




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



Revue générale

## Effets des agents anesthésiques sur le cerveau en développement

### *Effects of general anaesthetics on the developing brain*

F. Mons<sup>a,b</sup>, P. Kwetieu de Lendeu<sup>b</sup>, S. Marret<sup>a,b</sup>, V. Laudénbach<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire EA 4309, service de pédiatrie néonatale et réanimation, CHU Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France

<sup>b</sup> IFRMP 23, UFR médecine-pharmacie, laboratoire EA 4309 neovasculaire « endothélium microvasculaire et lésions cérébrales néonatales », institut hospitalo-universitaire de recherche biomédicale, 22, boulevard Gambetta, 76183 Rouen cedex, France

#### IN F O A R T I C L E

##### Historique de l'article :

Reçu le 7 avril 2009

Accepté le 22 février 2010

Disponible sur Internet le 26 mai 2010

##### Mots clés :

Nouveau-né  
 Anesthésiques  
 Développement cérébral  
 Neurogenèse  
 Neurotoxicité  
 Apoptose  
 Synaptogenèse  
 Séquelles neurologiques

##### Keywords:

Newborn  
 Anaesthetics  
 Developing brain  
 Neurogenesis  
 Neurotoxicity  
 Apoptosis  
 Synaptogenesis  
 Neurological disabilities

#### R É S U M É

**Objectif.** – Faire le point sur l'état actuel des connaissances en termes de toxicité des anesthésiques sur le cerveau en développement.

**Acquisition des données.** – Recherche dans la banque de données Medline des articles de langue française et anglaise, publiés depuis le début des années 1980. Les mots clés, employés séparés ou en combinaison, étaient *anesthetics, developing brain, neurodevelopment, neurogenesis, synaptogenesis, neurotoxicity, apoptosis*. Nous avons retenu les articles originaux et les revues générales.

**Synthèse.** – Depuis une vingtaine d'années, des résultats obtenus lors d'expériences menées chez différents rongeurs, mais aussi chez le primate non humain, ont suggéré la possibilité d'une majoration des phénomènes de mort neuronale (apoptose) qui accompagnent le développement normal du cerveau en cas d'exposition à différents agents anesthésiques. Cette mort neuronale ne se limite pas à des observations au niveau cellulaire mais peut s'accompagner de troubles des performances comportementales chez l'animal parvenu à l'âge adulte. Toutefois, dans la majorité des cas, les expériences ont été conduites chez des animaux ne subissant aucune agression chirurgicale ni soumis à un stress chronique tel qu'on peut l'observer en réanimation. De plus, les résultats rapportés sont contradictoires, certains auteurs ne confirmant pas l'effet neurotoxique des agents anesthésiques. Enfin, les rares données cliniques disponibles ne permettent pas d'affirmer, à ce jour, l'existence d'un effet délétère de l'anesthésie sur le développement cognitif des enfants.

**Conclusion.** – Cette revue pose la question de l'innocuité des agents anesthésiques sur le cerveau en développement. Des études cliniques complémentaires doivent être menées afin de l'explorer chez l'humain.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### A B S T R A C T

**Objective.** – To expose the current knowledge about the anaesthetic effects on the developing brain.

**Data sources.** – Publications (original articles and reviews) in English and in French language from 1980 were obtained from the Medline database using alone or in combination following keywords: *anaesthetics, developing brain, neurodevelopment, neurogenesis, synaptogenesis, neurotoxicity, apoptosis*.

**Data synthesis.** – Several lines of evidence resulting from animal experiments conducted in rodents and non-human primates have suggested that exposing the developing brain to anaesthetic drugs may elicit an increase a physiological programmed neuronal death (i.e. apoptosis). This neuronal death is not only seen at the cellular level but also results in alterations in some behavioural abilities in the adult animal. However, the vast majority of experiments reported have been conducted in animals not exposed to any surgical or painful stimulation. Moreover, the literature raises contradictory results, some authors not confirming this neurotoxic effect of anaesthetic drugs. Last, available clinical data are scarce and do not allow to claim that exposure to general anaesthesia definitely alters the cognitive development of children.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [Vincent.laudenbach@chu-rouen.fr](mailto:Vincent.laudenbach@chu-rouen.fr) (V. Laudénbach).

*Conclusion.* – This review raises the question of the innocuity of anaesthetic agents on the developing brain; further clinical trials are required in order to test this effect on human babies.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Les molécules employées lors d'une sédation en réanimation ou d'une anesthésie générale (exception faite des curares) visent classiquement à induire les composantes suivantes : sédation, amnésie, anxiolyse, hypnose, analgésie et contrôle de la réponse neurovégétative aux stimuli douloureux. Par définition, cela ne peut être obtenu qu'à l'aide de drogues interférant avec le fonctionnement normal du système nerveux central (SNC), notamment en modulant la transmission synaptique et l'activité électrique neuronale. Plusieurs dizaines d'années se sont écoulées depuis l'obtention des premières évidences expérimentales concernant les mécanismes d'action des agents anesthésiques généraux [1]. Pendant toutes ces années, il était couramment admis que l'effet de ces agents sur le cerveau était réversible, n'entraînant aucune modification durable des grandes fonctions cérébrales. Tout au plus évoquait-on une participation de ces agents dans l'apparition d'états confusionnels postopératoires transitoires, plus fréquents chez le sujet âgé [2]. La persistance de dysfonctions cognitives à distance d'une intervention était identifiée comme fréquente chez les patients, surtout âgés, ayant eu une chirurgie cardiaque [3–5] mais, d'une part, l'incidence de ces dysfonctions cognitives variait selon les critères de jugement considérés et, d'autre part, les facteurs pathogènes incriminés semblaient liés au terrain et à l'intervention (circulation extra-corporelle, notamment) beaucoup plus qu'aux agents anesthésiques.

Plus récemment, certains travaux, basés sur la réalisation de tests psychométriques à distance d'une intervention, conduits notamment par le groupe européen International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD) ont révélé l'existence de dysfonctions cognitives postopératoires prolongées (à trois mois) chez près de 10 % des patients de plus de 60 ans opérés d'une chirurgie majeure non cardiaque [6]. Cela suggérait un effet délétère durable de la procédure anesthésie-chirurgie sur les fonctions cérébrales supérieures. Toutefois, une autre étude menée par le même groupe chez des patients observés un à deux ans après la chirurgie ne retrouvait pas cette augmentation d'incidence des dysfonctions cognitives par rapport à une population contrôle [7]. Par ailleurs, l'existence de dysfonctions cognitives postopératoires prolongées chez les patients plus jeunes n'est pas non plus clairement documentée [8]. Enfin, à l'instar d'études plus anciennes et de moindre ampleur, les travaux cités ci-dessus n'ont pas rattaché l'apparition d'une dysfonction cognitive postopératoire à l'une ou l'autre modalité d'anesthésie, ce qui plaide pour une implication d'autres facteurs que les agents anesthésiques (troubles métaboliques, facteurs divers liés au terrain ou à l'intervention) [6].

Encore plus récemment, des résultats expérimentaux et certaines études cliniques ont introduit un doute quant à l'innocuité des agents anesthésiques au niveau cérébral, plus particulièrement lorsque ces agents sont administrés au cours du développement (grossesse, période néonatale et petite enfance). Ce doute a germé jusqu'à entraîner un débat professionnel et même des communiqués de presse dans différents pays européens (Belgique, Suisse, France notamment). Nous ferons ici le point sur les données disponibles tout en soulignant les limites des différentes études, qui ne nous paraissent pas en l'état actuel de justifier une modification brutale des pratiques. Le cas particulier des anesthésiques locaux, dont la toxicité neurologique potentielle

(dépendant du mode d'administration) est bien documentée, ne sera pas abordé.

## 2. Modalités d'acquisition des données

Pour ce travail, nous avons utilisé la base de données Medline afin de réaliser une revue de la littérature internationale (anglaise et française) en utilisant les critères suivants :

- les mots clés : *anesthetics, developing brain, neurodevelopment, neurogenesis* ;
- *synaptogenesis, neurotoxicity, apoptosis* ;
- les limites : de 1980 à nos jours ;
- les types d'articles : articles originaux, revues et mises au point.

## 3. Rappels

### 3.1. Développement normal du système nerveux central

Les principales étapes du développement cérébral sont :

- la formation du tube neural ;
- la prolifération puis la migration des différentes populations cellulaires neurales, permettant notamment la mise en place de l'architecture du cortex ;
- la gyration (développement des circonvolutions corticales) ;
- la croissance des neurites ;
- la synaptogenèse et les processus de stabilisation synaptique (élimination de synapses redondantes et en excès).

Les neurotransmetteurs et leurs récepteurs apparaissent tôt au cours du développement, avant l'apparition des synapses. Les croissances axonale et dendritique et la synaptogenèse interviennent ensuite, au cours de la seconde moitié de la grossesse chez l'humain (à partir de 24 semaines d'aménorrhée) et se poursuivent au cours des premières années de vie. Au cours de cette période, les neurones sont extrêmement sensibles aux dysfonctionnements synaptiques (activation ou inhibition excessives).

### 3.2. Neurotransmission et mécanismes d'action des agents anesthésiques généraux

Le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central (SNC) est le glutamate. Il agit via différentes familles de récepteurs, parmi lesquelles le récepteur NMDA (sensible au N-méthyl-D-aspartate et couplé à un canal ionique fortement perméable à l'ion Ca<sup>++</sup>) qui est impliqué non seulement dans la transmission synaptique, mais aussi dans des phénomènes de plasticité cérébrale et de développement pré- et post-natal du SNC. Très schématiquement, on peut dire que le système glutamatergique exerce des fonctions duales. D'une part, une augmentation majeure des concentrations de glutamate synaptique et extra-synaptique, observée, par exemple, à la suite d'une dépoliarisation postanoxique, entraîne par l'intermédiaire de l'hyperactivation des récepteurs (NMDA, notamment) un ensemble de réactions intracellulaires regroupées sous le vocable de cascade excitotoxique. Cette cascade comporte une activation anormale de systèmes enzymatiques (protéases, lipases, NO synthases, caspases) à l'origine d'une peroxydation des lipides membranaires,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2746443>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2746443>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)