

Agents anesthésiques et protection cérébrale

François Girard, MD, FRCPC

Professeur agrégé Udm

Anesthésiologiste CHUM



Plan de la présentation

- **Bref historique de l'aventure de la protection cérébrale**
- **Le mécanisme, en bref**
- **Évidences animales de protection cérébrale**
- **Évidences chez l'humain**

Une ou deux définitions...

- **Neuro-protection**: le traitement est initié avant le début de l'ischémie et vise à modifier les réponses cellulaire intra-ischémiques, augmenter la résistance tissulaire à l'ischémie pour améliorer le outcome.
- **Neuro-resuscitation**: le traitement est amorcé après l'insulte ischémique et vise à optimiser la reperfusion.
- Une approche plus moderne veut que la **neuro-protection** puisse s'étendre également à la phase de reperfusion étant donné le risque de dommage pouvant survenir durant cette phase.



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

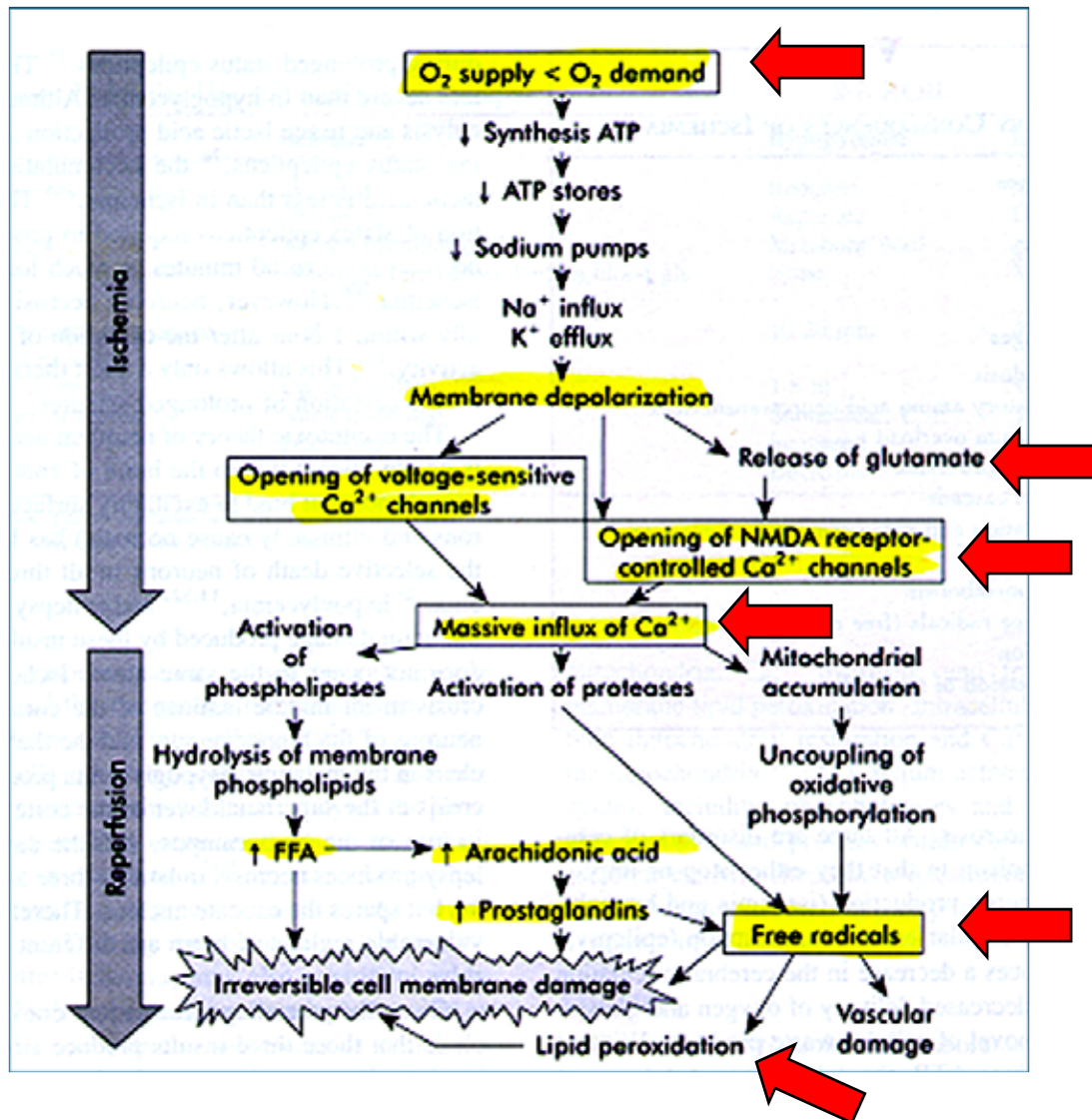
Le degré de protection cérébrale n'est pas proportionnel au degré de suppression de la CMRO₂.

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 ? »

Mécanismes de la protection cérébrale en bref



Mécanismes de la protection cérébrale en bref

- L'effet protecteur est donc indépendant de l'habileté des agents anesthésiques à bloquer l'activité électrique.
- Il s'agirait donc d'un effet direct des agents.
- La capacité à:
 - Retarder la dépolarisation hypoxique
 - Atténuer les changements hypoxiques au niveau du calcium, sodium et glutamate
- ... prédit mieux l'habileté neuro-protectrice d'un agent anesthésique que la capacité à bloquer l'activité neuronale.

Mécanismes de la protection cérébrale en bref

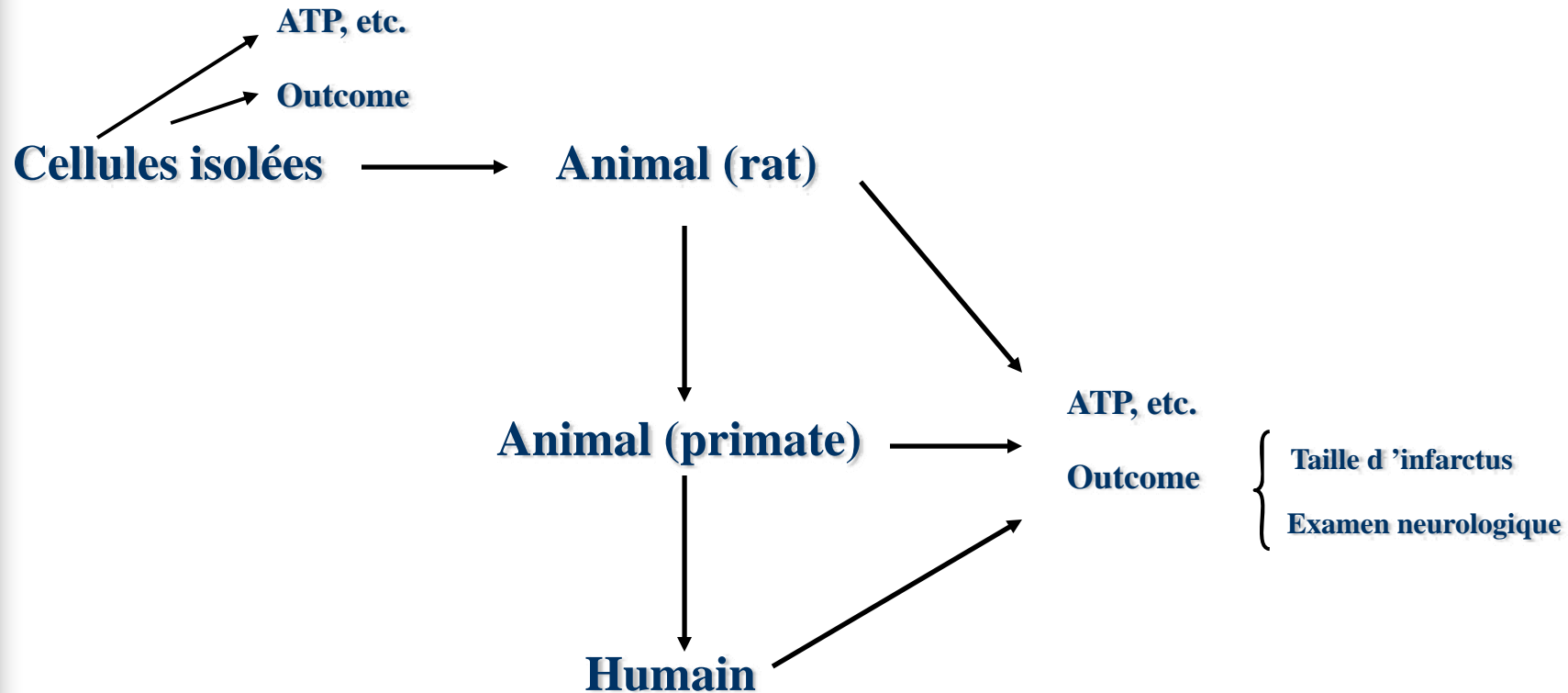
Ça ne deviens pourtant pas clair pour autant ...

D 'autres mécanismes sont en jeux:

- ← 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).

Mécanismes de la protection cérébrale en bref

Le poids de la preuve





Évidences animales de protection cérébrale

- Agents anesthésiques iv:
 - Barbituriques
 - Propofol
 - Étomidate
 - Kétamine
- Agents anesthésiques halogénés

Évidences animales de protection cérébrale

Agents anesthésiques iv
Les BARBITURIQUES

Les BARBITURIQUES

← Ils protègent le cerveau d'une foule d'animaux contre l'ischémie focale permanente ou transitoire

← gerboise, rat, souris, chien, singe

← Protection contre ischémie globale = controversé

← 2 questions demeurent sans réponse:

« Are all barbiturates created equal ? »

→ Drummond JC, Patel PM. *Anesthesiology* 1996;85:1504-1505.

Et quelle est la courbe dose-réponse ?



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.

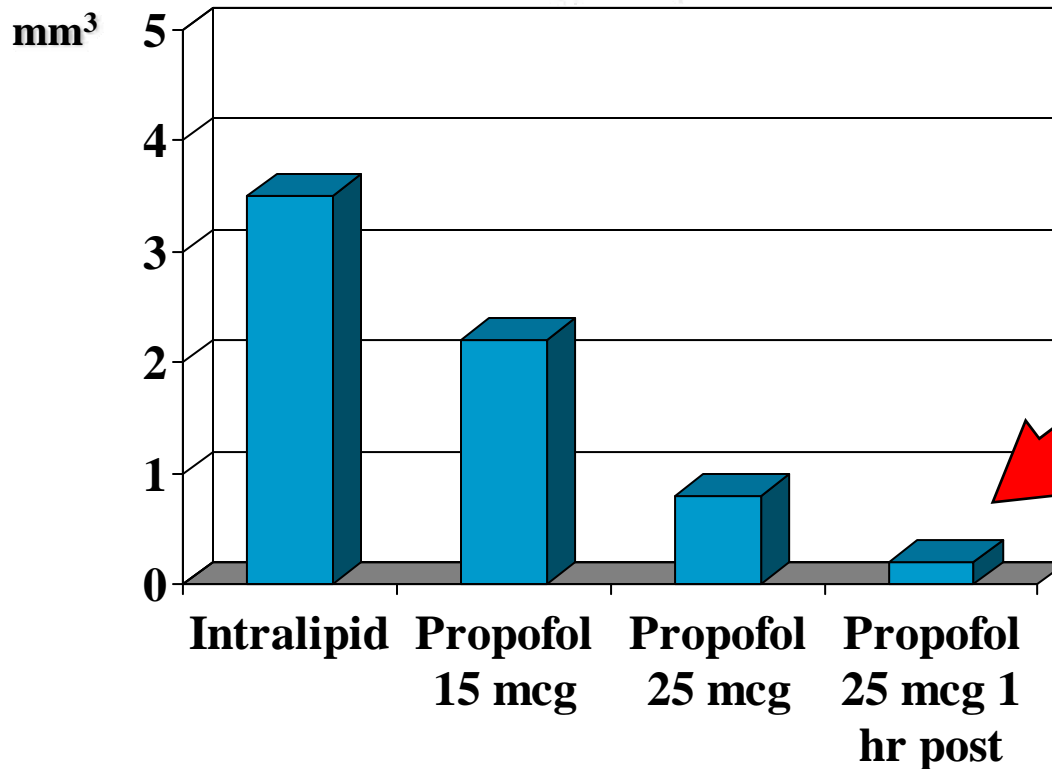
Évidences animales de protection cérébrale

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

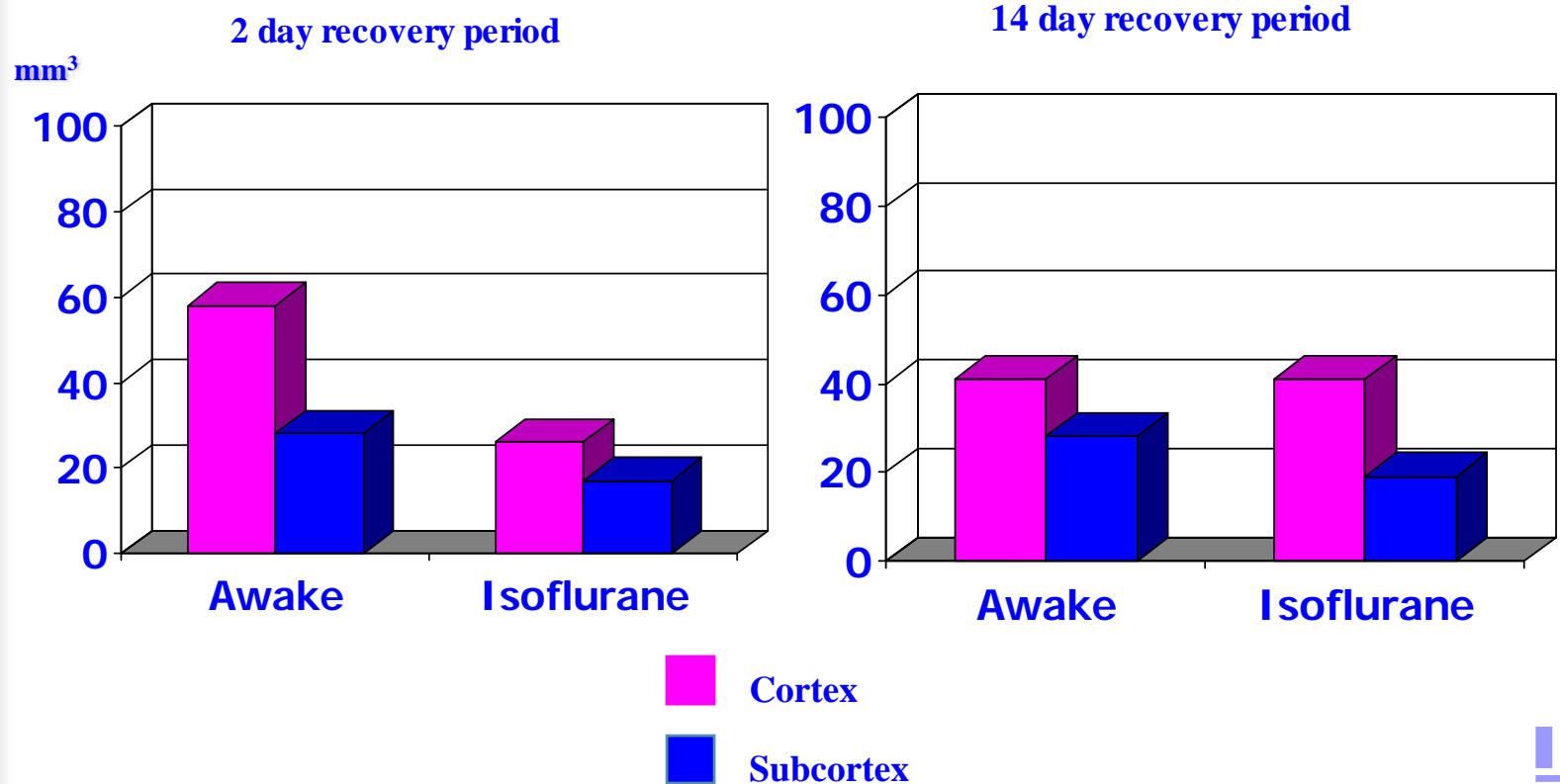
Agents anesthésiques halogénés

- 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 ...

Kawaguchi M, et al. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia

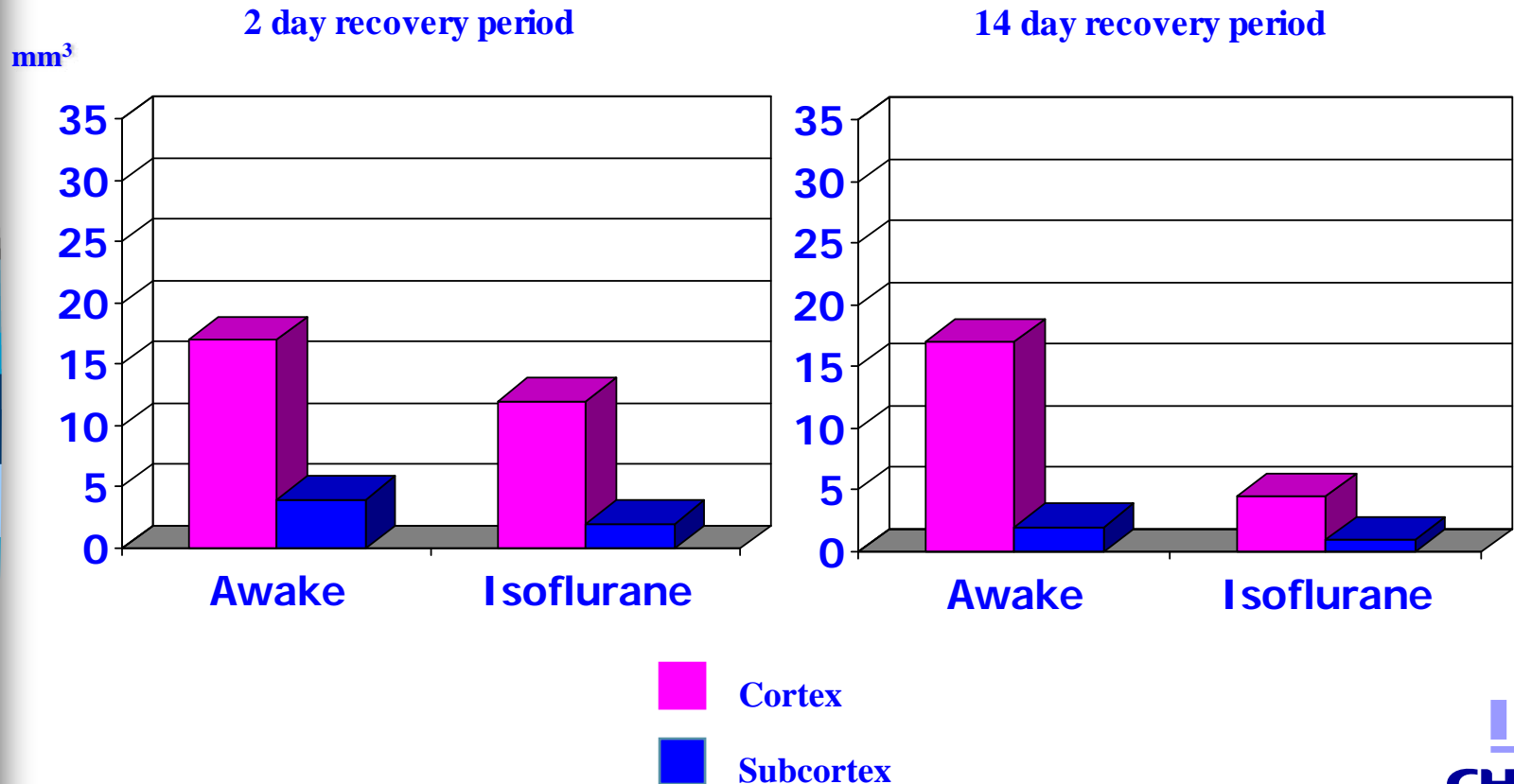
Anesthesiology 2000;92:1335-42

Taille de l'infarctus (pan-nécrose)



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



Évidences animales de protection cérébrale

Agents anesthésiques halogénés

Le « préconditionning »

Le pré-conditionning: une définition

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

Phase aigüe: effet mesurable en quelques minutes et disparaît en 2 à 3 heures

Phase tardive: effet mesurable sur une période de plusieurs heures et dure plusieurs jours ad semaines

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'ouverture des canaux mitochondriaux $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$, comme pour le preconditioning au niveau cardiaque.

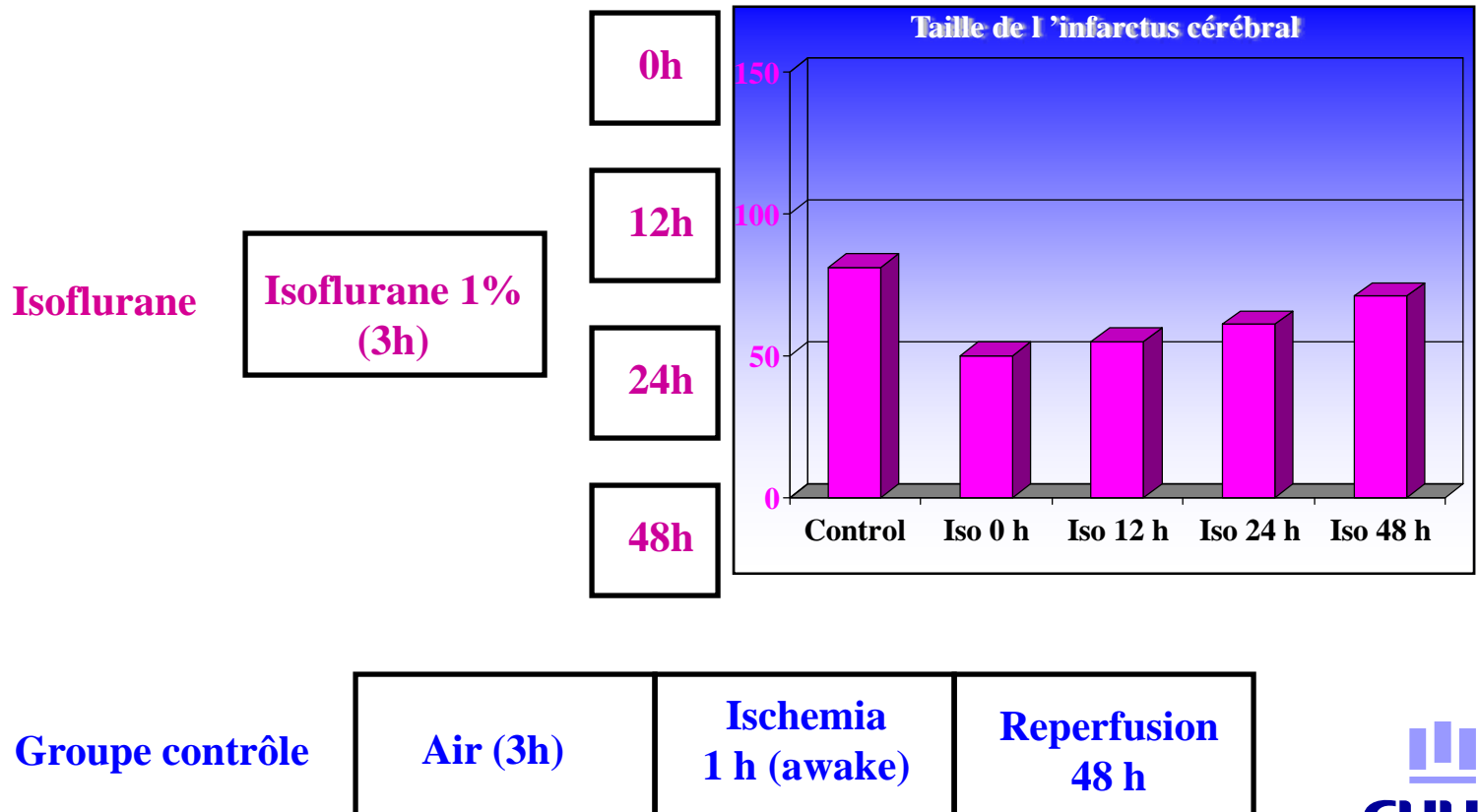
Évidences animales de protection cérébrale

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.



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

Évidences animales de protection cérébrale

Effet anti-apoptotique

- **Le propofol inhibe le dommage neuronale après une période d'ischémie cérébrale incomplète avec reperfusion pour au moins 28 jours après l'insulte.**
 - **Propriétés anti-apoptotique (partielle)**
 - Diminution des cellules éosinophiliques (signent un dommage permanent du neurone)
 - Affecte seulement les voies caspase-3 indépendantes
 - Différent des propriétés transitoires des halogénés
- **Le propofol et le sévoflurane diminuent la concentration de la protéine Bax (inductrice d'apoptose) 4 heures après une période d'ischémie focale transitoire.**

Engelhard, et al. Anesthesiology 2004;101:912-7

Engelhard, et al. Eur J Anaesth 2004;21:530-7

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

Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Résultats contradictoires

- Vieilles études (avant 1990)
 - La température du cerveau, la PPC, et la glycémie n'étaient pas contrôlés.
- La propriété protectrice d'un agent donné était comparée à un agent qui était réputé ne pas posséder une telle propriété.
 - p ex.: halothane
- Aucune protection des agents anesthésiques si donnés après l'insulte.
 - Limite leur utilité pour la neuro-resuscitation post-ischémique.
- Durée de la période d'observation.
 - À 2 semaines il reste peu d'effet protecteur.



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.



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.

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



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

- Les barbituriques
- Le propofol
- La lidocaine
- 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

* $p < 0.025$



Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

Le thiopental n'améliore pas le devenir des patients suite à de l'ischémie globale (p.ex suite à un arrêt cardiaque)

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



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.

Mitchell 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 possible que la lidocaïne soit un protecteur cérébral chez l'humain.

Évidences de protection cérébrale chez l'humain

Ce qui a déjà fonctionné ou pas !

- Il n'y a aucun doute que l'hypothermie profonde (18 ° - 22 °C) est protectrice chez l'humain.
 - Elle permet des intervalles sans aucun débit cérébral pouvant aller jusqu'à 40 minutes.
 - En comparaison la normothermie ne permet que quelques minutes d'ischémie globale avant d'aboutir à des changements irréversibles.
 - N'a jamais fait l'objet d'une étude randomisée !!!
- Aucun doute non plus que l'hyperthermie affecte négativement le outcome chez l'humain.

(*Stroke*. 2002;33:1759-1762.)



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

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 lidocaine
 - 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.