Revues générales
Neurologie

# Les anesthésies générales à répétition sont-elles toxiques pour le cerveau ?

**RÉSUMÉ : La potentielle toxicité des produits anesthésiques sur le développement cérébral du nouveau-né ou du nourrisson a récemment focalisé l'attention de la communauté anesthésique pédiatrique. Le débat a été initié par les résultats de plusieurs études animales, décrivant des anomalies histologiques, fonctionnelles, mais aussi cognitivo-comportementales chez des animaux exposés à des anesthésies générales dans leurs premières semaines de vie.**

**Tous les hypnotiques et les antagonistes NMDA, comme la kétamine, étaient concernés. Les anomalies étaient plus importantes si plusieurs produits étaient associés, en particulier au cours d'une "période de vulnérabilité" spécifique à chaque espèce. Cependant, l'analyse rétrospective de plusieurs bases de données humaines n'a pas permis de confirmer ni d'infirmer ces phénomènes de toxicité chez l'enfant humain.**

**Les doutes principaux concerneraient éventuellement les anesthésies répétées chez les enfants de moins de 3 ou 4 ans ; mais il est impossible de conclure pour le moment. Plusieurs études prospectives sont en cours pour tenter de répondre à ces questions.**

→ N. SABOURDIN, N. LOUVET, I. CONSTANT
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

Depuis quelques années, des doutes sur une potentielle neurotoxicité des anesthésiques généraux en période néonatale ont alimenté une controverse au sein de la communauté anesthésique. Le débat actuel a été initié par plusieurs études animales. Des altérations dans la synaptogenèse et des troubles comportementaux persistants ont tout d'abord été rapportés chez des ratons dont les mères avaient été exposées à de l'halothane pendant la gestation [1].

En 1999, Ikonomidou décrivait une dégénérescence neuronale diffuse chez des ratons après une exposition prolongée à la kétamine [2]. C'étaient les premières anomalies cérébrales structurelles attribuées à une exposition néonatale aux agents anesthésiques. Ces anomalies s'accompagnaient déjà de troubles comportementaux.

En 2003, Jevtovic-Todorovic a réalisé une étude cherchant à se rapprocher des conditions habituelles d'une anesthésie : des ratons ont été exposés pendant 6 heures à une combinaison d'hypnotiques (midazolam + isoflurane) et d'un antalgique (protoxyde d'azote). Ces animaux ont développé de façon prolongée des anomalies cérébrales, dominées par une diminution de la densité neuronale, mais aussi des troubles comportementaux et cognitifs [3].

## Données animales

Après ces publications initiales, tous les agents anesthésiques, seuls ou en association, ont été testés *in vitro* ou sur des modèles animaux, allant du rongeur au primate [4-6, 13]. Il est apparu, en synthèse, que l'exposition en période néonatale à ces produits

semblait induire à différents degrés une apoptose neuronale, une suppression de la neurogenèse, voire un remodelage synaptique [7]. Quand plusieurs produits étaient associés, leurs effets neurotoxiques semblaient être au moins additifs [8]. Le protoxyde d'azote, par exemple, n'induisait pas d'apoptose neuronale lorsqu'il était utilisé seul, mais pouvait potentialiser l'apoptose induite par l'isoflurane [9, 3]. L'anesthésie néonatale semblait également, en plus des anomalies cérébrales, provoquer des troubles du comportement et des apprentissages persistants sur tous les modèles animaux [10, 11]. Une étude en cours sur des macaques rhésus, exposés en période néonatale à une perfusion de kétamine, continue à montrer – après plus de 3 ans d'observation – des performances cognitives inférieures (apprentissage, mémorisation, discrimination visuelle, motivation) en comparaison de celles d'un groupe contrôle [12].

Les mécanismes de la neurotoxicité des agents anesthésiques sont encore mal connus. Les agents anesthésiques agissent schématiquement en activant les récepteurs GABA-A (*gamma-aminobutyric acid*), ou en inhibant les récepteurs NMDA (acide *N*-méthyl-D-aspartique). Ces deux neurotransmetteurs jouent un rôle capital dans le développement et la maturation normale du cerveau des mammifères. Des drogues modifiant la neurotransmission GABA ou NMDA pourraient donc interférer dans les processus de connectivité et de maturation cérébrales. Certains auteurs désignent ce phénomène hypothétique comme une "inhibition neuronale excessive ou anormale". Les anesthésiques pourraient déclencher la mort cellulaire par apoptose dans des neurones vulnérables, ou gêner la synaptogenèse normale [7], créant ainsi un déficit dans la densité neuronale et un "remodelage synaptique". Des travaux récents évoquent l'intérêt de la "balance" GABA-NMDA dans le développement dendritique et l'organisation des réseaux neuronaux [14]. Toutefois, ces mécanismes restent mal compris à ce jour, et des résultats d'études *in vitro* suggèrent même un potentiel effet stimulant – et non inhibiteur – des récepteurs GABA-A immatures [15].

La pertinence de l'apoptose neuronale comme indicateur prédictif de troubles neurologiques constitue un autre sujet de controverse. En effet, l'apoptose fait partie intégrante du développement cérébral des mammifères. Chez l'homme, 50 à 70 % des cellules neuronales produites auront "physiologiquement apoptosé" avant la fin du processus de maturation cérébrale [16, 17]. Si cette apoptose est inhibée, chez la souris, on observe la constitution de malformations cérébrales et des décès prématurés [18]. Il reste à démontrer si l'apoptose induite par l'anesthésie concerne des neurones, qui étaient de toute façon prédestinés à mourir lors du développement cérébral, ou si elle concerne des neurones qui étaient destinés à faire partie du réseau cérébral final. Mais l'existence même d'un tel niveau de "prédestination neuronale" est tout à fait spéculative. On ignore également si le système nerveux ne peut pas "compenser" une mort neuronale en "épargnant" une autre cellule.

L'extrapolation des données issues des modèles animaux au nouveau-né humain fait toujours l'objet de débats et de critiques [19-23].

L'une des questions principales est celle de la "période de vulnérabilité" à la toxicité des anesthésiques. Chez l'animal, les effets neurotoxiques sont maximaux pendant les périodes correspondant aux pics de synaptogenèse (de J7 à J10 chez le rat par exemple). L'équivalent humain de cette fenêtre de vulnérabilité, si tant est qu'il existe, est encore inconnu. En se basant sur le poids du cerveau humain, la principale période d'expansion débuterait au 3e trimestre de gestation, et s'étendrait jusqu'à la 3e année de vie [24, 25]. Sur la base d'un comptage cellulaire neuronal, en revanche, le pic de neurogenèse se situerait entre 28 et 33 semaines de gestation [16]. Plus récemment, des méthodes neuroinformatiques ont situé une éventuelle fenêtre de vulnérabilité entre la 20e semaine de gestation et les premières semaines après la naissance [26]. Nous manquons donc, pour le moment, de données fiables pour définir une période de vulnérabilité précise chez l'enfant humain.

D'autres questions se posent quant aux équivalences humaines des durées anesthésiques et des doses utilisées chez l'animal. L'anesthésie chez l'animal requiert des doses proportionnellement plus élevées que chez l'humain, si on se base sur le poids ou si on applique un modèle allométrique pour atteindre les mêmes objectifs pharmacodynamiques [27, 28]. Ainsi, souvent, les doses utilisées dans les études animales seraient hors des intervalles thérapeutiques des humains. Mais, même en tenant compte de ces différences, le comportement des modèles animaux peut différer de celui des humains en ce qui concerne, par exemple, la tolérance des produits : il semble que les effets secondaires tels que l'hypoglycémie, l'hypoxie… surviennent de façon plus précoce et plus marquée chez les rongeurs. Ils pourraient constituer des facteurs confondants en ce qui concerne les lésions et séquelles neurologiques [21, 27]. Pour éviter cet écueil, la plupart des études récentes incluaient un contrôle strict des paramètres hémodynamiques, respiratoires et métaboliques, et retrouvaient tout de même une apoptose neuronale majorée après anesthésie. De plus, les données histopathologiques suggèrent une mort cellulaire par apoptose, et non pas déclenchée par des phénomènes ischémiques ou excitotoxiques.

Enfin, plusieurs études sur la neurotoxicité ont exposé des animaux à des produits anesthésiques, mais sans pratiquer aucune stimulation chirurgicale, ou même douloureuse, prétextant que la douleur ou l'inflammation en tant que telles induisent aussi une apoptose neuronale exagérée. Mais dans un contexte chirurgical, il est clair que l'utilisation de produits anesthésiques tend à diminuer les dommages potentiels de la stimulation nociceptive. Dans un modèle néonatal de rat, la neurodégénérescence et les troubles comportementaux, observés après des stimulations douloureuses répétées, étaient **diminués** par l'injection de petites doses de kétamine [29].

## POINTS **FORTS**

- Le débat actuel a été initié par plusieurs études animales.
- Chez l'animal, l'anesthésie en période néonatale semblait induire à différents degrés une apoptose neuronale, des anomalies de la neurogenèse ou de la synaptogenèse, associés à des troubles du comportement et des apprentissages.
- L'extrapolation des données issues des modèles animaux au nouveau-né humain fait toujours l'objet de débats et de critiques.
- Il est probablement très prématuré de changer radicalement nos pratiques.

## Données humaines

Plusieurs études ont recherché une association entre une anesthésie (et une chirurgie) dans la petite enfance et des troubles cognitifs (troubles de l'apprentissage, troubles du langage), ou des troubles du comportement (hyperactivité, autisme), ou des tests de performance scolaire dans les années qui ont suivi. Il ne s'agit uniquement que d'études rétrospectives de cohortes, non exemptes de nombreux biais méthodologiques.

>>> Wilder *et al.* [30] ont analysé une cohorte de plus de 5 300 enfants ayant été opérés avant l'âge de 4 ans, entre les années 1976 et 1986. Ils retrouvent une association entre l'exposition à des anesthésies multiples (plus de deux) et l'apparition de troubles de l'apprentissage avant l'âge de 19 ans (lecture, écriture, mathématique) avec des *odds ratio* (OR) de 1,59 (IC 95 % : 1,06-2,37) pour deux anesthésies et de 2,6 (IC 95 % : 1,6-4,24) pour plus de deux anesthésies. De même, une durée cumulée d'anesthésie supérieure à 120 minutes serait un facteur de risque de survenue de ces troubles. Il est à noter que l'exposition à une anesthésie unique n'entraînait pas d'augmentation des risques.

>>> Flick *et al.* [31] ont analysé la même cohorte mais en isolant uniquement les enfants opérés avant l'âge de 2 ans. Après ajustement sur des scores de comorbidités, ils mettent également en évidence une association entre des anesthésies multiples et des troubles de l'apprentissage. Leur analyse ne retrouve pas d'association entre anesthésie et troubles du comportement nécessitant un support éducationnel.

>>> Toujours dans la même cohorte d'anesthésie avant l'âge de 2 ans, Sprung *et al.* [32] mettent en évidence une augmentation du risque relatif de trouble de l'attention et d'hyperactivité chez les enfants ayant subi deux anesthésies ou plus. L'exposition à une seule anesthésie n'augmentait pas le risque.

>>> Une autre cohorte rétrospective américaine de plus de 5 000 enfants, évalués uniquement à partir d'une base de données d'assurance, a été analysée par DiMaggio [33]. Dans une première étude, ont été inclus les enfants opérés d'une hernie inguinale avant l'âge de 3 ans. Ces enfants présentaient un risque de dysfonctions cognitives ou comportementales avant l'âge de 4 ans avec un OR de 2,3 (1,3-4,1). Dans une deuxième publication incluant des enfants opérés avant l'âge de 3 ans [34], le risque relatif des mêmes dysfonctions était augmenté à partir de deux anesthésies, atteignant une valeur de 4 (3,5-4,5) pour trois anesthésies ou plus.

>>> Ing *et al.* [35] ont étudié une cohorte de 2 800 enfants. Ils mettent en évidence une augmentation du risque relatif de trouble du langage et de la cognition chez des enfants exposés à au moins une anesthésie avant l'âge de 3 ans. Cependant, ces anesthésies n'étaient pas associées à une augmentation des troubles du comportement.

D'autres études ne sont pas en faveur d'un effet potentiel de l'anesthésie sur le développement neurocognitif des enfants. Dans une étude rétrospective exhaustive danoise comparant 2 600 enfants opérés d'une hernie inguinale avant l'âge de 1 an à 14 500 contrôles, Hansen *et al.* [36] ne mettent pas en évidence de différence de performance académique à l'âge de 15 ans après ajustement sur les autres facteurs de risque. Kalkman *et al.* [37], dans une cohorte rétrospective de 243 enfants opérés de chirurgie urologique avant l'âge de 6 ans, ne retrouvent pas de différence entre des enfants opérés avant ou après l'âge de 2 ans. De plus, le caractère multiple des anes-

# Revues générales
## Neurologie

thésies n'apparaît pas comme facteur de risque. Afin de limiter l'impact des facteurs génétiques et environnementaux, Bartels *et al.* [38] ont comparé des vrais jumeaux discordants pour l'anesthésie (l'un anesthésié et pas l'autre). Les scores de performances scolaires n'étaient pas différents entre les deux jumeaux. De même, DiMaggio *et al.* [39] ne retrouvent pas de différence dans l'apparition de troubles cognitifs et comportementaux entre les enfants discordants d'une même fratrie.

Ainsi, ces études pourraient laisser envisager une association entre l'anesthésie chez le jeune enfant et l'apparition de troubles comportementaux ou cognitifs dans les années suivantes. Le principal facteur de risque retrouvé est l'exposition à des anesthésies multiples (deux ou plus). Au sein de la tranche d'âge étudiée (0 à 4 ans), il n'est pas retrouvé d'âge seuil en dessous duquel le pronostic serait plus péjoratif.

Cependant, les multiples biais inhérents à la méthodologie de ces études impactent la pertinence de ces résultats. La principale limite tient au caractère rétrospectif de tous ces travaux. Bien que les résultats soient pour la plupart ajustés sur certains facteurs de risque associés de dysfonctions cognitives (complications périnatales, prématurité, petit poids de naissance, comorbidité), le recueil rétrospectif limite l'exhaustivité des données. De plus, l'origine des données (base de données administratives des assurances) altère la fiabilité médicale des diagnostics. La comparaison directe des études est rendue compliquée par l'hétérogénéité des critères de jugement, la multiplicité des scores et des tests utilisés. La pertinence clinique de ces critères est limitée par les comorbidités : évaluation de retard de langage chez des enfants présentant une pathologie ORL, troubles cognitifs chez des enfants opérés d'amygdalectomie pour syndrome d'apnée obstructive du sommeil… De même, les éléments concernant la période périopératoire (douleur, conséquences psychologiques de l'hospitalisation, complications chirurgicales…) et les modalités de l'anesthésie (type d'agent, doses utilisées, retentissement hémodynamique et cérébral…) ne sont jamais pris en compte, d'autant plus qu'il s'agit probablement de techniques et agents peu utilisés actuellement (halothane en particulier).

Toutes ces études se sont focalisées sur les effets de l'anesthésie en minorant l'impact potentiel d'autres paramètres indépendants, le plus éloquent étant le sexe masculin. Dans les études de DiMaggio, après ajustement, le risque de dysfonction cognitivo-comportementales des garçons est augmenté avec un OR de 2,7 (1,5-4,7), du même ordre que celui de l'anesthésie : 2,3 (1,3-4,1). Par ailleurs, il est difficile d'évaluer l'effet propre de la chirurgie. En effet, dans la plupart des études présentées, seules des chirurgies mineures ont été prises en compte.

## Conclusion

Tous ces éléments ont finalement contribué à créer un doute quant à l'innocuité des drogues anesthésiques chez le très jeune enfant. Cependant, bien que les anesthésistes pédiatriques soient alertés par l'accumulation de preuves indirectes, il n'existe pas à ce jour d'argument scientifique solide pour affirmer une toxicité cérébrale des anesthésiques chez le nouveau-né humain. Les doutes issus des études animales n'ont pas été définitivement écartés par les premières études humaines, mais il est probablement très prématuré de changer radicalement nos pratiques. Toutefois, chez le nourrisson, après analyse de la balance bénéfice/risque, il pourrait être prudent d'envisager de repousser de quelques mois les interventions non urgentes. Par ailleurs, le développement des techniques d'anesthésie locorégionale pourrait représenter une alternative intéressante pour limiter l'exposition cérébrale des nourrissons aux produits anesthésiques.

### Bibliographie


1. Uemura E *et al.* Effects of halothane on synaptogenesis and learning behavior in rats. *Exp Neurol*, 1985;89:520-529.
2. Ikonomidou C *et al.* Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*, 1999;283:70-74.
3. Jevtovic-Todorovic V *et al.* Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*, 2003;23:876-882.
4. Loepke AW *et al.* An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesth Analg*, 2008;106:1681-1707.
5. Istaphanous GK *et al.* General anesthetics and the developing brain. *Curr Opin Anaesthesiol,* 2009;22:368-373.
6. Istaphanous GK *et al.* The impact of the perioperative period on neurocognitive development, with a focus on pharmacological concerns. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2010;24:433-449.
7. Briner A *et al.* Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis. *Anesthesiology*, 2010;112:546-556.
8. Fredriksson A *et al.* Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology*, 2007;107:427-436.
9. Ma D *et al.* Xenon mitigates isoflurane-induced neuronal apoptosis in the developing rodent brain. *Anesthesiology*, 2007; 106:746-753.
10. Young C *et al.* Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol*, 2005;146:189-197.
11. Fredriksson A *et al.* Neurofunctional deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration. *Behav Brain Res*, 2004; 153:367-376.
12. Paule MG *et al.* Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol*, 2011;33: 220-230.
13. Laudenbach V *et al.* Nociceptin/orphanin FQ exacerbates excitotoxic white-matter lesions in the murine neonatal brain. *J Clin Invest*, 2001;107: 457-466.

14. De Roo M *et al.* Anesthetics rapidly promote synaptogenesis during a critical period of brain development. *PLoS ONE*, 2009;4:e7043.
15. Ben-Ari Y *et al.* GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev*, 2007;87:1215-1284.
16. Rabinowicz T *et al.* Human cortex development: estimates of neuronal numbers indicate major loss late during gestation. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996;55:320-328.
17. Oppenheim RW. Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci*, 1991;14:453-501.
18. Kuida K *et al.* Decreased apoptosis in the brain and premature lethality in CPP32-deficient mice. *Nature*, 1996;384:368-372.
19. Olney JW *et al.* Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. Does it happen in humans? *Anesthesiology*, 2004;101:273-275.
20. Anand KJ. Anesthetic neurotoxicity in newborns: should we change clinical practice? *Anesthesiology*, 2007;107:2-4.
21. Jevtovic-Todorovic V *et al.* PRO: Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis: status of the evidence. *Anesth Analg*, 2008; 106:1659-1663.
22. Loepke AW *et al.* CON: The toxic effects of anesthetics in the developing brain: the clinical perspective. *Anesth Analg*, 2008; 106:1664-1669.
23. Perouansky M *et al.* Neurotoxicity of general anesthetics: cause for concern? *Anesthesiology*, 2009;111:1365-1371.
24. Dobbing J *et al.* Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev*, 1979;3:79-83.
25. Dekaban AS. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol*, 1978;4:345-356.
26. Clancy B *et al.* Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology*, 2007;28:931-937.
27. Loepke AW *et al.* The physiologic effects of isoflurane anesthesia in neonatal mice. *Anesth Analg*, 2006; 102:75-80.
28. Green CJ *et al.* Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience. *Lab Anim*, 1981;15:163-170.
29. Anand KJ *et al.* Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain. *Pediatr Res*, 2007; 62:283-290.
30. Wilder RT. Is there any relationship between long-term behavior disturbance and early exposure to anesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010;23:332-336.
31. Flick RP *et al.* Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*, 2011; 128:e1053-e1061.
32. Sprung J *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc*, 2012;87:120-129.
33. DiMaggio C *et al.* A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2009;21:286-291.
34. DiMaggio C *et al.* Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg*, 2011;113: 1143-1151.
35. Ing C *et al.* Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics*, 2012;130:e476-e485.
36. Hansen TG *et al.* Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology*, 2011;114:1076-1085.
37. Kalkman CJ *et al.* Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology*, 2009;110:805-812.
38. Bartels M *et al.* Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet*, 2009;12:246-253.
39. DiMaggio C *et al.* Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg*, 2011;113: 1143-1151.


Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.