



Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



MISE AU POINT

## Anesthésie et démence

Anesthesia in patients suffering from cognitive function disorders



Fatem-Zhora Laalou<sup>a,\*</sup>, Laure Pain<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital de Hautepierre, avenue Molière, BP 49, 67098 Strasbourg cedex, France

<sup>b</sup> Grerca/Inserm unité 666, faculté de médecine, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg cedex, France

Disponible sur Internet le 9 septembre 2008

### MOTS CLÉS

Dysfonction cognitive postopératoire ;  
Démence

### KEYWORDS

Postoperative cognitive dysfunction;  
Dementia

**Résumé** La démence est la conséquence d'un déclin cognitif progressif et chronique. L'évaluation préopératoire du statut cognitif du patient et l'information sur le risque encouru de dysfonctions cognitives postopératoires sont nécessaires. L'aggravation d'une démence en postopératoire peut avoir des conséquences non négligeable pour le patient et sa famille (impact socioéconomique). La pharmacodynamie cérébrale des anesthésiques est modifiée au cours du vieillissement pathologique et non pathologique. Les effets à long terme des agents anesthésiques sur l'homéostasie cérébrale sont une des hypothèses avancées pour expliquer les dysfonctions cognitives postopératoires. Des études cliniques sont nécessaires pour évaluer les effets latéraux cognitifs des actes anesthésiques et chirurgicaux chez les patients âgés et déments (le plus souvent exclus des autres études). En préopératoire : il est important de réaliser un Mini Mental Test ; d'arrêter les traitements anticholinergiques ; de maintenir les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ; d'éviter les benzodiazépines. En peropératoire : il est important de monitorer la curarisation (s'il existe préalablement un traitement utilisant des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase) ; de privilégier les actes ambulatoires ; de minimiser les effets cognitifs et affectifs d'une hospitalisation par le biais de l'entourage familial ; de planifier ces patients en début de programme opératoire.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Dementia is the consequence of a chronic and progressive decline in cognitive function. Preoperative evaluation of patient's cognitive status is recommended. Information about the risk of postoperative cognitive dysfunction must be provided to those it may concern. Postoperative worsening of mental function may have indeed significant consequences for patients and their relatives. Pharmacodynamics of anaesthetic agents is impaired by physiological and pathological ageing. Long-term effects of anaesthetic agents may account for postoperative

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [themastral@wanadoo.fr](mailto:themastral@wanadoo.fr) (F.-Z. Laalou).

<sup>1</sup> Photo.

cognitive dysfunction. This issue requires clinical trials to be performed in aged patients and those suffering from cognitive decline who are commonly excluded from other kind of clinical studies. Preoperatively, it is recommended to perform a Mini Mental Test to stop anticholinergic treatments, to continue anticholinesterasic medications and to avoid the use of benzodiazepines. Patients should be enrolled as the first ones of the surgical list. Muscle relaxants should be monitored during anaesthesia. Patients should be managed preferably in day-case surgery; otherwise, cooperation with the relatives is helpful during conventional hospitalization.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

L'amélioration des techniques chirurgicales et anesthésiques contribue à la prise en charge de patients de plus en plus âgés. Le risque de démence étant corrélé à l'âge, les anesthésistes sont ainsi de plus en plus souvent confrontés à des patients dits « déments ». Ce dysfonctionnement cognitif perturbe également la mémoire, le comportement, la personnalité, le jugement, l'attention, le langage et certaines fonctions exécutives. Le diagnostic de démence repose sur un déclin cognitif progressif et chronique des fonctions cognitives. Ce diagnostic nécessite la reconnaissance du déclin de certaines capacités cognitives, en particulier de la perturbation mnésique, ce qui a pour conséquence d'interférer avec la vie sociale et familiale du patient. Ce déclin cognitif est le résultat de différentes pathologies et est associé à une diminution de la qualité de vie des patients avec des répercussions sociales et financières importantes pour les patients et leur famille.

## Définitions

Les patients ayant des perturbations cognitives modérées semblent plus à risque de développer des dysfonctions cognitives après une chirurgie ou une anesthésie, du fait de leur vulnérabilité et de leur faible « réserve cognitive ». La notion de réserve cognitive explique probablement le fait que le niveau éducationnel aurait un effet protecteur dans la prévalence de la démence.

Le problème est effectivement de savoir si l'anesthésie ne risque pas de révéler une démence chez une personne autonome, insérée dans la vie sociale, malgré des troubles cognitifs mineurs souvent ignorés du patient ou de sa famille, d'où la nécessité d'évaluer, quand on le peut, le statut cognitif de la personne et d'informer les patients sur le risque, maintenant connu, de dysfonction cognitive postopératoire. Cette complication risque en effet d'entraîner une perte d'autonomie de la personne et de modifier l'organisation de sa vie après la chirurgie.

### **Perturbation cognitive modérée ou *mild cognitive impairment* (MCI)**

Les MCI sont des symptômes qui peuvent être liés à un vieillissement « non pathologique » et/ou marquer le début précoce d'une démence. Ce sont souvent des perturbations subtiles de l'état cognitif et, en particulier, des troubles discrets touchant la mémoire ou l'attention. Les troubles

cognitifs, souvent mineurs, ayant peu d'impact sur la vie sociale des patients, peuvent se stabiliser ou s'aggraver ce qui signe en pratique le diagnostic de démence. En l'absence d'information sur le statut cognitif du patient en préopératoire, il est difficile de déterminer le risque de troubles cognitifs postopératoires.

## Démences

Selon la définition donnée par le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV), la démence est un trouble mental organique acquis avec la perte des capacités intellectuelles, de sévérité assez importante qui interfère avec la vie sociale du patient. Lorsque le diagnostic est posé, le patient est souvent, en réalité, à un stade modéré de la pathologie. Des complications peuvent apparaître telles que la perte progressive de l'autonomie de la personne, les troubles psychocomportementaux qui peuvent conduire rapidement à l'hospitalisation au long cours des patients, voire à leurs placements en institution.

L'aggravation d'une démence en postopératoire peut avoir des conséquences non négligeables pour le patient et sa famille. Le risque le plus important est probablement la perte d'autonomie du patient avec ses conséquences sur le plan médical et familial.

## Délires

Selon la définition donnée par le DSM IV, le délire est une perturbation aiguë et transitoire de l'état de conscience, de l'attention, de la cognition et de la perception. Cette dysfonction cognitive aiguë et transitoire est souvent rencontrée en périopératoire et, notamment, en postopératoire chez les personnes âgées, et ce, quel que soit leur statut cognitif préalable. Les origines de ce trouble sont souvent multifactorielles : contexte de l'urgence, douleur aiguë, état nutritionnel, troubles hydroélectrolytiques...

Dans une étude réalisée par Kalisvaart et al. [1], il semblerait qu'il y ait une corrélation entre des troubles cognitifs préopératoire, évalué à l'aide d'un Mini Mental Test (MMS) et les dysfonctions cognitives aiguës postopératoires. Cette équipe montre un risque relatif de délire multiplié par quatre chez des patients ayant un MMS inférieur à 24.

## Dysfonctions cognitives postopératoires

Dans la première étude International Study of Post Operative Cognitive Dysfunction (ISPOCD) réalisée en 1998 [2], les dysfonctions cognitives postopératoires étaient observées

préférentiellement chez des personnes de plus de 70 ans. Une semaine après l'intervention, 23 % des patients âgés de 60 à 69 ans et 29 % des patients de plus de 70 ans avaient des troubles cognitifs. Ces troubles semblaient persister en partie à trois mois puisqu'ils étaient retrouvés chez 7 % des personnes entre 60 et 69 ans et 14 % des personnes de plus de 70 ans. Les facteurs de risque de dysfonctions cognitives observées à trois mois sont l'âge (au-delà de 70 ans), le faible niveau éducationnel, les antécédents d'accident vasculaire cérébral sans séquelles résiduelles et les dysfonctions cognitives objectivées à la sortie d'hospitalisation [3].

## Vieillessement cérébral

### Vieillessement cérébral non pathologique

Au niveau cérébral, il existe une balance dynamique entre l'action inhibitrice de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), via les récepteurs GABA<sub>A</sub> et les systèmes excitateurs, principalement cholinergique et glutamatergique. Les données sur les récepteurs gabaergiques, principalement le récepteur GABA<sub>A</sub>, sont très contradictoires et issues principalement des études nombreuses chez l'animal. Ils sembleraient que la composition moléculaire du récepteur GABA<sub>A</sub> (en sous-unité  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) varie en fonction de l'âge et qu'elle pourrait expliquer les modifications d'affinité de ce récepteur. L'augmentation de la réponse à ce système inhibiteur, liée à l'âge (observée notamment avec les benzodiazépines), serait la liée à la conjonction de modifications de la composition moléculaire du récepteur GABA<sub>A</sub> et modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques cérébrales dues au vieillissement [4].

L'acétylcholine est un neurotransmetteur largement distribué au niveau du système nerveux périphérique comme du système nerveux central. C'est aussi un des plus importants neuromodulateurs au niveau cérébral. Ce neurotransmetteur régule des fonctions cognitives telles que la mémoire, l'apprentissage, l'arborisation dendritique, le développement et la différenciation neuronale.

*Il existe une corrélation entre l'atténuation des performances cognitives et une dysfonction du système cholinergique, mise en évidence par de nombreux travaux au cours de la dernière décennie.*

Il existe, par exemple, une relation entre la perturbation des capacités d'apprentissage chez des rats âgés et la diminution de marqueurs cholinergiques (principalement au niveau des aires septohippocampiques) [5]. Cependant, l'altération des fonctions cholinergiques semble précéder le développement des perturbations cognitives. Une altération de la biosynthèse des récepteurs nicotiques pendant le vieillissement pourrait entraîner un changement fonctionnel de la transmission synaptique dans plusieurs régions cérébrales [6]. Ces altérations fonctionnelles du système cholinergique, situées principalement dans le cerveau antérieur, semblent associées aux perturbations cognitives (déficit attentionnel ou mnésique) que l'on peut observer chez le sujet âgé [7].

Cependant, le processus du vieillissement cérébral étant complexe, le système cholinergique n'est probablement pas le seul acteur des perturbations cognitives observées, en particulier chez la personne âgée.

### Vieillessement pathologique : l'exemple de la maladie d'Alzheimer

Le récepteur GABA<sub>A</sub> au niveau cérébral a été peu étudié dans les pathologies neurodégénératives et, notamment, au cours de la maladie d'Alzheimer. Cependant, il semblerait que les neurones et les récepteurs gabaergiques soient peu affectés par les processus neurodégénératifs observés au cours de la maladie d'Alzheimer, ou qu'ils le soient dans des proportions beaucoup plus faibles comparés aux neurones cholinergiques [4]. Le système gabaergique semble assez résistant au processus neurodégénératif qui accompagne la maladie d'Alzheimer. Les sous-unités les plus touchées seraient la sous-unité  $\alpha$ -1 (diminution de 20 % au cours des MCI et de 25 % lors de maladie d'Alzheimer) et la sous-unité  $\alpha$ -5 (diminution de 32 % au cours des MCI et diminution de 35 % lors de la maladie d'Alzheimer).

Le système cholinergique est sans doute le plus étudié dans ce contexte physiopathologique. La maladie d'Alzheimer et les démences séniles apparentées sont des atteintes cérébrales au cours desquelles les fonctions cognitives sont particulièrement altérées. L'analyse histologique des cerveaux provenant de ces patients (en particulier, dans le cas de la maladie d'Alzheimer) témoigne d'un dysfonctionnement cholinergique central prédominant. Les structures les plus altérées sont le noyau basal de Meynert et le septum médian, qui innervent, respectivement, les cortex cérébraux et l'hippocampe. L'atrophie cholinergique dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer est bien caractérisée et la perte de l'innervation cholinergique du cerveau antérieur semble jouer un rôle important dans les symptômes de la maladie d'Alzheimer (déclin cognitif, déficits mnésiques, ralentissement de l'EEG). Schliebs et Arendt [8] ont pu montrer une corrélation entre la perte de neurones cholinergiques dans le cerveau antérieur et l'extension des perturbations cognitives évaluées par un MMS. L'hypothèse cholinergique a servi de base à la plupart des stratégies thérapeutiques pour diminuer l'impact des dysfonctions cognitives, associée notamment à la maladie d'Alzheimer. L'augmentation de la concentration d'acétylcholine au niveau cérébral est, à l'heure actuelle, le principal axe thérapeutique pour améliorer les performances cognitives chez ces patients au stade initial de la maladie. Il est ainsi observé, au stade précoce de la maladie, une amélioration significative des symptômes cognitifs avec des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (galantamine, donépézil) [9].

Les dysfonctions cholinergiques retrouvées au cours de la maladie d'Alzheimer, expliquent au moins en partie, les troubles cognitifs observés. La perturbation de la neurotransmission cholinergique au niveau cortical contribue à l'oligomérisation de protéine A $\beta$  et à l'augmentation de la phosphorylation de la protéine tau, principal composant des fuseaux neurofibrillaires retrouvés au niveau cérébral au cours de la maladie d'Alzheimer. Une rela-

tion entre cette dysfonction cholinergique et les déficits cognitifs observés au cours de la maladie d'Alzheimer a ainsi été établie par de nombreuses études, aussi bien chez l'animal que chez l'homme [10]. À l'heure actuelle, le rôle de cette dysfonction cholinergique reste encore discuté, notamment en ce qui concerne la chronologie de son apparition (est-ce un événement déclencheur ou bien serait-ce le résultat des modifications morphopathologiques de la maladie?).

## Anesthésie et vieillissement cérébral

### Anesthésie et vieillissement normal

L'interaction entre le système cholinergique et l'anesthésie semble jouer un rôle important, non seulement pour expliquer les effets des agents anesthésiques mais également pour comprendre les différences observées entre sujets jeunes et âgés. Au cours d'une anesthésie générale, la diminution de libération d'acétylcholine au niveau cérébral provoque la perte de conscience, la diminution de la douleur, la relaxation musculaire et l'amnésie. La question se pose donc de l'interaction synergique possible entre le système cholinergique et les désordres cognitifs postopératoires des patients âgés [10].

### Le fait qu'un patient souffre de démence perturbe-t-il l'anesthésie ?

Au cours d'un travail récent [11], notre équipe a pu montrer chez des rats que la réalisation d'une déplétion cholinergique au niveau du cerveau antérieur augmentait la puissance anesthésique du propofol. Il semblerait que la voie septohippocampique soit préférentiellement impliquée dans la potentialisation de l'effet anesthésique du propofol. Cette augmentation de la puissance anesthésique du propofol peut s'expliquer par la diminution de l'activation cholinergique excitatrice associée à l'augmentation de l'activation gabaergique corticale inhibitrice. La pharmacodynamie au niveau cérébral semble modifiée s'il existe préalablement une déplétion cholinergique touchant préférentiellement la voie septohippocampique. Un tel mécanisme pourrait rendre compte de la puissance anesthésique du propofol chez les patients âgés. Les modifications pharmacodynamiques possibles d'autres anesthésiques au cours du vieillissement pathologique ne sont pas encore connus.

### L'anesthésie aggrave-t-elle la démence ?

Une étude rétrospective de cas [12] n'avait pas montré d'association entre la maladie d'Alzheimer et le nombre d'anesthésies générales dans les cinq ans qui précédaient le début de la maladie. Seuls Bohnen et al. [13,14] ont retrouvé une relation entre le début de la maladie et l'exposition cumulée aux agents anesthésiques (qu'il s'agisse d'anesthésie générale ou locorégionale) avant l'âge de 50 ans.

Les progrès réalisés en génétique et biologie moléculaire ont amélioré les connaissances de la physiopathologie des maladies neurodégénératives.

*Ces dernières années, de nombreux travaux semblent impliquer les agents anesthésiques volatils dans l'évolution, voire l'aggravation des pathologies neurodégénératives comme les démences.*

Certains agents halogénés (halothane, isoflurane) augmenteraient ainsi le taux d'oligomérisation de la protéine bêta-amyloïde au niveau cérébral [15]. In vitro, l'isoflurane semblerait aussi potentialiser la cytotoxicité de cette protéine et induirait des phénomènes apoptotiques (activation en particulier de la caspase 3), et ce, à des concentrations utilisées en pratique clinique [16]. D'autres données obtenues in vitro sur d'autres lignées cellulaires montrent que l'interaction entre anesthésie et système protéine bêta-amyloïde-apoptose est loin d'être claire. En outre, les effets sont variables en fonction de l'agent anesthésique étudié. Ainsi, l'isoflurane et l'halothane à des concentrations utilisées en pratique clinique provoqueraient l'oligomérisation de cette protéine bêta-amyloïde et potentialiseraient ses effets cytotoxiques alors que le propofol n'aurait pas d'effet. Palotas et al. [17] ont pu montrer l'absence d'effet du thiopental et du propofol sur le métabolisme de la protéine bêta-amyloïde. Par ailleurs, l'équipe de Planel et al. [18] met en cause non pas les agents anesthésiques mais l'hypothermie résultant de l'anesthésie qui semble favoriser une hyperphosphorylation de la protéine tau (fuseau neurofibrillaire intracellulaire) et interagir avec les terrains biologiques et/ou génétiques du patient pour augmenter ainsi la propension du cerveau à développer une pathologie neurodégénérative comme la maladie d'Alzheimer. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si un paramètre, comme l'hypothermie, peut être un des liens de causalité entre l'anesthésie et la maladie d'Alzheimer.

Le protoxyde d'azote a également été impliqué dans de nombreux travaux [19,20] en raison d'effets neurotoxiques, en particulier aux âges extrêmes de la vie. Chez l'animal âgé, ces effets délétères au niveau cérébral seraient majorés par une utilisation concomitante de kétamine.

Une étude clinique prospective et randomisée [21] ne retrouvait pas plus de délire ou de dysfonction cognitive chez des patients âgés de plus de 65 ans, même lorsque les patients présentant des dysfonctions cognitives préalables étaient pris en compte. Envisager à l'heure actuelle un effet aggravant possible des agents anesthésiques sur les processus neurodégénératifs et extrapoler un tel mécanisme pour expliquer les dysfonctions cognitives postopératoires chez l'homme reste encore hypothétique.

## L'anesthésie comme événement déclenchant la survenue d'une démence ?

### Rôle de l'apolipoprotéine E

L'apolipoprotéine E semble jouer un rôle important dans divers processus physiopathologiques. Il existe trois différentes isoformes de l'apolipoprotéine E, codée par trois allèles différentes ( $\xi 2$ ,  $\xi 3$ ,  $\xi 4$ ). L'allèle  $\xi 4$  est ainsi associé à des risques élevés d'athérosclérose, de maladie d'Alzheimer, de diminution de la croissance neuronale et de mauvais pro-

nostic après traumatisme crânien. L'allèle  $\xi 4$  serait présent dans 16 à 39,5% des cas dans les populations étudiées [22]. Certaines données de la littérature ont suggéré un rôle du terrain génétique dans la pathogenèse dysfonctions cognitives postopératoires. L'étude du groupe ISPOCD portant sur 976 patients n'a pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence des POCD chez les patients porteurs de l'allèle *ApoE*  $\xi 4$ . Cependant, les auteurs insistent sur le manque de puissance statistique de leur étude [23]. Dans une autre étude [22], l'allèle *ApoE*  $\xi 4$  semble impliqué dans l'émergence des délires postopératoires précoces. Une prédisposition génétique pourrait jouer un rôle favorisant dans l'émergence de « troubles cognitifs postopératoires » et interagir, ainsi, avec l'anesthésie/chirurgie et l'âge. Là encore, de plus larges études épidémiologiques sont nécessaires pour infirmer ou confirmer une prédisposition génétique possible à l'apparition de délires ou de POCD.

### Effets à long terme des agents anesthésiques et conséquences

Depuis quelques années, il a été démontré que l'anesthésie générale s'accompagnait de modifications de l'expression génique dans le cerveau. Ces changements étaient observés essentiellement sur des gènes précoces, tels que *c-jun* et *c-fos*, en utilisant différents agents anesthésiques (inhalés ou intraveineux). Il semblerait ainsi que les effets des agents anesthésiques persistent bien plus longtemps que ne l'explique leur élimination et bien au-delà des effets comportementaux observés en pratique clinique. Culley et al. [24] ont montré que l'expression de 297 gènes était modifiée dans l'hippocampe de rats âgés de 18 mois, deux jours après une anesthésie à l'isoflurane et au  $N_2O$ . Les gènes modifiés étaient impliqués dans de nombreux processus, tels que la survie cellulaire, la transduction de signal, la plasticité synaptique, la régulation transcriptionnelle, le métabolisme, le cycle cellulaire, la biosynthèse protéique... Les auteurs en concluent que l'environnement moléculaire au niveau cérébral reste perturbé après que les agents anesthésiques aient été éliminés de l'organisme. D'autres équipes ont montré une modification de l'expression génique au niveau cérébral après une anesthésie au desflurane, modification qui perdurerait pendant au moins 72 heures chez des rats adultes jeunes [25]. Rampil et al. [26] mettent également en évidence une modification de l'expression génique dans l'amygdale des rats, six heures après une anesthésie à l'isoflurane d'une durée de 15 minutes. Les gènes ainsi modifiés sont impliqués dans les phénomènes de signalisation cellulaire, dans la synthèse protéique, dans le cycle cellulaire, dans la réparation de l'ADN.

À l'heure actuelle, aucune explication n'est avancée pour rendre compte des modifications génomiques qui sont retrouvées jusqu'à 72 heures après une anesthésie. Ces modifications sont-elles dues à un effet direct de l'anesthésie elle-même ou bien sont-elles le témoin d'une réponse secondaire aux agents anesthésiques? Ces changements d'expression génomique, notamment dans l'hippocampe, pourraient peut-être expliquer les effets latéraux des agents anesthésiques sur les fonctions cognitives, bien au-delà de la période anesthésique. Or nous avons vu précédemment que les troubles cognitifs présents

en préopératoire augmentaient le risque de délire postopératoire [1]. Les modifications d'expression génomique sont retrouvées chez des animaux sans pathologies neurodégénératives associées, mais quelle en est la conséquence dans un contexte de démence? Là encore, des études animales et cliniques sont nécessaires pour évaluer le possible retentissement cognitif des effets latéraux secondaires de l'anesthésie sur le fonctionnement cérébral.

### Rôle des médiateurs de l'inflammation

Les réponses inflammatoires, pendant et après la chirurgie peuvent également avoir des conséquences sur la récupération postopératoire et le développement de complications. L'équipe de Shimada et al. [27] a montré chez l'animal que la sécrétion de cytokines plasmatiques était très élevée après la chirurgie, l'anesthésie seule n'ayant aucun effet sur la production de cytokines plasmatiques.

La réponse inflammatoire (notamment, via la production de cytokines) dépend du degré de traumatisme tissulaire et des complications postopératoires éventuelles. De nombreuses études ont mis en évidence un rôle probable de ces médiateurs de l'inflammation (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, cyclooxygénase 2...) dans l'émergence des dysfonctions postopératoires. L'implication des médiateurs de l'inflammation vient de travaux réalisés sur modèle animal. Les récepteurs à l'IL-1 et à l'IL-6 ont été localisés au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal alors que ces protéines de l'inflammation traversent la barrière hématoencéphalique. L'augmentation d'IL-1 est associée à une perturbation de l'apprentissage spatial et des processus mnésiques chez l'animal. L'administration d'un antagoniste spécifique du récepteur de l'IL-1 empêche les dysfonctions cognitives induites par ce médiateur de l'inflammation. Wan et al. [28] ont pu montrer une corrélation entre une réponse inflammatoire dans l'hippocampe et le développement de dysfonctions cognitives chez des rats. Dans les trois groupes de rats étudiés (groupe témoin, groupe anesthésié, groupe anesthésié et opéré), seul le groupe ayant subi une intervention chirurgicale (splénectomie) présentait des perturbations mnésiques. Ces dysfonctions cognitives transitoires sont associées à une activation gliale et à l'expression de cytokines pro-inflammatoires dans l'hippocampe (IL-1- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ). Les cytokines produites en réaction à l'agression tissulaire exercent un effet direct et indirect sur le système nerveux central. L'IL-1 et le TNF- $\alpha$  traversent la barrière hématoencéphalique et peuvent ainsi entraîner une réponse inflammatoire au niveau du système nerveux central. L'activation gliale et la libération de cytokines pro-inflammatoires perturbent des fonctions cognitives comme l'apprentissage et la mémorisation chez l'animal.

Quelques études ont montré l'augmentation de certains médiateurs de l'inflammation (IL-6, CRP) dans le plasma et le LCR chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cependant, les résultats de ces travaux sont difficiles à interpréter quant à la chronologie de l'augmentation de ces marqueurs de l'inflammation, vis-à-vis des troubles cognitifs associés à la maladie. Il semblerait que les marqueurs de l'inflammation apparaissent précocement dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire, bien avant l'apparition de dysfonctions cognitives cliniques. L'augmentation des protéines de l'inflammation est-elle

la cause ou bien la conséquence des lésions cérébrales initiales? Chez l'homme âgé, il a été montré qu'une concentration plasmatique élevée d'IL-6 était corrélée à l'existence de dysfonctions cognitives et pourrait éventuellement prédire un déclin cognitif futur. L'association entre l'augmentation du taux plasmatique d'IL-6 et des dysfonctions cognitives a également été retrouvée en post-opératoire chez des patients âgés (entre 70 et 90 ans) et chez des patients schizophrènes [29]. Ainsi, pour les patients âgés de 70 à 90 ans, bénéficiant d'une chirurgie abdominale, cette équipe a montré une corrélation significative entre les taux plasmatiques de cortisol et d'IL-6 et la survenue de confusions postopératoires précoces. Ces effets seraient indépendants des caractéristiques démographiques, du statut social et de l'état de santé des patients. L'ensemble de ces données sur l'implication de ces protéines de l'inflammation pour tenter d'expliquer les dysfonctions cognitives est à prendre en considération pour les études futures. L'agression tissulaire, en elle-même, et ses conséquences sur les mécanismes inflammatoires restent un facteur important dans la pathogenèse des troubles cognitifs postopératoires observés.

L'activation du système neuroendocrinien est étroitement liée au processus inflammatoire. Aussi bien dans des études *in vitro* que chez l'animal, des cytokines, telles que l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF, stimulent l'axe hypothalamo-hypophysaire et augmentent ainsi la sécrétion de cortisol. Tout geste chirurgical entraîne une réponse neuroendocrine en agissant sur le système hypothalamohypophysaire, avec hypercortisolémie et le système nerveux sympathique. Or l'hypercortisolémie entraîne des perturbations cognitives chez l'homme comme chez l'animal. Dans ce contexte, Kudoh et al. [30] ont montré une augmentation plus importante de la sécrétion de cortisol chez les patients qui développaient un épisode confusionnel postopératoire après chirurgie abdominale. Ils ont également mis en évidence une relation entre l'augmentation du taux plasmatique de cortisol et la survenue de dysfonctions cognitives postopératoires précoces lorsque les patients étaient âgés (70–90 ans). Le cortisol à taux élevé est considéré comme ayant un effet délétère sur l'hippocampe qui joue un rôle important dans la consolidation de la mémoire explicite. Les quelques données publiées à ce jour, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, suggèrent un rôle possible de la stimulation de l'axe hypothalamohypophysaire (en particulier, la sécrétion de cortisol) dans la survenue des dysfonctions cognitives postopératoires, du moins précocement.

## Démence et anesthésie locorégionale

Les études réalisées chez l'homme sont difficiles à analyser, compte tenu de l'interaction ou de l'intrication des facteurs anesthésiques et chirurgicaux (agression tissulaire). L'anesthésie locorégionale en bloquant le système nerveux autonome supprime, en grande partie, la réponse neuroendocrinienne à la chirurgie. Cependant, une étude [31] ne retrouve pas de différence en termes de production de cytokines que l'anesthésie, soit générale ou locorégionale. Ainsi, l'anesthésie locorégionale semble diminuer la réponse neuroendocrine à la chirurgie liée à l'agression tissulaire mais pas la réponse inflammatoire. L'anesthésie générale et

locorégionale ont été comparées dans une étude prospective randomisée [32]. C'est probablement une des seules études récentes ayant mis en évidence et une diminution des dysfonctions cognitives après l'anesthésie locorégionale a été démontrée au cours de la chirurgie abdominale dans une population de personnes âgées. Cependant, cette étude a été réalisée sur un effectif limité de 47 patients, excluant des patients ayant un MMS inférieur à 23. Cependant, la réalité de la pratique clinique ne nous permet pas de privilégier cette technique dans cette catégorie de patients. Ces patients déments, souvent désorientés et non coopératifs, peuvent rendre la réalisation de l'anesthésie locorégionale difficile, voire dangereuse, pour le patient lui-même.

## En pratique

La littérature actuelle semble suggérer que certains agents anesthésiques pourraient avoir des effets latéraux cognitifs. Chez les patients atteints d'une pathologie neurodégénérative, comme la démence, les répercussions cognitives d'une anesthésie sont peu évaluées dans la littérature.

## En préopératoire

Il semble important, au vue des données scientifiques actuelles d'évaluer le statut cognitif des patients (à l'aide d'un MMS, test simple et rapide à réaliser au lit du patient ou en consultation). Les traitements anticholinergiques doivent être interrompus car ils majorent le risque de dysfonctions cognitives postopératoire [33] et les benzodiazépines doivent être évitées, compte tenu du risque accru de confusion postopératoire. Les patients et leur entourage doivent être informés de la possibilité de dysfonction cognitive postopératoire transitoire.

## En peropératoire

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (tacrine, donépézil, rivastigmine, galantamine...) font souvent partie du traitement des patients diagnostiqués comme dément. L'utilisation de ces agents va modifier les effets des curares non dépolarisants, probablement du fait d'une sensibilisation des récepteurs postsynaptique de l'acétylcholine. Il est donc important de monitorer l'action des curares en peropératoire.

Ces patients sont très sensibles à l'environnement, il est également souhaitable, pour minimiser les effets cognitivoaffectifs d'une hospitalisation, de privilégier les actes ambulatoires, d'accepter dans la mesure du possible la présence d'un parent, d'éviter la contention physique (notamment, lors du réveil) et de planifier les interventions en début de programme opératoire.

## Références

- [1] Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, de Jonghe JF, et al. Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: implementation and validation of a medical risk factor model. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:817–22.

- [2] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. *Lancet* 1998;351:857–61.
- [3] Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18–30.
- [4] Rissman RA, De Blas AL, Armstrong DM. GABA<sub>A</sub> receptors in aging and Alzheimer disease. *J Neurochem* 2007;103:1285–92.
- [5] Baxter MG, Frick KM, Price DL, et al. Presynaptic markers of cholinergic function in the rat brain: relationship with age and cognitive status. *Neuroscience* 1999;89:771–9.
- [6] Ferrari R, Pedrazzi P, Algeri S, Agnati LF, Zoli M. Subunit and region-specific decreases in nicotine acetylcholine receptor mRNA in the aged rat brain. *Neurobiol Aging* 1999;20:37–46.
- [7] Gallagher M, Colombo PJ. Ageing: the cholinergic hypothesis of cognitive decline. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5:161–8.
- [8] Schliebs R, Arendt T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2006;113:1625–44.
- [9] Sabri O, Kendziorra K, Wolf H, Gertz H-J, Brust P. Acetylcholine receptors in dementia and mild cognitive impairment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:530–45.
- [10] Fodale V, Quattrone D, Trecroci C, Caminiti V, Santamaria LB. Alzheimer's disease and anaesthesia: implications for the central cholinergic system. *Br J Anaesth* 2006;9:445–52.
- [11] Laalou FZ, de Vasconcelos AP, Oberling P, Jeltsch H, Cassel JC, Pain L. Involvement of the basal cholinergic forebrain in the mediation of general (propofol) anesthesia. *Anesthesiology* 2008;108:888–96.
- [12] Gasparini M, Vanacore N, Schiaffini C. A case-control study on Alzheimer's disease and exposure to anesthesia. *Neurol Sci* 2002;23:11–4.
- [13] Bohnen N, Warner MA, Kokmen E, Kurland LT. Early and midlife exposure to anesthesia and age of onset of Alzheimer's disease. *Int J Neurosci* 1994;77:181.
- [14] Bohnen NI, Warner MA, Kokmen E, Beard CM, Kurland LT. Alzheimer's disease and cumulative exposure to anesthesia: a case-control study. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:198–201.
- [15] Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, et al. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. *Anesthesiology* 2004;101:703–9.
- [16] Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. *Anesthesiology* 2006;104:988–94.
- [17] Palotas M, Palotas A, Bjelik A, et al. Effect of general anesthetics on amyloid precursor protein and mRNA levels in the rat brain. *Neurochem Res* 2005;30:1021–6.
- [18] Planel E, Richter KE, Nolan CE, et al. Anesthesia leads to tau hyperphosphorylation through inhibition of phosphatase activity by hypothermia. *J Neurosci* 2007;27:3090–7.
- [19] Jevtovic-Todorovic V, Beals J, Benshoff N, Olney JW. Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxide kills neurons in adult rat brain. *Neuroscience* 2003;122:609–16.
- [20] Jevtovic-Todorovic V, Carter LB. The anesthetics nitrous oxide and ketamine are more neurotoxic to old than to young rat brain. *Neurobiol Aging* 2005;26:947–56.
- [21] Leung JM, Sands LP, Vaurio LE, Wang Y. Nitrous oxide does not change the incidence of postoperative delirium or cognitive decline in elderly surgical patients. *Br J Anaesth* 2006;96:754–60.
- [22] Leung JM, Sands LP, Wang Y, et al. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2007;107:406–11.
- [23] Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, Rasmussen LS, ISPOCD2 Investigators. Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2004;101:855–61.
- [24] Culley DJ, Yukhananov RY, Xie Z, Gali RR, Tanzi RE, Crosby G. Altered hippocampal gene expression 2 days after general anesthesia in rats. *Eur J Pharmacol* 2006;549:71–8.
- [25] Futterer CD, Maurer MH, Schmitt A, Feldmann RE, Kuschinsky W, Waschke KF. Alterations in rat brain proteins after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2004;100:302–8.
- [26] Rampil IJ, Moller DH, Bell AH. Isoflurane modulates genomic expression in rat amygdala. *Anesth Analg* 2006;102:1431–8.
- [27] Shimada M, Winchurch RA, Beloucif S, Robotham JL. Effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine levels. *J Crit Care* 1993;8:109–16.
- [28] Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* 2007;106:436–43.
- [29] Kudoh A, Takase H, Katagai H, Takazawa T. Postoperative interleukin-6 and cortisol concentrations in elderly patients with postoperative confusion. *Neuroimmunomodulation* 2005;12:60–6.
- [30] Kudoh A, Katagai H, Takase H, Takazawa T. Increased cortisol response to surgery in patients with alcohol problems who developed postoperative confusion. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1187–93.
- [31] Hogevoid HE, Lyberg T, Kahler H, Hang E, Reikeras O. Changes in plasma IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine* 2000;12:1156–9.
- [32] Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:492–9.
- [33] Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006;332:455–9.