupante si elle perdure dans le temps prenant alors le statut d'une pathologie chronique nécessitant le recours à une aide spécialisée.

L'un des principaux axes de prévention la concernant est l'action sur l'anxiété préopératoire de l'enfant certes, mais également celle des parents[13,14]. Il a été clairement démontré que l'anxiété parentale influençait celle de l'enfant. Une intéressante étude corrélait d'ailleurs l'amylase salivaire des parents (témoins de l'anxiété de ces derniers) à l'anxiété des enfants [15]. D'autre part, une récente étude de l'équipe de Kain a montré que l'anxiété périopératoire des enfants était liée au tempérament de ces derniers (en particulier leur sociabilité), à celle des parents et enfin à la prise en charge de la douleur postopératoire.

Les différentes méthodes utilisées afin de prévenir l'anxiété des enfants, outre la classique prémédication pharmacologique [16] par les benzodiazépines, sont : une bonne explication de l'anesthésie au travers de l'entretien au cours de la consultation d'anesthésie ou mieux au travers de livres ou de vidéos explicatives. Récemment une étude a également montré l'intérêt d'une immersion de l'enfant dans le bloc opératoire au travers de visite de ce dernier assortie d'une explication du déroulement de l'anesthésie et de la chirurgie[17,18]. Toutefois, on conçoit rapidement les limites de cette méthode en terme tant humain que financier. D'autres méthodes telles que l'hypnose semblent également être d'un bon apport dans ce domaine, mais nécessitent une formation spécialisée et la disponibilité du personnel[18]. Enfin, la présence des parents à l'induction de l'anesthésie ne semble pas diminuer l'anxiété des enfants à l'induction[19].

Les modalités de prise en charge des enfants semblent également jouer un rôle. En effet, outre le bénéfice financier fréquemment avancé en faveur de la prise en charge ambulatoire, il semblerait qu'elle diminue l'incidence des troubles du comportement postopératoire. Ce qui constitue un argument médical en faveur de la promotion de ce type de prise en charge.

Insistons enfin, sur le rôle potentiellement délétère de la douleur postopératoire sur l'anxiété des enfants et surtout sur leur mauvais vécu de la période périopératoire. Cet élément est à prendre en considération au-delà du caractère éthique de l'analgésie postopératoire.

NEUROTOXICITE CHRONIQUE

La neurotoxicité des agents anesthésiques dans le domaine pédiatrique est probablement le sujet le plus sensible de cette revue, mais surtout un sujet de grandes controverses et de préoccupations pour tous les anesthésistes pédiatres. En effet, des études expérimentales tendent à monter (avec des limites que nous aborderons) qu'utilisés sur un cerveau en développement, les agents anesthésiques sont susceptibles de causer de la mort cellulaire mais également des altérations de la synaptogénèse et de la croissance dendritique s'accompagnant de troubles des fonctions cognitives à l'âge adulte [20,21]. Bien que la transposition directe de ces données à la pratique humaine reste délicate, le caractère obligatoire de l'anesthésie au cours des actes chirurgicaux, rend difficile des études méthodologiquement déterminantes pour les résultats et rend compte de l'intensité du débat concernant ces effets.

Les agents anesthésiques agissent essentiellement par deux mécanismes : un blocage des récepteurs au glutamate et tout particulièrement du récepteur au NMDA et par la potentialisation (ou la stimulation) du récepteur au $GABA_A$. Ces récepteurs ont des rôles respectivement activateurs et inhibiteurs de la transmission synaptique dans le système nerveux central adulte. Des données expérimentales ont montré que le blocage des récepteurs NMDA durant le développement entraînait une apoptose cellulaire. Les mécanismes retenus étaient un phénomène d'extinction neuronale (un neurone inhibé s'apparente à un neurone non fonctionnel) alors que la stimulation des récepteurs $GABA_A$ a été largement incriminée dans la mort cellulaire liée à l'éthanol.

Aux propres effets des agents anesthésiques sur les récepteurs de surface, effets largement impliqués dans leur action hypnotique, ces molécules peuvent également moduler un grand nombre de signaux intracellulaires impliqués dans des phénomènes de mémorisation ou de survie et mort cellulaires telles que les protéines tyrosines kinases ou les MAP kinases. Ces effets modulateurs rendent compte des divers effets à long terme des agents anesthésiques tels que la neuroprotection, mais également la neurotoxicité tant en période néonatale que chez l'adulte [22].

États des lieux de la neurotoxicité expérimentale

Le nombre d'études le plus important concernant la neurotoxicité aux agents anesthésique a été effectué sur des rongeurs (rat et souris) et des primates exposés à la kétamine (un antagoniste des récepteurs NMDA) et à l'isoflurane (agoniste $GABA_A$ et antagoniste des récepteurs au NMDA). Une récente revue de la littérature a repris ces différents travaux de manière exhaustive[20].

Concernant la kétamine, l'administration de doses unitaires jusqu'à 75 mg/kg ou de doses répétées de 10 mg/kg ne retrouvait pas d'augmentation de mort cellulaire chez le rat. Par contre, une administration de doses répétées de 20 mg/kg entraînait l'apparition de stigmates de mort neuronale. Après administration de doses plus importantes et/ou répétées de cet agent anesthésique on retrouvait des stigmates de mort neuronale associés à des troubles de la synaptogénèses susceptibles, dans certaines études, de se compliquer de troubles des fonctions cognitives à l'âge adulte. Sachant que pour une dose de 10 mg/kg on retrouve des concentrations sériques comparables à celles observées chez l'homme au cours d'une anesthésie à la kétamine, il semblerait que la kétamine soit toxique à des doses supra thérapeutiques. Toutefois, des concentrations physiologiques de 5 µg/ml peuvent, sur des

cultures cellulaires, causer des anomalies de la croissance dendritiques, pouvant en théorie être à l'origine de troubles des fonctions neurologiques au cours du développement. En utilisant des modèles expérimentaux murins, les doses de kétamine entraînant l'apparition de lésions neurotoxiques sont abaissées à 5 mg/kg (sans que cela n'affecte le devenir à long terme) ou à 20 mg/kg (avec atteinte des fonctions neurocognitives à long terme).
Enfin chez les primates, l'administration de doses de 20 à 50 mg/kg/h n'entraînait des lésions de mort cellulaire que pour des perfusions de 24 heures mais pas pour des perfusions de durées inferieures à 3 heures.
Il semblerait donc exister un effet dose et durée d'administration de la kétamine avec des modifications pouvant aller d'anomalies isolées de la synamptogénèse et de la dendrinogenèse jusqu'à l'apparition de mort neuronale avec un impact sur le devenir neurocognitif des animaux. Toutefois, bien qu'il existe des arguments pour démontrer les effets neurotoxiques potentiels de la kétamine in vivo, les expérimentations in vivo tendent à montrer que si la réalité de ces lésions et leurs conséquences sur le développement ne sont pas contestables, les concentrations nécessaires sont bien au-delà de celles obtenues en thérapeutique humaine.
Enfin, l'administration de kétamine au cours de stimulations douloureuses (test à la formaline chez le rongeur) a un rôle protecteur contre la survenue de neurotoxicité à la douleur chez le rongeur en période néonatale[23]. Ceci est incontestablement un élément majeur à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. En effet, les effets des agents anesthésiques administrés au cours d'actes chirurgicaux peuvent avoir un rôle neuroprotecteur permettant de diminuer les conséquences neurotoxiques de la réaction inflammatoire périopératoire qu'induit la douleur.
Concernant l'isoflurane, les concentrations (exprimées en % de gaz total délivré) de cet agent entraînant des lésions neuronales s'échelonnent de 0,75 à 1,5 %, chez les rongeurs. A l'âge adulte, certaines études retrouvaient des anomalies des fonctions cognitives. Chez les primates, une récente étude a montré que des lésions apoptotiques se développaient après 5 heures d'exposition à l'isoflurane à des concentrations entre 0,7 et 1,5 % [20].
Deux particularités importantes sont à noter concernant les effets toxiques des agents anesthésiques. Premièrement, la concentration et la durée de l'administration semblent jouer un rôle important dans la neurotoxicité de l'isoflurane et de la kétamine puisque par exemple une administration d'au moins 4 heures d'isoflurane, semble être requise pour l'apparition des lésions de neurotoxicité ; ce même phénomène est également observé concernant la kétamine. Une administration de faibles concentrations (0,01 µg/ml) sur une durée de 24 heures peut induire des troubles de la dendrinogénèse. Il est également intéressant de noter le caractère synergique des drogues anesthésiques sur l'apparition des lésions de neurotoxicité puisqu'une co-adimistration d'isoflurane à 0,75 % du N_2O à 75 % et du midazolam à 9 mg/kg, pendant 2 à 6 heures sur des rats à P7 peut induire des lésions de mort neuronale [20].
D'autre part, l'âge des animaux semble également être un élément déterminant dans la genèse des lésions, et c'est là un point crucial puisqu'il détermine la transposition des résultats de l'expérimental à l'adulte. La fenêtre de neurotoxicité observée dans les divers modèles de rongeurs se situe entre P5 et P14 (entre le cinquième et dixième jour postnatal), correspondant au pic de la neurogénèse chez ces espèces.

Comment interpréter ces résultats et les transposer à la clinique humaine

Avant d'aborder les études cliniques réalisées afin d'élucider la réalité des phénomènes de neurotoxicité des agents anesthésiques en période périnatale, il parait important d'étudier la transposition des résultats expérimentaux à la pratique humaine.
Premier élément à considérer : le contexte ; les études expérimentales sont réalisées en dehors de tout contexte chirurgical en présence de la seule stimulation par des agents anesthésiques. Or, comme nous l'avons mentionné, la kétamine par exemple a un rôle protecteur contre les lésions neurotoxiques induites par la douleur [23]. D'autre part, le rôle de l'inflammation systémique dans la genèse des lésions neurologiques est une donnée qui se confirme[24]. Or, plutôt qu'être neurotoxiques, les agents anesthésiques pourraient avoir au contraire un effet bénéfique (par analogie avec la neuroprotection observée au cours des stimuli ischémiques).
Le deuxième élément à prendre en compte est l'effet concentration : si une durée suffisante d'exposition à l'isoflurane semble, à dose thérapeutique, pouvoir entraîner des lésions neurotoxiques, il n'en va pas de même pour la kétamine pour laquelle des doses plus élevées sont en général nécessaires pour obtenir ces types de lésions. Toutefois, il faut garder à l'esprit que des doses de 100 mg/kg sont nécessaires pour anesthésier une souris adulte. D'autre part, des doses hypnotiques de propofol peuvent sur un modèle murin entraîner l'apparition de mort neuronale, ce qui témoigne d'une certaine neurotoxicité à dose suprathérapeutique chez l'homme mais finalement thérapeutique chez l'animal étudié [25]. D'ailleurs, cet effet pourrait expliquer les disparités de résultats en fonction de l'espèce étudiée pouvant rendre compte, par exemple, des seuils de concentrations différentes de kétamine nécessaires pour induire des lésions neurotoxiques entre la souris et rat.
Enfin, élément important le pic des lésions observées chez les rongeurs est concomitant à la dendrinogénèse et à la synaptogénèse. Toutefois, ce processus est maximal entre 26 semaines d'aménorrhée et trois mois postnatal chez l'homme et se poursuivant plus longuement durant la vie. Dans ces conditions, une anesthésie chez une femme enceinte ou des enfants pourrait être susceptible d'entraîner des phénomènes de neurotoxicité. Toutefois, de récents rapports ont revu cette fenêtre à la baisse en la faisant coïncider chez l'homme entre la 17e et la 20e semaine de grossesse [26]. Durant cette période, l'exposition aux agents anesthésiques est beaucoup plus rare. Dans le même temps, les travaux effectués chez les primates sont rassurants, puisqu'une exposition à l'isoflurane à des doses proches des concentrations obtenues chez l'homme n'est pas toxique pour des administrations de 3 heures.

Mécanismes de la neurotoxicité par les agents anesthésiques

La première hypothèse concernant les mécanismes de cette mort cellulaire semble être la potentialisation des récepteurs $GABA_A$. Ceci semble être lié à ce que l'effet des récepteurs au $GABA_A$ est inversé dans les cerveaux en développement du fait de l'inversion du gradient du chlore (que ce récepteur conduit) entre le secteur intra et extracellulaire le rendant activateur et donc excitateur au cours des âges au cours desquels on observe les phénomènes neurotoxiques. En d'autres termes, le récepteur au $GABA_A$ pourrait induire des phénomènes d'excitotoxicité (comparables à ceux induits par la stimulation des récepteurs NMDA adultes au cours de l'ischémie cérébrale)[27]. A cet effet pourrait s'ajouter un rebond d'expression du récepteur au NMDA consécutif à son blocage par les agents anesthésiques [27]. Enfin, certains auteurs ont récemment décrit d'autres mécanismes liés aux neurotrophines et notamment à la voie du BDNF dont le clivage de la forme immature, inhibé par l'isoflurane, entraîne la

stimulation du récepteur $p75^{NRT}$ inducteur d'apoptose ; alors que la forme mature de cette molécule agit préférentiellement sur le récepteur TrkB promoteur de survie neuronale[28].
D'une manière assez similaire, une étude récente a également montré que le propofol, à doses anesthésiques, chez des rats à P7 entraînait une baisse de production de NGF (un facteur de croissance neuronal) ainsi qu'une diminution d'activation d'une protéine de survie cellulaire (Akt)[29].
Enfin, il faut noter que certaines données récentes ont montré que les agents anesthésiques pouvaient ralentir la prolifération de cellules souches et perturber la dendrinogénèse (en particulier chez les animaux plus âgés) sans toutefois y entraîner de mort cellulaire [27]. Ces résultats sont très importants à prendre en compte dans la mesure où la neurogénèse reste active toute la vie. Dans ce cas, à l'âge adulte les troubles des fonctions cognitives consécutifs à une exposition aux agents anesthésiques en période néonatale, seraient en partie ou en totalité dus à un ralentissement de la neurogénèse à partir des précurseurs neuronaux[30]. Dans la même logique le phénomène de mort neuronale apoptotique pourrait intéresser des cellules prédestinées à l'apoptose, la mort cellulaire programmée faisant partie intégrante du développement normal du cerveau (l'inhibition de cette apoptose naturelle est responsable de troubles neurologiques du développement). Les agents anesthésiques pourraient jouer un rôle accélérateur sur des phénomènes naturels sans pour autant être directement responsables de la totalité des effets à long terme sur les fonctions cognitives[27].

Etudes cliniques

Deux études ont récemment été publiées sur le sujet. La première concernant l'administration d'anesthésiques au cours de l'accouchement par voie basse ou par césarienne[31]. Dans cette série de 497 patients, l'évaluation des fonctions d'apprentissage n'a pas pu montrer l'altération de ces dernières en rapport avec l'anesthésie, qu'elle soit générale ou locorégionale. De manière assez surprenante, les patients nés par césarienne sous anesthésie locorégionale présentaient un meilleur devenir neurologique que ceux nés par voie basse sous le même type d'anesthésie. Bien entendu, cette étude reste critiquable sur le plan méthodologique étant donné son caractère rétrospectif ayant nécessité une analyse statistique ajustée sur le sexe, le terme, le poids de naissance, l'exposition à l'anesthésie avant l'âge de 4 ans et le niveau d'éducation des parents. Toutefois, ce résultat indique qu'une brève anesthésie en période périnatale n'a pas de conséquence sur le développement de troubles d'apprentissage à cinq ans.
Concernant l'anesthésie au cours de l'enfance, Wilder et al. [32] ont publié une étude rétrospective qui a comparé 593 enfants ayant bénéficié d'une chirurgie sous anesthésie à des patients contrôles. L'analyse des résultats s'est faite par ajustement à l'âge gestationnel des patients, au sexe et au poids à la naissance. Seuls les enfants ayant plus de deux anesthésies présentaient une altération des fonctions cognitives. Là encore les sources de biais sont nombreuses mais le plus important reste l'effet de la pathologie causale de l'intervention sur les fonctions cognitives.
Ces deux études restent bien entendu rétrospectives et ont analysé les résultats en se basant sur des ajustements par des facteurs considérés comme potentiellement responsables de troubles des fonctions neurologiques, sans pour autant exclure que certains de ces facteurs aient été méconnus. D'autre part, cette analyse, pratiquée au travers de registres, a été réalisée

par des institutions éducatives d'un état des Etats-Unis, ce qui témoigne d'emblée de la préoccupation des autorités concernant l'éducation des enfants. Ce facteur pourrait gommer les phénomènes de neurotoxicité qui auraient pu se voir dans des circonstances plus « normales ».

De manière plus générale, l'ensemble de la communauté scientifique insiste sur le nécessité et l'urgence de réaliser des études prospectives à large échelle, d'autant plus rapidement que deux décennies de suivi seront nécessaires avant d'obtenir des résultats [33].

Quelles conclusions pour notre pratique quotidienne

Compte tenu des difficultés d'interprétation liées aux doses d'anesthésiques et l'extrapolation des résultats de modèles animaux à la pratique humaine et la qualité des études cliniques réalisées à ce jour ; il est difficile d'affirmer la réalité des effets neurotoxiques des agents anesthésiques chez l'être humain. D'autre part, la multitude des phénomènes pouvant être responsables de neurotoxicité en période périopératoire, rend difficile l'incrimination des seuls agents anesthésiques comme responsables de potentielles altérations des fonctions cognitives à long terme.

Toutefois, en partant d'un principe de précautions certaines règles de bon sens sont à appliquer : une administration optimale des agents anesthésiques évitant le surdosage tout en limitant les facteurs participants (et potentiellement responsables) des phénomènes de neurotoxicité tels que l'hypoxie, l'hyperthermie, la douleur, l'hypotention ou le bas débit cardiaque.

RÉFÉRENCES

1. Mantz J, Dahmani S, Paugam-Burtz C. Outcomes in perioperative care. Curr Opin Anaesthesiol
2. Jaaskelainen SK, Kaisti K, Suni L, Hinkka S, Scheinin H. Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia. Neurology 2003; 61: 1073-8
3. Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. Paediatr Anaesth 2005; 15: 266-74
4. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sarkela M, Lindgren L, Mennander S, Korttila K, et al. Sevoflurane mask induction of anaesthesia is associated with epileptiform EEG in children. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 805-11
5. Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, Sankawa H. The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy. Anesth Analg 2000; 91: 989-95
6. Cravero J, Surgenor S, Whalen K. Emergence agitation in paediatric patients after sevoflurane anaesthesia and no surgery: a comparison with halothane. Paediatr Anaesth 2000; 10: 419-24
7. Aouad MT, Nasr VG. Emergence agitation in children: An update. Current Opinion in Anaesthesiology 2005; 18: 614-9
8. Dahmani S, Stany I, Brasher C, Lejeune C, Bruneau B, Wood C, et al. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. Br J Anaesth; 104: 216-23

9. Arai YC, Ito H, Kandatsu N, Kurokawa S, Kinugasa S, Komatsu T. Parental presence during induction enhances the effect of oral midazolam on emergence behavior of children undergoing general anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 2007; 51: 858-61

10. Fortier MA, Del Rosario AM, Martin SR, Kain ZN. Perioperative anxiety in children. Paediatr Anaesth

11. Stargatt R, Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, et al. A cohort study of the incidence and risk factors for negative behavior changes in children after general anesthesia. Paediatr Anaesth 2006; 16: 846-59

12. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Weinberg ME, Mayes LC, Wang SM, Gaal D, et al. Sevoflurane versus halothane: postoperative maladaptive behavioral changes: a randomized, controlled trial. Anesthesiology 2005; 102: 720-6

13. Kain ZN, Mayes LC, O'Connor TZ, Cicchetti DV. Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 1238-45

14. Kain ZN, Wang SM, Mayes LC, Caramico LA, Hofstadter MB. Distress during the induction of anesthesia and postoperative behavioral outcomes. Anesth Analg 1999; 88: 1042-7

15. Arai YC, Kandatsu N, Ito H, Sato Y, Satake Y, Mizutani M, et al. Induction and emergence behavior of children undergoing general anesthesia correlates with maternal salivary amylase activity before the anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 285-8

16. Kain ZN, Mayes LC, Wang SM, Hofstadter MB. Postoperative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. Anesthesiology 1999; 90: 758-65

17. Kain ZN, Caramico LA, Mayes LC, Genevro JL, Bornstein MH, Hofstadter MB. Preoperative preparation programs in children: a comparative examination. Anesth Analg 1998; 87: 1249-55

18. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA. Preoperative psychological preparation of the child for surgery: an update. Anesthesiol Clin North Am 2005; 23: 597-614, vii

19. Yip P, Middleton P, Cyna AM, Carlyle AV. Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD006447

20. Loepke AW, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. Anesth Analg 2008; 106: 1681-707

21. Wang C, Slikker W, Jr. Strategies and experimental models for evaluating anesthetics: effects on the developing nervous system. Anesth Analg 2008; 106: 1643-58

22. Mantz J, Dahmani S. Exploring the mechanisms of general anesthesia. Acta Anaesthesiol Belg 2008; 59: 167-71

23. Anand KJ, Garg S, Rovnaghi CR, Narsinghani U, Bhutta AT, Hall RW. Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. Pediatr Res 2007; 62: 283-90

24. Den U, Favrais G, Plaisant F, Winerdal M, Felderhoff-Mueser U, Lampa J, et al. Systemic inflammation sensitizes the neonatal brain to excitotoxicity through a pro-/anti-inflammatory imbalance: Key role of TNFalpha pathway and protection by etanercept. Brain Behav Immun 2009

25. Cattano D, Young C, Straiko MM, Olney JW. Subanesthetic doses of propofol induce neuroapoptosis in the infant mouse brain. Anesth Analg 2008; 106: 1712-4

26. Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, Anand KJ. Extrapolating brain development from experimental species to humans. Neurotoxicology 2007; 28: 931-7

27. Perouansky M, Hemmings HC, Jr. Neurotoxicity of general anesthetics: cause for concern? Anesthesiology 2009; 111: 1365-71

28. Head BP, Patel HH, Niesman IR, Drummond JC, Roth DM, Patel PM. Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system. Anesthesiology 2009; 110: 813-25

29. Pesic V, Milanovic D, Tanic N, Popic J, Kanazir S, Jevtovic-Todorovic V, Ruzdijic S. Potential mechanism of cell death in the developing rat brain induced by propofol anesthesia. Int J Dev Neurosci 2009; 27: 279-87

30. Briner A, De Roo M, Dayer A, Muller D, Habre W, Vutskits L. Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis. Anesthesiology; 112: 546-56

31. Sprunger JK, Reese CT, Decter RM. Can standard open pediatric urological procedures be performed on an outpatient basis? Journal of Urology 2001; 166: 1062-1064

32. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, Gleich SJ, Schroeder DR, Weaver AL, Warner DO: Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. Anesthesiology 2009; 110: 796-804

33. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA. Use of anesthetic agents in neonates and young children. Anesth Analg 2007; 104: 509-20