

CHUM

Agents anesthésiques et protection cérébrale

François Girard, MD, FRCPC
 Professeur adjoint UdM
 Anesthésiologiste CHUM

Plan de la présentation

- Bref historique de l'aventure de la protection cérébrale
- Mais quel est le mécanisme, en bref
- Évidences animales de protection cérébrale
- Évidences chez l'humain

CHUM

Bref historique de la protection cérébrale

Requiem for a Heavyweight
In Memory of John D. Michenfelder, M.D.



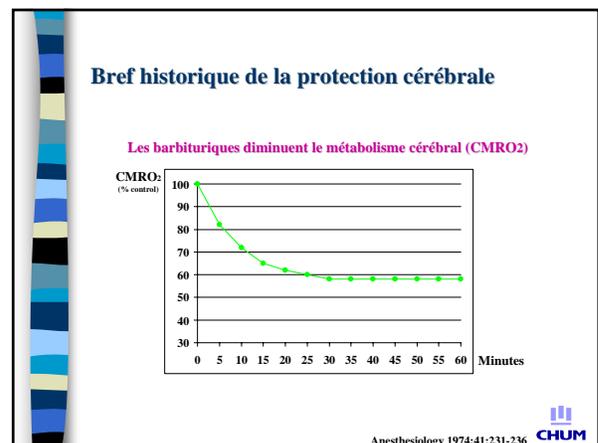
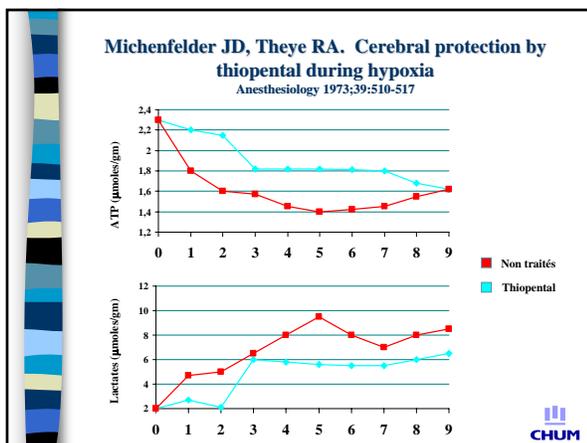
CHUM

Bref historique de la protection cérébrale

Michenfelder JD, Theye RA. Cerebral protection by thiopental during hypoxia
Anesthesiology 1973;39:510-517

- 20 chiens séparés en 2 groupes:
 - hypotension hémorragique et hypoxie.
- Groupe hypotension hémorragique:
 - Anesthésie de base N₂O/O₂
 - 5 chiens: thiopental 15 mg/kg
 - 5 chiens: pas de traitement
 - Hémorragie pour TAM de 25 à 30 mmHg.
 - Biopsies cérébrales à 1.5, 3, 5, 7 et 9 minutes
 - Mesure du lactate et concentration d'ATP

CHUM



Bref historique de la protection cérébrale

Par analogie

Suite aux travaux de Michenfelder, il est désormais rendu clair que la protection cérébrale répond aux mêmes principes que le traitement de l'ischémie myocardique par exemple, soit de diminuer le métabolisme et donc la demande en substrats. On peut donc traiter l'ischémie cérébrale comme de la simple angine en diminuant la CMRO₂.



Bref historique de la protection cérébrale

Pour le cerveau, les corollaires de cette affirmation sont donc:

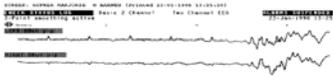
- 1) Les supprimeurs du métabolisme cérébral seront efficaces seulement s'il persiste une activité électrique cérébrale: ischémie focale (zone de pénombre) ou globale partielle. Ils seront donc inefficaces dans les cas d'ischémie globale totale (arrêt cardiaque).
- 2) Tous les médicaments ou techniques supprimant de façon équivalente la CMRO₂ auront des propriétés protectrices similaires.
- 3) Le degré de protection cérébrale sera proportionnel au degré de suppression métabolique.



Bref historique de la protection cérébrale

En clair

- 1) Les supprimeurs métaboliques sont efficaces lors des clippages temporaires en neurochirurgie, mais pas lors d'un arrêt cardiaque.
- 2) L'étomidate, le propofol, les halogénés (isoflurane, sévoflurane), les barbituriques et l'hypothermie confèrent tous le même degré de protection contre l'ischémie focale transitoire ou l'ischémie globale partielle.
- 3) Et finalement, la dose maximale protectrice de barbiturique, par exemple, est donc la dose amenant un tracé de « burst suppression » à l'EEG.




Le 1er corollaire

Les supprimeurs du métabolisme cérébral seront efficaces seulement s'il persiste une activité électrique cérébrale

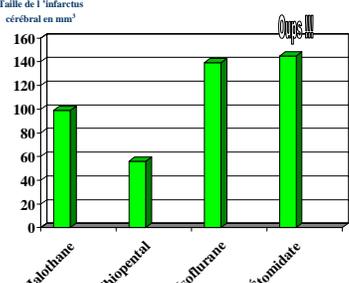
Steen PA, et al.: No barbiturate protection in a dog model of complete cerebral ischemia. *Annals of Neurology* 1979;5:343.



Mécanismes de la protection cérébrale en bref

Tous les médicaments supprimant la CMRO₂ de façon équivalente ont des propriétés protectrices similaires.

Taille de l'infarctus cérébral en mm³



Anesthésique	Taille de l'infarctus (mm ³)
Halothane	~100
Thiopental	~60
Isoflurane	~140
Étomidate	~145

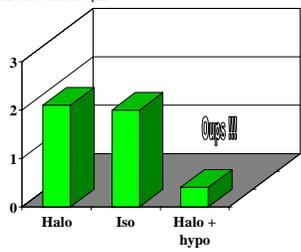
Drummond JC et al. Neurosurgery 1995;37:742-749



Mécanismes de la protection cérébrale en bref

Le degré de protection cérébrale est proportionnel au degré de suppression de la CMRO₂.

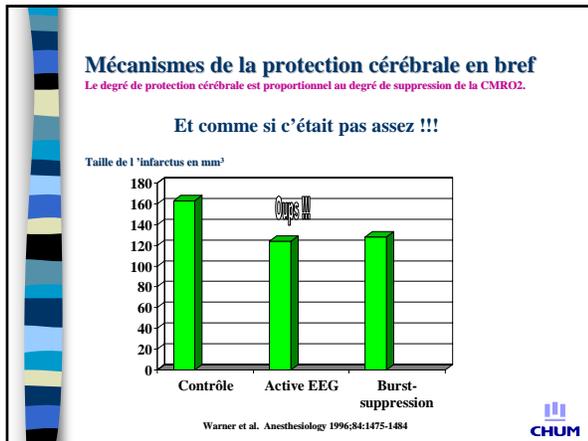
Score neurologique:
 0 = aucun neurone ischémique
 3 = plus de 50% des neurones ischémiques



Combinaison	Score neurologique
Halo	~2.5
Iso	~2.2
Halo + hypo	~0.5

Sano et al. Anesthesiology 1992;76:221-228





Mécanismes de la protection cérébrale en bref

Nous savons maintenant (depuis plus de 10 ans) qu'il est impossible d'expliquer l'effet protecteur cérébral des agents anesthésiques par la seule altération de l'offre et de la demande (diminution de la CMRO₂):

Tous les médicaments supprimant la CMRO₂ de façon équivalente n'ont pas des propriétés protectrices similaires.

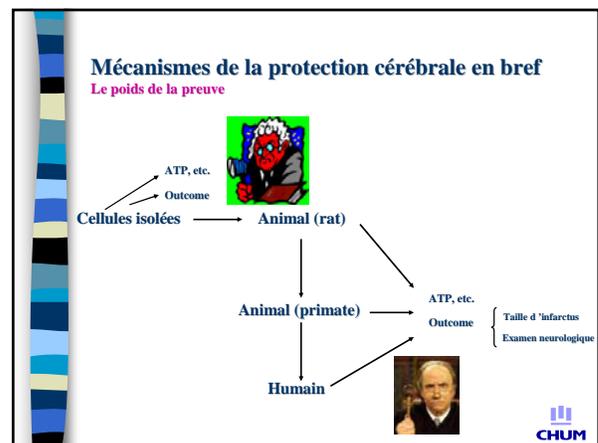
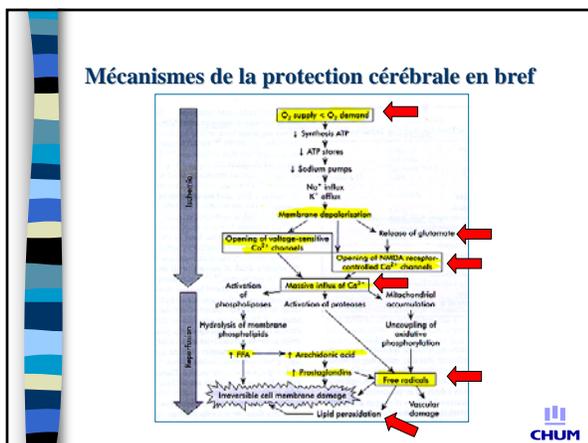
DE PLUS

Le degré de protection cérébrale n'est pas proportionnel au degré de suppression de la CMRO₂.

CHUM

- ### Évidences chez l'humain
- La petite histoire de la protection cérébrale au fil des éditoriaux
- 1981: « To Dream the impossible dream »
 - 1986: « A valid demonstration of barbiturate-induced brain protection in man - At last. »
 - 1991: « Barbiturate protection and cardiac surgery: A different result »
 - 1992: « A comfortable hypothesis reevaluated »
 - 1993: « Brain protection during anesthesia: A reader's guide »
 - 1998: « Anesthetic agents and hypothermia in ischemic brain protection »
 - 1999: « Improving neurologic outcome after cardiac surgery »
 - 2000: « Isoflurane neuroprotection. A passing fantasy, again ? »
 - 2001: « Anesthetics and cerebral ischemia - should we continue to dream the impossible dream ? »
- CHUM

- ### Mécanismes de la protection cérébrale en bref
- Ça ne devient pourtant pas clair pour autant ...
- D'autres mécanismes sont en jeu:
- Activation des récepteurs GABA (tous sauf kétamine).
 - Modulation du « stress oxydatif ».
 - Diminution de la formation intra-cellulaire de radicaux libres et de la peroxydation lipidique.
 - Effet « scavenger » des radicaux libres (kétamine, thiopental, propofol).
 - Modulation de la formation de glutamate (halothane, isoflurane, kétamine, thiopental, propofol).
 - Diminution de l'entrée de calcium dans la cellule.
 - Antagonisme des récepteurs NMDA (Kétamine).
 - Diminution du métabolisme cérébral (tous sauf kétamine).
- Wilson JX, Gelb AW. J of Neurosurg Anesthesiol 2002;14:66-79.
- CHUM



Évidences animales de protection cérébrale

Tout ce qui suit a un effet protecteur cérébral chez l'animal sauf:

- Agents anesthésiques iv:
 - Barbituriques
 - Propofol
 - Étomidate
 - Kétamine
- Agents anesthésiques halogénés
- La gomme balloune (bubble yum)



Évidences animales de protection cérébrale

Agents anesthésiques iv Les BARBITURIQUES

Les BARBITURIQUES

- ← Ils protègent le cerveau d'une foule d'animaux
← gerboise, rat, souris, chien, singe.
- ← 2 questions demeurent sans réponse:
 - « Are all barbiturates created equal ? »
→ Drummond JC, Palet PM. Anesthesiology 1996;85:1504-1505
 - Et quelle est la courbe dose-réponse ?

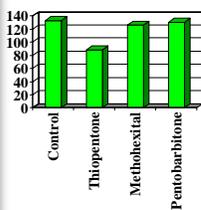


Évidences animales de protection cérébrale

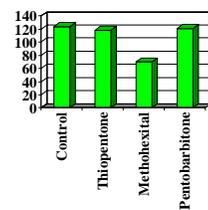
Agents anesthésiques iv Les BARBITURIQUES

Cole DJ, Cross LM, Drummond JC, et al.
Can J Anesth 2001;48:807-814

Groupe Burst-suppression



Groupe 40% Burst-suppression



Évidences animales de protection cérébrale

Agents anesthésiques iv Le PROPOFOL

Le PROPOFOL

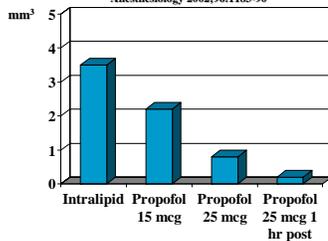
- ← Plusieurs études contradictoires initialement.
- ← Depuis l'arrivée des contrôles éveillés, son action protectrice cérébrale fait de moins en moins de doute.



Évidences animales de protection cérébrale

Agents anesthésiques iv Le PROPOFOL

Gelb AW, et al. Propofol anesthesia compared to awake reduces infarct size in rats.
Anesthesiology 2002;96:1183-90



Injection d'endothéline



Évidences animales de protection cérébrale

Agents anesthésiques iv L'ÉTOMIDATE La KÉTAMINE La LIDOCAÏNE

L'ÉTOMIDATE

- ← Quelques études montrent de la protection.
- ← Plusieurs études montrent au contraire un effet toxique cérébral, proportionnel à la dose administrée.

La KÉTAMINE

- ← Efficace dans les modèles de trauma crânien.
- ← Via blocage des récepteurs NMDA

La LIDOCAÏNE

- ← Efficace chez les animaux.



Évidences animales de protection cérébrale

Agents anesthésiques halogénés

- L'isoflurane a traversé plusieurs modes: agent protecteur, pas un agent protecteur et maintenant à nouveau un agent protecteur.
- La protection cérébrale est un phénomène partagé par tous les agents halogénés:
 - isoflurane, desflurane, sévoflurane
 - ... et même l'halothane.
- Il y a du nouveau cependant ...

CHUM

Kawaguchi M, et al. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia
Anesthesiology 2000;92:1335-42

Taille de l'infarctus (pan-nécrose)

Group	Cortex (mm³)	Subcortex (mm³)
Awake	~65	~35
Isoflurane	~35	~25

Group	Cortex (mm³)	Subcortex (mm³)
Awake	~45	~35
Isoflurane	~45	~25

CHUM

Kawaguchi M, et al. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia
Anesthesiology 2000;92:1335-42

Nécrose neuronale sélective

Group	Cortex (mm³)	Subcortex (mm³)
Awake	~18	~5
Isoflurane	~12	~3

Group	Cortex (mm³)	Subcortex (mm³)
Awake	~18	~3
Isoflurane	~5	~2

CHUM

Évidences animales de protection cérébrale

Agents anesthésiques halogénés

Le « préconditionning »

Le pré-conditionning: une définition

Phénomène par lequel une brève période d'ischémie non-léthale et d'autres stressors non-léthaux (insulte mécanique légère, cytokines, endotoxines, KCl, acide 3-nitropionique) procure de la protection contre une insulte ischémique subséquente.

CHUM

Évidences animales de protection cérébrale

Agents anesthésiques halogénés

Le « préconditionning »

- Le « préconditionning » ischémique et le cerveau
 - ← Takahata Y, Shimoji K. Brain injury improves survival of mice following ischemia. Brain Res 1986;387:367-71.
 - ← Kitawaga K, Matsumoto M, Tagaya M et al. « Ischemic tolerance » phenomenon found in the brain. Brain Res 1990;528:21-4.
- Le « préconditionning » induit par les halogénés
 - Plusieurs autres stimuli peuvent déclencher le « préconditionning ».
 - Les agents halogénés miment le « préconditionning » ischémique.
- Le cœur et le cerveau ...
- Le mécanisme exact n'est pas connu, mais semble impliquer l'activation des canaux mitochondriaux mitoK_{ATP} comme pour le preconditioning au niveau cardiaque.

CHUM

Évidences animales de protection cérébrale

Agents anesthésiques halogénés

Le « préconditionning »

Kapinya KJ, et al. Isoflurane induced prolonged protection against cerebral ischemia in mice: a redox sensitive mechanism?
NeuroReport 2002;13:1431-5.

Taille de l'infarctus cérébral

Group	Infarct Size (mm³)
Control	~80
Iso 0h	~50
Iso 12h	~50
Iso 24h	~50
Iso 48h	~50

CHUM

Évidences animales de protection cérébrale

Agents anesthésiques halogénés
Le « préconditionning »

- Différent du « préconditionning » ischémique
 - La protection n'est pas de longue durée
 - « Préconditionning » ischémique: quelques jours (ad 2 semaines)
 - « Préconditionning » anesthésique: quelques heures (ad 24 heures)
- Spécifique aux agents halogénés
 - **halothane, isoflurane**
 - Le « préconditionning » ne survient pas avec le propofol
 - Bhardwaj A, et al. Stroke 2001;32:1920-1925
- Dose-dépendant
- Pour l'**halothane**, seulement une courte exposition confère du « préconditionning »
 - 1 heure vs 8 heures
 - Bhardwaj A, et al. Stroke 2001;32:1920-1925



Évidences animales de protection cérébrale

Donc en bref ...
Tout ce qui suit a un effet protecteur cérébral chez l'animal sauf:

- Agents anesthésiques iv:
 - Barbituriques
 - Propofol
 - **Étomidate**
 - Kétamine
- Agents anesthésiques **halogénés**
- **La gomme balloune (bubble yum)**



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Différences entre l'homme et l'animal

De l'expérimentation animale à la pratique clinique:
Différences physiopathologique entre l'homme et l'animal:

- Seuil pour la perte de fonction cellulaire (flôt sanguin).
- Taille de la zone de pénombre.
- Durée de la fenêtre thérapeutique.

Lecinana MA, et al. Cerebrovasc Dis 2001;11(Suppl1):20-30



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Différences entre l'homme et l'animal

De l'expérimentation animale à la pratique clinique
Différences pharmacologiques au niveau des substances neuroprotectrices

- Différences pharmacocinétiques.
 - Clearance différente
 - Atteinte d'une concentration différente au niveau du cerveau
- Perte d'efficacité en raison des effets secondaires.
- Possibilité d'interaction médicamenteuse.
- Courbe dose-réponse rarement disponible.

Lecinana MA, et al. Cerebrovasc Dis 2001;11(Suppl1):20-30



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Différences entre l'homme et l'animal

Facteurs en relation avec le modèle expérimentale et la méthode expérimentale:

Homogénéité désirée en laboratoire.

- Animaux du même sexe.
- Animaux jeunes et en santé.
- Médication administrée avant l'ischémie cérébrale.
- Les paramètres utilisés pour évaluer les déficits sont différents.
 - Il n'y a pas toujours une bonne corrélation entre la taille de la lésion et le outcome
 - Timing de l'évaluation: quelques heures vs quelques mois

Lecinana MA, et al. Cerebrovasc Dis 2001;11(Suppl1):20-30



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

- Les barbituriques
- Le propofol
- La lidocaïne
- l'hypothermie



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

Nussmeier NA et al. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: Cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 1986;64:165-170

- La première étude humaine qui démontre un effet protecteur cérébral significatif des barbituriques.
- L'éditorial qui l'accompagne : « A valid demonstration of barbiturate-induced brain protection in man - At last. » Michenfelder JD
- 2 groupes de 89 et 93 patients subissant une chirurgie à cœur ouvert, assignés au hasard à une dose de charge de barbituriques (ad burst suppression) ou une dose de charge de salin.



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

	All complications 1 st postoperative day		Complications persistant at 10 days	
	Thiopental	Control	Thiopental	Control
Patients with dysfunction	5 (5.6%)	8 (8.6%)	0 (0%) *	7 (7.5%)
Neurologic only	0	4	0	4
Psychiatric only	4	2	0	1
Both	1	2	0	2

* p < 0.025

Nussmeier NA et al. *Anesthesiology* 1986;64:165-170



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

Roach GW, et al. Ineffectiveness of burst suppression therapy in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction. *Anesthesiology* 1999;90:1255-64

- 225 patients, chirurgie valvulaire.
- Prémédication: lorazepam et morphine.
- Randomisés en 2 groupes, pour recevoir, de la canulation aortique jusqu'à la fermeture du sternum:
 - Sufentanil
 - Sufentanil + Propofol ad burst-suppression
- Examens neurologiques et neuropsychométriques
- Baseline
- Jours postop: 1 (neuro seulement), 5 à 7 et 50 à 70.



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

Neurologic deficit	Propofol + Sufenta	Sufenta	P Value
POD 1	40/101 (40)	27/110 (25)	0.06
POD 6	18/98 (18)	8/103 (8)	0.07
POD 60	5/81 (6)	5/81 (6)	0.80

Roach GW, et al. *Anesthesiology* 1999;90:1255-64



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

La lidocaïne: Deux études chez l'humain

Une étude chez 65 patients en chirurgie cardiaque montre une diminution des déficits perceptibles aux tests neuropsychométriques avec la lidocaïne par rapport à un placebo.

Michell SJ, Pellett O, Gorman DF. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1117-24.



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

La lidocaïne: Deux études chez l'humain

- Une seconde étude, sur 88 patients subissant un pontage sous CEC. 45 patients ont reçu un placebo et 43 patients de la lidocaïne. Dysfonction cognitives (≥ 1 SD de différence p/r au test préop) à 9 jours postop: placebo 40% et lidocaïne 18,6% p = 0,028).

Wang D, Wu X, Li J, et al. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2002;95:1134-41.
- Il est donc probable que la lidocaïne soit un protecteur cérébral chez l'humain.



Mild Hypothermia as a Protective Therapy during Intracranial Aneurysm Surgery: A Randomized Prospective Pilot Trial.
Hindman et al. Neurosurgery 1999;44:23-33.

- 114 patients
 - Divisés également en normo et hypothermie.
 - Hypothermiques
 - 33,7°C
 - HSA: 24 patients
 - Normothermiques
 - 36,6°C
 - HSA: 28 patients
 - Dans le groupe de patients hypothermiques avec HSA (24 patients):
 - Plus faible incidence de détérioration neurologique à 24 et 72 hrs postop (21 vs 37-41%).
 - Plus grande fréquence de congé à la maison (75 vs 57%).
 - Plus grande incidence de meilleur outcome à long terme (71 vs 57%).
 - Aucune différence statistiquement significative au total.
 - Aucune différence dans le groupe sans HSA.



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Mild Intraoperative Hypothermia during Surgery for Intracranial Aneurysm

Michael M. Todd, M.D., Bradley J. Hindman, M.D., William R. Clarke, Ph.D., and James C. Torner, Ph.D., for the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators*

N ENGL J MED 352:2 WWW.NEJM.ORG JANUARY 13, 2005



THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Mild Intraoperative Hypothermia during Surgery for Intracranial Aneurysm

Michael M. Todd, M.D., Bradley J. Hindman, M.D., William R. Clarke, Ph.D., and James C. Torner, Ph.D., for the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators*

Étude IHAST 2

- 1000 patients, chirurgie anévrisme cérébral
- Randomisés pour normo ou hypothermie (33 degrés C)
- Autres manœuvres « neuroprotectrices » à la discrétion des investigateurs.
- Aucune différence de outcome entre les 2 groupes.
 - Ni en « intend to treat analysis »
 - Ni en considérant les pts qui sont effectivement devenus hypothermiques...



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

En bref:

- Rien de très encourageant.
- 1 étude sur le thiopental de puissance douteuse et jamais dupliquée.
- 2 études dont les résultats sont encourageant pour la lidocaïne
 - La puissance est toutefois étonnamment élevée...
- Aucun autre résultat probant en incluant l'hypothermie.
- Il faut donc être très prudent lorsqu'on prononce les mots « protection cérébrale ... en anesthésie ».
- Il faut choisir un agent anesthésique en neurochirurgie pour ses effets sur la dynamique intracrânienne et non pour ses « supposées » propriétés protectrices.



Évidences de protection cérébrale chez l'humain



Évidences de protection cérébrale chez l'humain



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

