

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

Impact du sévoflurane versus propofol dans la dégénérescence cognitive de la personne âgée après une anesthésie générale

Auteure : Florence Baro

Promotrice : Pr. Patricia Lavand'homme

Année académique 2022-2023

Master en sciences pharmaceutiques à spécialité spécialisée

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les personnes qui m'ont aidée et soutenue tout au long de la rédaction de ce travail.

Je remercie tout particulièrement :

Ma promotrice, Professeure Patricia Lavand'homme, qui m'a été d'une assistance extrêmement précieuse de par sa disponibilité sans faille ainsi que par sa grande expertise. Elle a été une personne de confiance tout au long de la progression de l'étude, d'une remarquable réactivité, et sa bienveillance permanente a contribué à me placer dans les meilleures dispositions pour la réalisation de ce travail.

Mon papa, qui dans la mesure de ses possibilités m'a épaulée et encouragée, non seulement dans le cadre de ce mémoire mais également durant toutes mes années d'études.

Mon compagnon Augustin, qui s'est tenu à mes côtés afin de me soutenir dans les moments difficiles inhérents à ces situations tumultueuses empreintes de beaucoup de stress.

Attestation de non-plagiat

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma propre plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toute les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur.

Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave ».

Table des matières :

Remerciements.....	1
Attestation de non-plagiat	1
Introduction de la problématique	4
Objectifs.....	5
Méthodologie.....	6
1. Tableau des abréviations	7
2. Introduction	8
2.1 L'Anesthésie	8
2.2 Sévoflurane	9
2.2.1 Généralités.....	9
2.2.2 Pharmacodynamie	10
2.2.3 Pharmacocinétique	11
2.3 Propofol	12
2.3.1 Généralités.....	12
2.3.2 Pharmacodynamie	12
2.3.3 Pharmacocinétique	13
3. Dysfonctions cognitives	14
3.1 Généralités	14
3.1.1 Définition	14
3.1.2 Incidence	14
3.1.3 Facteurs prédisposant	15
3.1.4 Outils de diagnostic	15
3.2 Neuro-pathogénicité des désordres neurocognitifs péri-opératoires	16
3.2.1 Généralités.....	16
3.2.2 Mécanisme de pathogénicité du POCD	17
3.2.3 Mécanisme de pathogénicité du délirium.....	20
4. Réponse inflammatoire.....	22
4.1 Mécanisme général	22
4.2 Implication de l'acétylcholine dans la réponse inflammatoire	22
4.3 Conséquence de la réponse inflammatoire sur l'hippocampe	24
4.4 Phénomène inflammatoire lié aux agents anesthésiques	25
5. Lien entre l'apparition de dysfonctions cognitives et l'utilisation du propofol versus sévoflurane	28
5.1 Étude clinique Zhang Y, et al. Br J Anaesth. 2018.....	28
5.1.1 Introduction	28
5.1.2 Matériels et méthodes.....	29
5.1.3 Résultats	32

5.1.4	Discussion	32
5.1.5	Conclusion.....	33
5.2	Méta-analyse Pang QY, et al. <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2021	33
5.2.1	Introduction	33
5.2.2	Méthodes	34
5.2.3	Résultats	34
5.2.4	Discussion	36
5.2.5	Conclusion.....	36
6.	<i>Influence des substances adjuvantes.....</i>	37
6.1	Étude Memtsoudis S, et al. <i>Reg Anesth Pain Med</i>. 2019	37
6.1.1	Introduction	37
6.1.2	Méthodes	37
6.1.3	Résultats	37
6.1.4	Discussion	39
6.1.5	Conclusion.....	40
6.2	L'influence des opiacés dans l'apparition de POCD	40
7.	<i>Stratégies de prévention des dysfonctions neurocognitives postopératoires.....</i>	43
7.1	Les inhibiteurs de COX-2	43
7.2	Antipsychotiques	43
7.3	Minocycline.....	44
7.4	Conditions peropératoires et postopératoires.....	44
8.	<i>Discussion</i>	45
9.	<i>Conclusion</i>	48
10.	<i>Références.....</i>	49
	Articles	49
	Sites internet	51
11.	<i>Annexes</i>	52
	Annexe 1 : The Barthel Idex	52
	Annexe 2 : Mini-Mental State Examination (MMSE)	53
	Annexe 3 : Stroop test	54
	Annexe 4 : Montreal Cognitive Assessment	55

Introduction de la problématique

Le rôle du pharmacien implique le suivi du bien-être du patient, celui-ci ne devant pas se limiter à la responsabilité d'un dispensateur de médicaments.

S'inquiéter de la sécurité du patient et de son devenir doit rester une motivation tant sur le plan formel qu'intellectuel et humain, qui s'étend de l'officine au milieu hospitalier.

Il est donc intéressant d'avoir un avis éclairé quant aux effets potentiels de drogues utilisées dans les situations cliniques particulières que sont les interventions chirurgicales.

Nous sommes confrontés à l'heure actuelle à une population vieillissante, chez qui les phénomènes de dégénérescence cognitive prennent de plus en plus de place et constituent de réels problèmes de santé publique.

La question posée est ici de comprendre et d'aborder l'impact que peut avoir une anesthésie générale sur la personne âgée à la suite d'utilisation de médications qui ont de puissants effets pharmacologiques, mais tente également d'analyser comment les agents anesthésiques sont capables de révéler un problème préexistant sous-diagnostiqué, ou encore d'aggravent les problèmes neurocognitifs déjà présents dans une population âgée vulnérable.

Cette recherche est centrée sur deux agents pharmacologiques : le propofol et le sévoflurane qui occupent tous deux une place importante dans l'arsenal thérapeutique d'une anesthésie générale. Ce travail vise donc à rechercher l'impact de ces deux drogues sur l'apparition de phénomènes inflammatoires et neuro-inflammatoires impliqués dans la dégradation des fonctions cognitives en période postopératoire, et ceci à moyen et long terme. Ces phénomènes sont susceptibles de provoquer un état de délirium pouvant être accompagné d'une récupération neurocognitive retardée, voire d'un déficit permanent.

Objectifs

Ma recherche questionne l'impact potentiel sur la récupération d'une autonomie cognitive, de deux substances anesthésiantes utilisées dans le cadre d'une anesthésie générale. L'analyse des conséquences du choix de l'agent anesthésique pourrait mener, in fine, à promouvoir l'une des deux substances dans la pratique quotidienne en anesthésie, dans le cadre de leur utilisation chez les patients prédisposés aux désordres neurocognitifs.

Doivent évidemment être pris en compte différents facteurs autres que le choix de l'agent anesthésique, tels que la durée de la narcose, la longueur et le type de chirurgie, ces différents éléments pouvant nécessiter la prolongation de l'administration de la substance et donc entraîner de ce fait des répercussions neurocognitives plus importantes. D'autres paramètres tout aussi capitaux incluent l'âge du patient, son statut médical ainsi que sa stabilité hémodynamique peropératoire.

Actuellement, les scientifiques tendent à penser que le facteur ayant une importance à ne pas sous-estimer est celui de la réaction inflammatoire induite par les lésions tissulaires créées par la chirurgie elle-même. Doivent également être pris en compte le temps chirurgical ainsi que les complications subséquentes, mais également les autres médicaments administrés au patient en périodes per et post-opératoires, tels les analgésiques opiacés, tous susceptibles de majorer la réaction inflammatoire.

Tous ces facteurs exerceront une influence sur l'état clinique du patient au décours de la chirurgie, en ayant de ce fait un impact sur la charge socio-économique que représentera le patient en postopératoire.

Méthodologie

Les sources utilisées lors de ce travail proviennent essentiellement d'articles scientifiques dont la prospection a été opérée à l'aide de l'outil *Pubmed* avec lequel j'ai pu affiner mes recherches par le biais du *MeSH* en introduisant les mots « propofol », « sevoflurane » et « postoperative cognitive dysfunction ». À la suite de cette recherche, l'article « *Intravenous versus Volatile Anesthetic Effects on Postoperative Cognition in Elderly Patients Undergoing Laparoscopic Abdominal Surgery* » m'a été proposé et m'a permis de commencer à élaborer un plan en sollicitant les sources mentionnées dans cette étude.

J'ai également consulté PubChem et Drug Bank qui m'ont mis à disposition de nombreuses sources que je suis allée approfondir et investiguer sur *Pubmed* également.

Ma promotrice, Pr. Patricia Lavand'Homme, m'a été d'une précieuse aide en m'envoyant plusieurs articles et études que j'ai analysés en profondeur.

J'ai sélectionné au mieux les articles les plus récents, lorsqu'il a fallu étayer les points importants de la problématique de ce travail. Les articles les moins récents faisaient l'objet d'analyses incorporées dans l'introduction.

1. Tableau des abréviations

BIS	Indice bispectral
MAC	Concentration alvéolaire minimale
GABA	Acide γ -aminobutyrique
SNC	Système nerveux central
FDA	Food and drug administration
TRPA1	Transient receptor potential ankyrin 1
TRPV1	Transient receptor potential vanilloid 1
IV	Intraveineux
POCD	Dysfonctions cognitives postopératoires
HMGB1	High-mobility group box 1
TLR-4	Toll-like récepteur 4
RAGE	Receptor for advanced glycation end-products
NF- κ B	Nuclear factor kappa B
BHE	Barrière hématoencéphalique
COX-2	Cyclooxygenase 2
MMP	Métalloprotéase matricielle
BMDM	Bone marrow derived monocytes
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
ATPase	Enzyme de catalyse de l'adénosine triphosphate
ROS	Reactive oxygen species
DAMP	Damage-associated molecular patterns
NMDA	N-méthyl D-aspartate (récepteur du glutamate)
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
mGlu2R	Metabotropic glutamate receptor 2
ECG	Electrocardiogram
CRP	Protéine C-réactive
MMSE	Mini-Mental State Examination
RCT	Essai randomisé contrôlé
ICD-9	International classification diseases – version 9
AINS	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens
OR	Odd ratio

2. Introduction

2.1 L'Anesthésie

L'anesthésie générale se caractérise comme un état neurophysiologique réversible comprenant une perte de conscience, une amnésie, un contrôle des influx nociceptifs et une perte de l'activité motrice. L'activité neuronale et régionale du cerveau est influencée par l'agent anesthésique et le dosage utilisé. (Moody et al. 2021) Ces différentes activités cérébrales peuvent être mesurées à l'aide d'un électroencéphalogramme (EEG) et de monitorings dérivés de l'entropie cérébrale tel que le BIS. (Ching and Brown 2014) L'indice bispectral (BIS) correspond à la mesure de la profondeur de l'anesthésie et s'évalue à l'aide d'une échelle numérique allant de 0 à 100 sans cependant avoir de dimension dérivée de l'encéphalogramme. La valeur 0 correspond à un état cérébral sans activité électrique et 100 correspond à un état d'éveil.

Ce type de monitoring permet donc de maîtriser l'état d'inconscience du patient pendant la narcose, favorisant la diminution des doses d'agents anesthésiques utilisés dans le but d'en réduire les effets indésirables. (Lewis et al. 2019)

L'anesthésie se déroule en trois étapes :

- L'induction, qui correspond à l'endormissement du patient par administration d'un bolus d'agent anesthésique par voie intraveineuse ou par inhalation.
- Le maintien, est l'administration intermittente ou continue de l'anesthésiant en vue de maintenir la narcose.
- Le réveil, est la reprise de conscience du patient par arrêt de l'administration de la substance et de son élimination.

2.2 Sévoflurane

2.2.1 Généralités

Le sévoflurane a été approuvé par la FDA en 1995. C'est un agent anesthésique administré par inhalation qui est utilisé pour le maintien de l'anesthésie générale tout en pouvant être également utilisé lors de l'induction de l'anesthésie.

Son mode d'action n'a pas encore été clairement élucidé. Néanmoins, sa propriété principale est d'avoir une faible solubilité caractérisée par un coefficient de partage sang/gaz égale à 0,65 permettant un réveil plus rapide grâce à son élimination facilitée ainsi qu'une induction accélérée

par rapport à d'autres gaz anesthésiants. Ces différentes propriétés en font une molécule de choix. (Campagna, Miller, and Forman 2003; Murat, Dubois, and Piat 1995)

La concentration alvéolaire minimale (MAC) est le paramètre principal définissant la puissance d'un agent anesthésique volatil et par là de permettre la comparaison des gaz anesthésiants entre eux. Cette valeur traduit la concentration en pourcentage d'anesthésique nécessaire à entraîner l'immobilité chez 50% des patients lors de l'incision. (Michel and Constantin 2009) Le sévoflurane peut également être co-administré avec le protoxyde d'azote pour des raisons pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et économiques sans être nécessairement souhaitable chez la personne âgée. (Campagna, Miller, and Forman 2003)

Cette co-administration de protoxyde d'azote et d'agent anesthésique volatil génère « l'effet second gaz ». La forte concentration de protoxyde d'azote est rapidement absorbée au niveau alvéolaire, ce qui a pour conséquence d'y créer une augmentation de concentration du gaz anesthésiant tel que le sévoflurane par exemple. (Peyton et al. 2011)

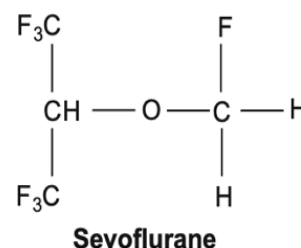


Figure 1 : structure chimique du sévoflurane (Behne, Wilke, and Harder 1999)

2.2.2 Pharmacodynamie

Les canaux ioniques sont la cible principale des agents anesthésiques. Ils permettent le flux de nombreux ions de part et d'autre de la membrane lipidique neuronale, provoquant des changements de polarité suivis d'un impact sur la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique et ainsi d'en être le mécanisme central. Les gaz anesthésiques possèdent une affinité spécifique pour la superfamille des canaux ioniques ligand-dépendants « cystéine-loop », ceux-ci englobant les récepteurs GABA_A, sérotoninergiques, glutamatergiques, les récepteurs à l'acétylcholine et les glycines récepteurs mais également certains canaux voltages dépendants. (Campagna, Miller, and Forman 2003)

Cette superfamille englobe les canaux qui ont comme caractéristique d'être pentamérique possédant un pont disulfure du côté extracellulaire et qui sont codés par les mêmes sous-unités de gènes leur conférant quatre domaines transmembranaires qui forment le canal ionique. (Dent 2006)

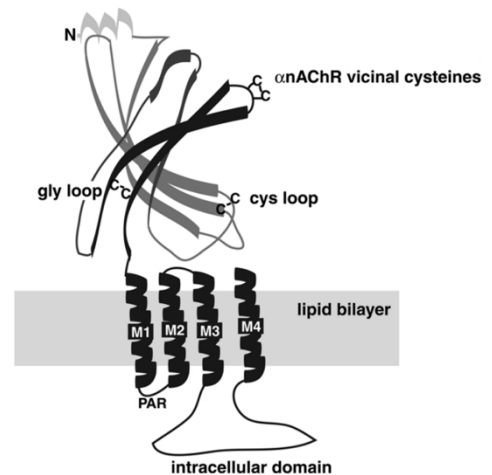


Figure 2 : Structure du canaux ionique ligand-dépendant "cystéine-loop" (Dent 2006)

Néanmoins, l'origine de cette action se situerait principalement dans l'augmentation d'un courant inhibiteur par liaison aux récepteurs GABA_A. Ce type de récepteur possède une action inhibitrice primordiale dans le SNC de par sa capacité à laisser traverser les ions chlorures au travers du canal ionique. De plus, les anesthésiques inhalés auraient une activité inhibitrice sur les récepteurs glutamatergiques et nicotiniques, induisant une synergie d'action avec les récepteurs GABA_A, dans leur action anesthésiante. L'inhibition

de ces récepteurs nicotiniques serait à la source même des problèmes de mémoires et d'apprentissage. (Campagna, Miller, and Forman 2003)

2.2.3 Pharmacocinétique

Le sévoflurane possède une MAC de 2,05%. Elle est influencée par l'âge et diminue de 2,05 à 1,45% pour les personnes âgées de plus de 70 ans. (Behne, Wilke, and Harder 1999)

Dans l'ensemble, le sévoflurane fait partie, avec l'isoflurane, des agents inhalés ayant une MAC relativement faible. (Behne, Wilke, and Harder 1999)

L'un des paramètres les plus importants concernant les agents anesthésiques inhalés est leur solubilité dans le sang. La solubilité sanguine, définie par le coefficient de partage sang/gaz, est de 0,65 pour le sévoflurane comme dit plus haut. Cette propriété lui procure une capacité de distribution tissulaire ainsi qu'une élimination rapide, propriétés essentielles déterminant la vitesse d'induction et de réveil du patient. (Murat, Dubois, and Piat 1995)

L'acquisition d'un atome de fluor et la perte d'un atome de chlore en référence à l'isoflurane dont il est dérivé, lui confèrent une solubilité sanguine plus faible que celui-ci, en lui apportant

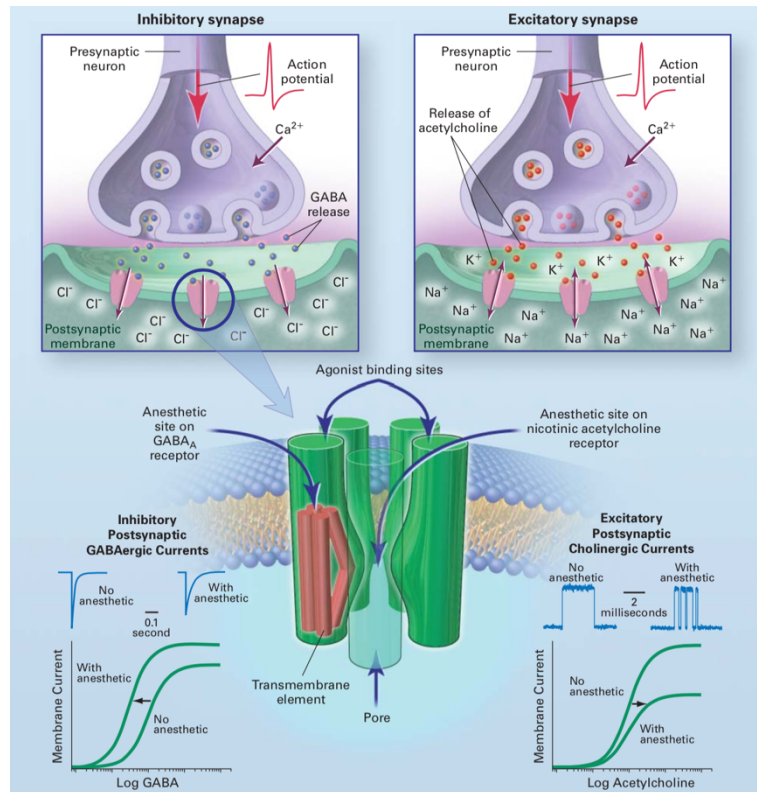


Figure 3 : Action inhibiteur et inducteur des anesthésiques inhalés sur les récepteurs GABAergiques et Cholinergiques (Campagna, Miller, and Forman 2003)

par ce biais une puissance supérieure associée à une rapidité d'endormissement et de réveil également améliorée. (Murat, Dubois, and Piat 1995)

2.3 Propofol

2.3.1 Généralités

Le propofol ou 2,6-diisopropylphénol est l'une des molécules les plus utilisées en anesthésie. Le propofol a été approuvé par la FDA en 1989. Il est administré par voie intraveineuse sous forme d'émulsion blanche huileuse, et est utilisé dans l'induction tout

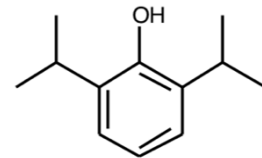


Figure 4 : structure chimique du propofol (Trapani et al. 2000)

comme au maintien de l'anesthésie. (Chidambaran, Costandi, and D'Mello 2015; Lundstrom et al. 2010) Il possède la particularité d'être douloureux à l'injection de part l'activation directe des nocicepteurs périphériques TRPA1 et indirectement en modifiant la sensibilité des récepteurs TRPV1. Cette particularité impose souvent l'utilisation de lidocaïne IV précédant ou accompagnant l'injection de propofol. (Zhang et al. 2011; Ewasobhon et al. 2016)

Ayant une action rapide, de courte durée et avec peu d'effets secondaires, le propofol est donc la molécule de premier choix pour l'induction de l'anesthésie. (Chidambaran, Costandi, and D'Mello 2015) Le sommeil est de qualité, mais la reprise de conscience du patient, après l'arrêt d'une administration prolongée, n'est pas aussi rapide qu'avec le sévoflurane et prend en général de dix à trente minutes. (Lundstrom et al. 2010) Cette molécule possède également un effet anti-émétique que ne détiennent pas la plupart des autres agents anesthésiques. Ceci lui procure un avantage comparé aux agents halogénés considérés comme étant émétisants. (Lundstrom et al. 2010)

2.3.2 Pharmacodynamie

Le propofol exerce son action hypnotique en ciblant essentiellement les récepteurs GABA_A de manière similaire au phénobarbital, ancien agent inducteur qu'il a supplanté. Cette action est dose-dépendante et implique la liaison de la substance à la sous-unité β du récepteur, provoquant l'ouverture de celui-ci et le passage des ions chlorures, qui, in fine induisent

l'hyperpolarisation de la membrane lipidique postsynaptique. (Sahinovic, Struys, and Absalom 2018)

Le propofol possède comme action clinique un effet de réduction du flux sanguin cérébral par modification de la pression de perfusion. Son action anesthésiante est associée à son effet sur différentes régions du cerveau. De façon plus générale, les régions du cerveau affectées par les agents anesthésiants tels que le propofol sont les zones impliquées dans l'éveil et le sommeil. Le propofol jouerait donc un rôle d'inactivation dans le Locus coeruleus et le raphé dorsal impliqués dans l'état d'éveil. À concentration élevée, il entraînerait également une diminution dans l'activité thalamo-corticales et cortico-corticales induisant une perte de conscience. (Sahinovic, Struys, and Absalom 2018)

2.3.3 Pharmacocinétique

Comme spécifié plus haut, l'administration du propofol se fait par voie intraveineuse. Grâce à sa liposolubilité, le propofol possède un large volume de distribution mais également une forte liaison aux protéines plasmatiques, dont essentiellement l'albumine. Il traverse aisément la barrière hématoencéphalique ce qui lui permet une action rapide en provoquant la perte de conscience du patient en un laps de temps de quelques secondes. Cette rapidité d'action dépend notamment de la vitesse d'injection, mais aussi de facteurs propres au patient tels que l'âge, la surcharge pondérale, le débit cardiaque et le polymorphisme de métabolisation qui dépend notamment des assuétudes du patient, de l'origine ethnique et des traitements associés. (Sahinovic, Struys, and Absalom 2018)

Le métabolisme du propofol se fait principalement par le foie via les cytochromes CYP2C9 et CYP2B6, et abouti en composés inactifs éliminés par les urines. Les métabolites sont en grande partie des glucurono- et sulfo- conjugués qui ne possèdent aucune action hypnotique. Sa clairance urinaire est élevée et peut dépasser 2 L/min, et si son élimination se fait principalement par les urines tandis qu'une faible partie est éliminée par voie respiratoire. (Sahinovic, Struys, and Absalom 2018)

3. Dysfonctions cognitives

3.1 Généralités

3.1.1 Définition

Les désordres neurocognitifs péri-opératoires englobent les altérations aiguës de type délirium caractérisées par une confusion, mais également les dysfonctions neurocognitives postopératoires (POCD) prolongées dans le temps, qui elles se caractérisent par une perte de capacité de mémorisation, d'attention et de concentration. (Subramaniam and Terrando 2019) La distinction entre le délirium postopératoire et le POCD est importante.

Le délirium se décrit comme un trouble confusionnel, comportant une perte d'attention, d'orientation spatiale et temporelle, et qui se caractérise par une apparition soudaine et fluctuante dans le temps avec une évolution entrecoupée de périodes de lucidité survenant à la suite d'une hospitalisation ou d'une intervention augmentant le risque de mortalité et d'institutionnalisation des personnes âgées. (Maldonado 2013; Neufeld et al. 2013) L'analyse d'un potentiel état de délirium se fait deux jours seulement après l'intervention. Les raisons concernant ce temps de latence s'expliquent d'une part, car le délirium est précédé d'un état de lucidité post-chirurgie et d'autre part, cela permet de distinguer l'état de délirium avec celui du trouble cognitif universel lors de la reprise de conscience après l'anesthésie. (Neufeld et al. 2013)

Le POCD est plus difficile à définir et se distingue par un changement cognitif postopératoire objectif mais insidieux, sans fluctuation ni période de lucidité apparentes. Ces dysfonctions cognitives postopératoires se définissent également comme une altération des performances intellectuelles, relationnelles et physiques englobant une multitude de symptômes survenant à la suite d'une intervention chirurgicale sous narcose. (Safavynia and Goldstein 2018; Nicole A. Jackman 2016)

3.1.2 Incidence

Jusqu'à 50% des personnes âgées en cours d'hospitalisation sont concernées par l'apparition d'un délirium. Pour ce qui concerne le taux de délirium postopératoire, jusqu'à 75% des patients

sont concernés, ce taux dépendant fortement du type de chirurgie et des conditions peropératoires. (Maldonado 2013)

L'incidence des dysfonctions cognitives est de 15 à 43% dans les jours suivant la chirurgie, de 10 à 17% endéans les trois mois post-chirurgie et de 1% dans l'année qui suit l'intervention. (Nicole A. Jackman 2016) Les paramètres étudiés et associés à ces dysfonctions ont été évalués sur base des difficultés physiques et psychiques de réadaptation aux activités quotidiennes. (Nicole A. Jackman 2016)

L'apparition de POCD et de délirium augmente considérablement la morbidité et la mortalité chez les personnes âgées impactant in fine la charge socio-économique de leurs conséquences. (Safavynia and Goldstein 2018; Maldonado 2013)

3.1.3 Facteurs prédisposant

Ces altérations cognitives surviennent chez des patients âgés ayant des facteurs prédisposants incluant la génétique, un âge supérieur à 60 ans, la prise de médicaments anticholinergiques ainsi que d'éventuelles pathologies sous-jacentes caractérisées par un déclin cognitif comme la maladie d'Alzheimer débutante ou une démence pré-sénile. (Nicole A. Jackman 2016)

3.1.4 Outils de diagnostic

La détermination d'un déficit neurocognitif se fait par une évaluation pré- et post-opératoire. Ces évaluations sont réalisées à partir d'outils dont la sensibilité et la spécificité varient en fonction de l'état neurologique et psychologique du patient. Actuellement, aucun de ces outils ne permet un diagnostic précis du statut cérébral, tant physique que mental. Ces évaluations permettent exclusivement de comparer les performances neurocognitives avant et après l'intervention chirurgicale. (Rundshagen 2014; Norris, Clark, and Shipley 2016)

Le « Barthel Index » est un outil utilisé pour évaluer l'autonomie d'un individu, ainsi que ses capacités physiques et intellectuelles nécessaires à exercer les activités de la vie quotidienne (*Annexe I*). Les activités examinées sont : la cuisine, la toilette, l'habillage et l'exercice physique. (Strini et al. 2020)

Le test de dépistage le plus couramment utilisé est le « Mini-Mental State Examination » (MMSE : *Annexe 2*). Il est utilisé dans le cadre d'une évaluation d'un état de démence et permet de quantifier le POCD sans être cependant réellement adapté à ce type de trouble. Il évalue de manière globale les capacités de mémorisation, de langage, d'attention et d'orientation spatiale et temporelle. (Norris, Clark, and Shipley 2016; Soubelet and Salthouse 2011)

Le Stroop test (*Annexe 3*) fait appel à des couleurs. Il énonce une liste de mots de couleurs lesquels sont eux-mêmes écrits en différentes couleurs. Le but est de lire la couleur évoquée et de nommer la couleur avec laquelle le mot est écrit, ceci en présence d'éléments perturbateurs. L'évaluation réalisée par ce test porte sur la rapidité avec laquelle le mot est lu et la couleur d'écriture nommée, mais également sur le nombre d'erreurs commises. Il permet de mesurer la capacité de concentration du patient. (Rundshagen 2014)

Le « Montreal Cognitive Assessment » ressemble au MMSE mais permet de distinguer les problèmes neurocognitifs légers (*Annexe 4*). Les paramètres cognitifs analysés lors de ce test sont l'attention, le langage, la mémorisation, l'orientation, et les fonctions exécutives. (Norris, Clark, and Shipley 2016)

3.2 Neuro-pathogénicité des désordres neurocognitifs péri-opératoires

3.2.1 Généralités

Le mécanisme impliqué dans l'émergence d'altérations neurocognitives par les agents anesthésiques est encore mal compris. L'hypothèse de la neuro-inflammation serait l'explication la plus probable à ce jour. Elle aurait été démontrée sur des modèles animaux comme humains par la présence de biomarqueurs de type cytokines pro-inflammatoires tant chez l'homme dans le sérum et le LCR, que chez l'animal dans les tissus périphériques et le SNC. (Subramaniam and Terrando 2019; Safavynia and Goldstein 2018; Nicole A. Jackman 2016)

Cependant, concernant la réponse inflammatoire associée à la chirurgie, les chirurgies qui induisent une réponse inflammatoire élevée tel que l'orthopédie, ne sont pas nécessairement plus sujettes à une augmentation de l'incidence de POCD quand comparées aux interventions de type coronarographie qui sont associées à une réponse inflammatoire faible. Les relations de

causalité entre l'apparition de POCD et le niveau d'augmentation des marqueurs inflammatoires restent donc discutables.

D'autre part, l'utilisation de substances concomitantes aux agents anesthésiques tels que les corticoïdes et l'utilisation des analgésiques opiacés, pourraient impacter fortement l'émergence de dysfonctions cognitives ultérieures. (Nicole A. Jackman 2016)

3.2.2 Mécanisme de pathogénicité du POCD

Dans le cadre de la neuro-inflammation, la neuro-vascularisation est l'une des étapes clés du long processus physiopathologique menant à l'émergence de troubles cognitifs. L'utilisation d'imagerie cérébrale comme la résonance magnétique ou encore la tomographie par émission de positrons, ont pu mettre en évidence la relation entre la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE) et les altérations neurocognitives. (Subramaniyan and Terrando 2019)

Outre les techniques d'imagerie, l'analyse de marqueurs plasmatiques tels que la E-sélectine, certains plasminogènes ou encore la calcium-binding protéine B chez les patients atteints de délirium, mettrait en avant un défaut de perméabilité micro-vasculaire de la BHE. Chez l'homme, des molécules spécifiques du SNC ont pu être retrouvées dans la circulation sanguine. (Subramaniyan and Terrando 2019) Chez le rongeur des molécules telles que les immunoglobulines G, qui dans un état physiologiquement normal ne doivent pas se retrouver dans le SNC, ont été détectées dans l'hippocampe à la suite d'un acte chirurgical suggérant une altération de la BHE. (Subramaniyan and Terrando 2019; Safavynia and Goldstein 2018)

Dans un premier temps, l'acte chirurgical en tant que tel, provoque une réponse inflammatoire. Le tissu endommagé par la chirurgie va libérer un type spécifique de molécules, le HMGB1. (Safavynia and Goldstein 2018)

La figure 5 illustre l'HMGB1 qui, à son tour, va se lier aux récepteurs TLR-4 et RAGE se trouvant sur la membrane des monocytes BMDM présents dans la circulation sanguine périphérique, pour in fine déclencher les voies de signalisations permettant d'activer le facteur de transcription NF- κ B. Ce facteur de transcription va pénétrer dans le noyau et dès lors augmenter l'expression des cyclooxygénases 2 ainsi que l'expression de cytokines telles que l'IL-1, IL-6 et TNF- α .

Ces cytokines vont exercer un feedback positif sur différents récepteurs du monocyte (IL-1R et TNF- α R) et ainsi provoquer d'avantage la libération d'HMGB1 induisant le maintien et l'amplification de la réponse inflammatoire comme montré dans la figure 5. (Safavynia and Goldstein 2018)

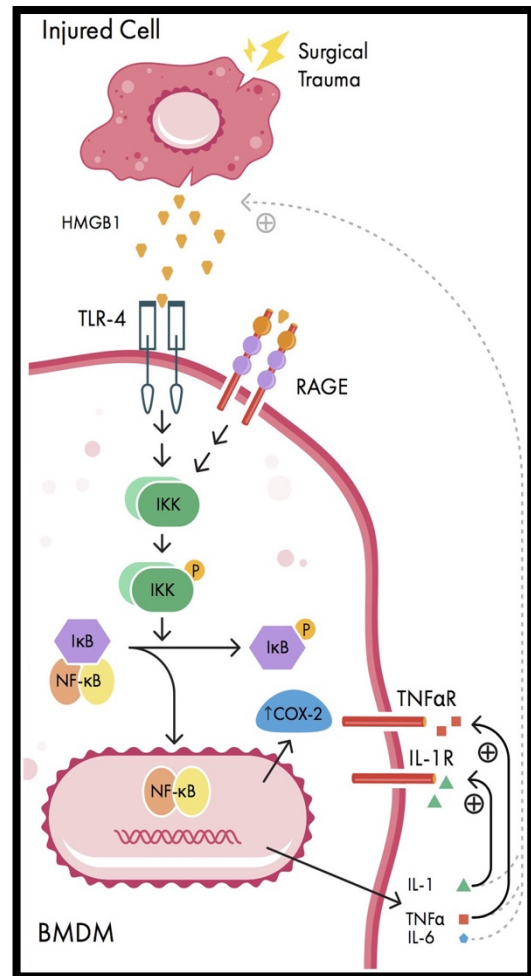


Figure 5 : Cascade de signalisation de l'inflammation (Safavynia and Goldstein 2018)

Une corrélation importante entre l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires sériques, que sont l'IL-1, IL-6 et TNF- α , et l'apparition de POCD a pu être mise en évidence chez l'animal comme chez l'humain. À contrario, l'inhibition de NF- κ B et des différentes cytokines a été associée à une diminution notable d'apparition de POCD. (Safavynia and Goldstein 2018)

La BHE est constituée de cellules endothéliales comportant des protéines transmembranaires et des jonctions serrées permettant le passage d'eau, de petites molécules de gaz et de molécules

lipophiles. La réponse inflammatoire conduit entre autres à l'augmentation de l'expression de COX-2. Cette cascade inflammatoire va avoir comme conséquence d'augmenter la perméabilité de la BHE et d'en laisser passer les cytokines pro-inflammatoires vers le SNC. (Safavynia and Goldstein 2018)

La figure 6 schématise l'arrivée des cytokines IL-1 et TNF- α qui vont venir déclencher et augmenter l'expression des COX-2 dans les

cellules endothéliales, menant à l'augmentation de la synthèse de prostaglandines allant déstabiliser la perméabilité de la BHE. Le TNF- α va simultanément conduire à l'expression de MMP qui vont avoir pour rôle de dégrader les protéines de la matrice extracellulaire. (Safavynia and Goldstein 2018)

Toutes ces perturbations amènent donc au passage de BMDM vers le SNC. Les BMDM vont, selon des mécanismes identiques à ceux de la figure 5, exprimer les cytokines pro-inflammatoires et activer les cellules de la microglie, déclenchant la neuro-inflammation. (Safavynia and Goldstein 2018)

La microglie joue un rôle capital dans la réponse immunitaire innée du SNC. Elle est la première entité à intervenir lors d'agressions du parenchyme cérébral par des pathogènes, et possède la capacité de s'auto-régénérer. Lors d'un contexte inflammatoire, la microglie a le pouvoir de se différencier en deux phénotypes actifs M1 et M2. La première forme active M1 est favorisée par la présence de TNF- α et est impliquée dans le phénomène de phagocytose et possède une activité pro-inflammatoire. (Safavynia and Goldstein 2018)

Contrairement à M1, la deuxième forme active M2 est favorisée par les médiateurs anti-inflammatoires de type IL-4. M2 contribue à la réparation tissulaire et possède une activité anti-inflammatoire. Après activation de la microglie, celle-ci va contribuer à l'augmentation du taux de médiateurs IL-1 et TNF- α de même qu'à la libération d'HMGB1 et de chemokine (MCP-1/CCL2) permettant d'augmenter la migration de BMDM (figure 6). (Safavynia and Goldstein 2018)

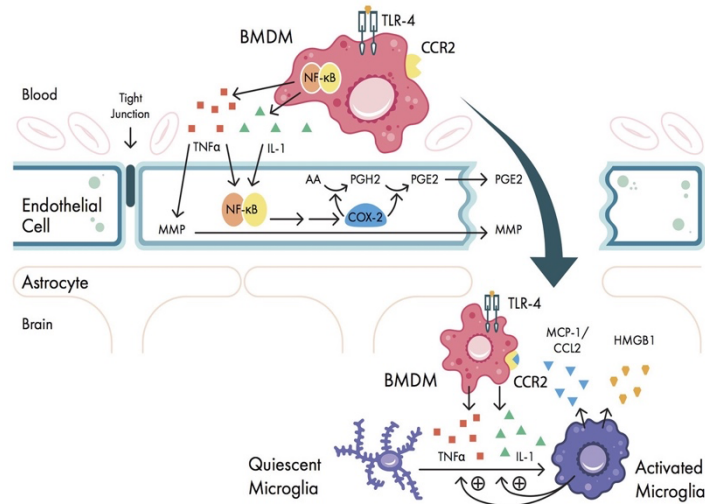


Figure 6 : Cascade de signalisation inflammatoire provoquant une perte de perméabilité de la BHE (Safavynia and Goldstein 2018)

Hormis le rôle de l'inflammation pouvant être une des causes de développement de POCD, la place du stress oxydatif ne peut être négligée. Lors de l'intervention chirurgicale, la NADPH oxydase du SNC va être stimulée, provoquant dès lors la formation d'ions superoxydes. Ce type de radicaux peut endommager la BHE, ainsi que différents tissus neuronaux. (Safavynia and Goldstein 2018)

Ces deux mécanismes distincts, agissant simultanément, auraient une action synergique dans l'apparition de POCD. Cependant, le mécanisme de stress oxydatif pourrait à lui seul causer le développement de POCD. La région hippocampique est particulièrement vulnérable vu sa forte activité métabolique la rendant très sensible aux radicaux libres. (Safavynia and Goldstein 2018)

3.2.3 Mécanisme de pathogénicité du délirium

Le délirium est un état psycho-pathologique, résultat de nombreuses causes potentielles telles que le stress oxydatif, le déficit en neurotransmetteurs ou la neuro-inflammation, et se caractérisant par des modifications neuronales découlant souvent d'une décompensation systémique. (Maldonado 2013) Il se manifeste par des troubles cognitifs aigus affectant l'attention et l'état de conscience du patient, provoquant des désordres de langage et d'orientation. Au fil du temps, nombreuses ont été les théories tentant d'expliquer le processus de développement du délirium, mais actuellement aucune théorie physiopathologique unanimement reconnue n'a été validée. (Maldonado 2013)

Des hypothèses sont proposées pour expliquer au mieux les différents mécanismes sous-jacents. La première hypothèse fait référence à la neuro-inflammation, presque identiquement au POCD impliquant les différentes cytokines pro-inflammatoires et la perte de perméabilité de la BHE modifiant par conséquent les transmissions synaptiques telles que décrites dans le point 3.2.1 et 4.2.

Une particularité supplémentaire fait partie du cadre biochimique et physiopathologique du délirium. Le processus inflammatoire déclenche l'augmentation de leucocytes circulants. Ces leucocytes vont venir s'adhérer aux cellules endothéliales de la BHE, enclencher leur dégranulation et provoquer la libération de radicaux et d'enzymes détruisant l'intégrité de la BHE. Cette perte d'intégrité va mener à un mouvement de liquide vers l'interstitium créant un

œdème péri-vasculaire. Ce mécanisme abouti à une diminution d'oxygénation et donc à une hypoxie cérébrale impliquée dans le phénomène d'altérations cognitives. (Maldonado 2013)

L'implication du stress oxydatif tient également une place importante dans l'explication de la genèse du processus de délire en la corrélant avec une carence en antioxydant et une diminution d'oxygénation cérébrale. Cette diminution en oxygène aura comme répercussion d'aboutir à une altération du métabolisme oxydatif et d'en affecter le système de pompe ATPase, conduisant à une perte du gradient ionique compensé par un influx de calcium dans la cellule. La perte d'activité de la pompe ATPase va inhiber la recapture du glutamate, et l'entrée de calcium dans la cellule neuronale va en augmenter l'exocytose. L'excès de glutamate dans la fente synaptique entraine une toxicité neuronale et une production importante de ROS. (Maldonado 2013)

De plus, le phénomène de vieillissement neuronal met en avant les conséquences de l'évolution cérébrale en fonction de l'âge. La diminution du flux sanguin, les modifications du taux de neurotransmetteurs mais également la perte de neurones, font des personnes âgées une population extrêmement vulnérable lorsqu'elles sont exposées à des facteurs externes de stress. (Maldonado 2013)

Les troubles de transmissions neuronales générés par des désordres en neurotransmetteurs, constituent l'une des causes reprises dans le déclenchement d'un delirium. Les modifications les plus souvent associées à des perturbations cognitives sont l'augmentation du taux de dopamine, de noradrénaline, de sérotonine, de glutamate et la diminution du taux d'acétylcholine. Toutes les voies de transmission interagissent entre elles complexifiant d'avantage les mécanismes d'interactions cellulaires. Cependant les transmissions cholinergiques sont bien connues pour impacter l'équilibre cognitif des personnes âgées étant donné leur rôle essentiel dans le sommeil et la mémoire. L'âge, associé à une perte de neurones cholinergiques, l'hypoxie et les réactions inflammatoires, provoquent une baisse de l'activité cholinergique. (Maldonado 2013)

4. Réponse inflammatoire

4.1 Mécanisme général

L'inflammation provoque, de manière générale, un état de stress physiologique se manifestant par l'apparition de symptômes cliniques incluant une hyperalgie, de la fièvre, une perte d'appétit, ainsi qu'une fréquente altération de la fonction cognitive. Au niveau biochimique elle implique l'intervention d'une voie signalétique complexe dans laquelle l'activation de médiateurs comprenant les cytokines et le HMGB1 provoquera l'activation des récepteurs Toll-like, ainsi que des interleukines 1 et 6 et des voies de stress oxydatif. Cette inflammation provoque une réponse immunitaire associée incluant une activation monocytaire. (Subramaniyan and Terrando 2019)

Toute cette cascade signalétique a été décrite plus haut. (*Point 3. 2. 1*)

Bien que le processus inflammatoire ait comme fonction première la protection de l'organisme vis-à-vis d'une agression aussi bien endogène qu'exogène, il peut évoluer vers une situation délétère lorsque la réaction inflammatoire est mal contrôlée, trop intense ou persistante. (Subramaniyan and Terrando 2019)

Certains mécanismes physiopathologiques conduisent à une inflammation locale et/ou systémique pouvant altérer le système nerveux, créant ainsi un état pathologique appelé « neuro-inflammation » pouvant affecter le fonctionnement et la plasticité du système nerveux central. Parmi les principales conséquences de la neuro-inflammation, l'hyperalgésie est un symptôme fréquent. Il existe également des dommages neuronaux dans les régions du cerveau les plus sensibles, notamment celles de l'hippocampe qui est impliquée dans les processus de mémorisation et dont l'altération participe aux dysfonctions cognitives. (Subramaniyan and Terrando 2019)

4.2 Implication de l'acétylcholine dans la réponse inflammatoire

Outre la voie signalétique périphérique empruntée par les cytokines pro-inflammatoires, il existe une seconde voie impliquant l'arc réflexe du nerf vague, qui va également permettre de contrôler la réponse inflammatoire. (Safavynia and Goldstein 2018)

L'activation de cette voie démarre par la production de DAMP, activateur défini comme entité produite lors de traumatismes tissulaires, par exemple un acte chirurgical, et subissant une

migration au niveau d'afférences vagales. Ces voies afférentes cheminent jusqu'au niveau du noyau du faisceau solitaire, tandis que les voies efférentes prennent leur point de départ dans le noyau moteur du nerf vague pour atteindre ensuite les ganglions cœliaques. Cet arc vagal efférent à une action sur les terminaisons nerveuses spléniques qui sont situées proche des lymphocytes T, qui eux-mêmes possèdent à leur surface des récepteurs β_2 adrénergiques permettant de moduler les fibres cathécholaminergiques (*figure 7*). (Safavynia and Goldstein 2018)

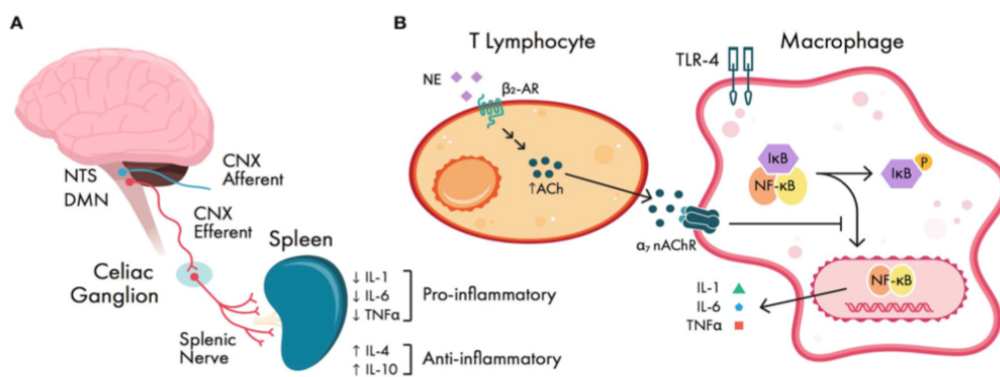


Figure 7 : Les voies nerveuses afférentes et efférentes impliquées dans la régulation du taux de cytokines inflammatoires et le mécanisme cellulaire anti-inflammatoire de l'acétylcholine. (Safavynia and Goldstein 2018)

Lorsque le taux de catécholamines augmente par le biais des fibres nerveuses spléniques, l'activation des récepteurs adrénergiques va enclencher la synthèse d'acétylcholine par les lymphocytes T. L'acétylcholine vient se lier aux récepteurs des macrophages circulants, provoquant l'inactivation du facteur de transcription NF- κ B ce qui aura comme implication l'inhibition de l'expression des cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et TNF- α (*Figure 7*). (Safavynia and Goldstein 2018)

Le nerf vague a également la capacité de stimuler les cellules T lymphocytaires à produire des cytokines anti-inflammatoires IL-4 et IL-10. Il serait donc théoriquement possible de diminuer l'apparition de POCD par la stimulation du nerf vague, sans qu'il y ait néanmoins de preuve clairement décrite sur le modèle humain. (Safavynia and Goldstein 2018)

4.3 Conséquence de la réponse inflammatoire sur l'hippocampe

L'hippocampe est le siège central de la mémorisation et du traitement d'informations correspondantes à des prises de décisions instantanées qui font référence à des situations vécues antérieurement. Tout ce processus nécessite un traitement d'informations véhiculé par de nombreux réseaux neuronaux ayant une capacité de potentialisation à long terme, et correspondant à un mécanisme de renforcement synaptique en rapport avec la mémorisation. Cette plasticité neuronale proviendrait de plusieurs mécanismes impliquant de nombreux neurotransmetteurs dont principalement l'activation des voies glutamatergiques. (Safavynia and Goldstein 2018)

Le glutamate est responsable de la transmission de signaux excitateurs au niveau de l'hippocampe. Dans l'aire hippocampique les synapses comportent les 3 différents récepteurs du glutamate, à savoir les récepteurs NMDA et AMPA ainsi que mGlu2R. Lors de fortes stimulations, l'inversion du potentiel électrochimique de la membrane lipidique va permettre l'activation des récepteurs NMDA causant l'ouverture du pore associé et l'entrée de calcium qui, à son tour, déclenchera l'augmentation de l'expression des récepteurs AMPA à la surface de la membrane synaptique avec pour effet d'augmenter la capacité de mémorisation. (Safavynia and Goldstein 2018)

L'hippocampe possède également de nombreux récepteurs aux cytokines pro-inflammatoires IL-1 et TNF- α , qui lorsqu'ils sont activés dans un contexte de neuro-inflammation post chirurgicale, vont diminuer l'expression des récepteurs mGlu2 diminuant le feedback négatif d'exocytose de glutamate. L'augmentation de glutamate dans la fente synaptique aura comme conséquence l'activation des récepteurs AMPA et NMDA et la perturbation de la plasticité neuronale. Le TNF- α a également la capacité d'affecter les voies de signalisations inhibitrices en diminuant l'expression des récepteurs GABA. (Safavynia and Goldstein 2018)

D'autre part, L'HMGB1 contribue au renforcement du signal des récepteurs NMDA augmentant la transmission glutamatergique. (Safavynia and Goldstein 2018)

Finalement, tous ces enchaînements de cascades signalétiques sont nocifs et favorisent une dégénérescence cellulaire pouvant aller jusqu'à la mort neuronale, et par conséquent peuvent avoir de nombreux effets délétères sur l'état cognitif du patient. (Safavynia and Goldstein 2018)

4.4 Phénomène inflammatoire lié aux agents anesthésiques

La chirurgie est responsable de désordres métaboliques, immunologiques et hémodynamiques, aboutissant à des modifications dans la synthèse de facteurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dont les plus importants et les plus présents se trouvent être les facteurs α de nécrose tumorale (TNF- α) et les interleukines IL-6 et 1. (Ke et al. 2008)

Tout comme la chirurgie, l'anesthésie peut également perturber la synthèse de ces différents facteurs, et impacter la réponse inflammatoire postopératoire en ayant une répercussion directe sur les cellules immunocompétentes et indirecte sur la réponse au stress via différentes cytokines.

Les cytokines qui sont impliquées dans cette réponse inflammatoire sont les pro-inflammatoires (interleukines IL-6 et le TNF- α) et anti-inflammatoires (interleukines IL-10). Elles permettent de limiter le développement d'infections mais également de favoriser la cicatrisation. Le TNF- α est le médiateur précurseur principal, qui stimule la production d'interleukines et qui peut modifier certaines fonctions physiologiques induisant notamment de la fièvre, de l'hypertension et des troubles de conscience. L'interleukines IL-6, est une cytokine capable de se différencier en plusieurs sous-types tout au long de l'inflammation. Son rôle est essentiel lors de la phase aiguë et dans les dernières étapes de maturation de plasmocyte. Sa concentration postopératoire permet d'estimer l'étendue des lésions à la suite d'une intervention chirurgicale. (Ke et al. 2008)

L'interleukines IL-10 possède un large champ d'action dont l'un d'entre eux implique l'inhibition de macrophages et de leur transcription de cytokine IL-6 et chemokines ce qui aurait pour finalité le déclenchement d'une réponse immunosuppressive. (Ke et al. 2008; Saraiva, Vieira, and O'Garra 2020)

Une concentration élevée en cytokines pro-inflammatoires est couplée à un taux supérieur de complications postopératoires. Le choix de la technique d'anesthésie ainsi que de l'agent anesthésiant joue un rôle important vu l'influence de ces facteurs sur le taux de cytokines exprimés. Certains agents anesthésiques administrés par voie intraveineuse, tel que le propofol, possèderaient des effets anti-inflammatoires par augmentation du taux d'interleukine IL-10. (Ke et al. 2008)

La figure 8 ci-dessous reprend plusieurs mécanismes d'actions moléculaires attribués au sévoflurane et qui sont susceptible accroître le phénomène inflammatoire, et le cas échéant augmenter l'apparition de POCD. (Wang et al. 2021)

Kernels	Possible mechanisms	References
Ca ²⁺ , NF-κB	Sevoflurane activates the NF-κB signaling pathway by increasing intracellular Ca ²⁺ and IL-17A content, elevating the concentrations of proinflammatory cytokines	Shen et al., 2013
IL-17A, NF-κB		Yang and Yuan, 2018
PPAR-γ, NF-κB	Sevoflurane activates the NF-κB signaling pathway by downregulating PPAR-γ, elevating the concentrations of proinflammatory cytokines	Dong et al., 2018 ; Zhang X.P. et al., 2019
ROS, Ca ²⁺ , NLRP3	Sevoflurane activates the NLRP3 signaling pathway by increasing intracellular Ca ²⁺ and ROS content, elevating the concentrations of proinflammatory cytokines	Ye et al., 2019
SIRT1, BDNF	Sevoflurane downregulates BDNF by inhibiting the expression of SIRT1, which in turn affects neuronal survival, neuronal plasticity, neurogenesis, and synapse formation.	Tang et al., 2020 ; Xu and Qian, 2020
AChE, ACh	Sevoflurane upregulates the expression of AChE, decreases the concentration of ACh, and downregulates the cholinergic anti-inflammatory pathway.	Yin et al., 2019
GABA, GABAA receptors	Sevoflurane decreases the concentration of GABA and potentiates GABAA receptors	Cabrera et al., 2020 ; Zhang et al., 2020
Dopamine, dopamine receptors	Sevoflurane accelerates dopamine turnover in the brain and increases the expression levels of the dopamine receptor genes	Hayase et al., 2016 ; Taharabaru et al., 2018
Serotonin, SDM	Sevoflurane sequesters acrolein and may promote the production of SDM that depletes local serotonin and enhances neuronal vulnerability	Roberts et al., 2007 ; Miller et al., 2010 ; Brownrigg et al., 2011

NF-κB, nuclear factor-kappa B; IL, interleukin; PPAR-γ, peroxisome proliferator-activated receptor-γ; ROS, reactive oxygen species; NLRP3, Nod-like receptor protein 3; SIRT1, sirtuin 1; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; AChE, acetylcholinesterase; ACh, acetylcholine; GABA, γ-aminobutyric acid; GABAA, GABA type A; SDM, serotonin-derived melanoid.

Figure 8 : potentiels mécanismes d'action du sévoflurane pouvant induire le POCD (Wang et al. 2021)

Le sévoflurane possède par sa petite taille et ses propriétés lipophiles, la capacité de diffuser aisément au travers des membranes cellulaires, et de venir se lier aux récepteurs pour renforcer la cascade de signalisation de NF-κB, avec comme conséquence d'augmenter l'expression de cytokines pro-inflammatoires. Le sévoflurane a également la capacité de se lier aux récepteurs GABA et d'ainsi augmenter l'influx d'ion Ca²⁺, provoquant des atteintes mitochondriales et la production de radicaux libres. Il possède une action inhibitrice sur l'expression des récepteurs PPAR-γ de l'hippocampe, ceux-ci étant responsables de la régulation de l'activité du facteur de transcription NF-κB. (Wang et al. 2021)

Par ailleurs, une comparaison récente entre les taux de biomarqueurs inflammatoires détectés dans un contexte d'anesthésies sous sévoflurane versus propofol, a été établie dans la méta-analyse O'Bryan LJ, et al. (*Anesth Analg.* 2022.). Ces taux de biomarqueurs ont également été étudiés dans leur influence sur l'état cognitif péri-opératoire afin d'en établir un potentiel lien de causalité. (O'Bryan et al. 2022)

Cette Méta-analyse reprend différentes études randomisées contrôlées dont l'outcome rapporte le taux de biomarqueurs inflammatoires tels que la protéine C-réactive (CRP), les IL-6 et 10

ainsi que le $\text{TNF-}\alpha$ aux temps T0, T1 (deux heures après l'intervention), T2 (12 à 24h après l'intervention) et T3 (deux à quatre jours postopératoire).

Les données introduites comprenaient :

- Le type de chirurgie
- La durée de l'anesthésie
- Les biomarqueurs
- Les différents temps d'analyse
- Le nombre de patient inclus dans l'étude
- Les tests d'évaluation cognitive utilisés

La figure 9 représente les moyennes des valeurs de concentration de chaque biomarqueurs reprises dans les différentes études randomisées contrôlées en fonction des différents moments auxquels elles ont été collectées. Cette représentation ne compare donc pas les taux de marqueurs au fur et à mesure du temps mais indique néanmoins une nette augmentation d'IL-6 et $\text{TNF-}\alpha$ dans les deux

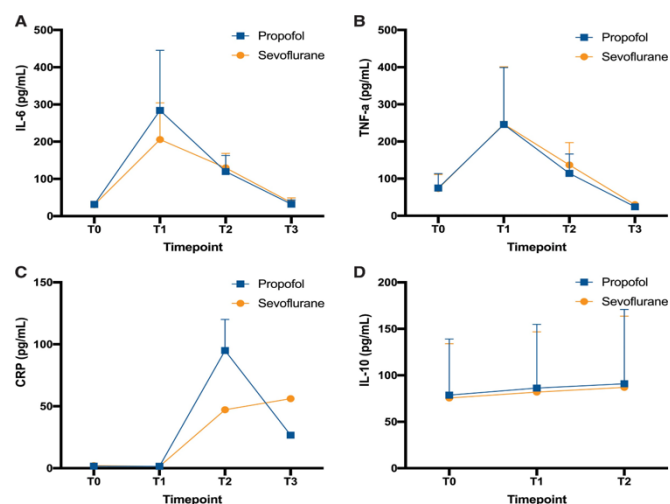


Figure 9 : Les taux des différents marqueurs inflammatoires en fonction des temps de prélèvement (O'Bryan et al. 2022)

heures suivant l'intervention. Le pic de CRP se manifeste plus tardivement tandis que de taux d'IL-10 marque une légère augmentation entre T1 et T2. (O'Bryan et al. 2022)

Cependant, les conclusions de cette méta-analyse ne présentent pas de différences significatives entre les taux de biomarqueurs détectés avec les deux agents anesthésiques. (O'Bryan et al. 2022)

5. Lien entre l'apparition de dysfonctions cognitives et l'utilisation du propofol versus sévoflurane

5.1 Étude clinique Zhang Y, et al. *Br J Anaesth*. 2018.

5.1.1 Introduction

La chirurgie dite « lourde » de même que les agents anesthésiants, sont potentiellement des facteurs promoteurs de déclenchements de délires postopératoires, de même qu'ils sont susceptibles de provoquer des phénomènes de récupération cognitive retardée. Étant donné que les molécules narcotiques très largement les plus utilisées sont le propofol et le sévoflurane, il est intéressant de se pencher sur leur impact respectif en matière de récupération neuro cognitive du patient en post-opératoire. On a souvent attribué au propofol des effets neuro-protecteurs, alors que les gaz inhalés engendrent moins d'enthousiasme vu leur toxicité neuronale par dépôt de protéines β -amyloïdes, clamé par certaines études précliniques. (Zhang et al. 2018)

À noter que les études cliniques diffèrent quant à leurs conclusions concernant les conséquences de l'utilisation d'agents anesthésiques sur le déclenchement de troubles neurologiques. Quelques-unes d'entre elles retiendraient que l'utilisation d'anesthésiques inhalés majorerait les problèmes cognitifs par rapport aux agents administrés par voie intraveineuse. D'autres prétendent le contraire sans apporter d'éléments tangibles permettant d'argumenter de façon probante ces résultats divergents. Les hypothèses selon lesquelles la dispersion des outils d'analyse aboutirait à une interprétation éclectique des résultats, expliqueraient en partie les contradictions. Par exemple, certaines études ont utilisé le « Mini-Mental State Examination » ou encore le « Montreal Cognitive Assessment » comme technique d'évaluation, d'autres n'ont pas inclus de groupe témoin, sans compter que la profondeur de l'anesthésie n'a pas toujours été contrôlée de manière suffisamment rigoureuse. (Zhang et al. 2018)

Toutes cette variabilité de méthodologie impacte évidemment les résultats et donc les conclusions, en rendant leurs interprétations beaucoup plus aléatoires et moins tangibles. (Zhang et al. 2018)

Le but de cette étude est donc d'établir un lien entre l'utilisation d'agents anesthésiques et la récupération retardée des capacités cognitives chez le patient âgé, dans le contexte d'une chirurgie carcinologique considérée comme lourde et agressive. La comparaison se fera entre

le Propofol et le Sévoflurane, étant donné le rôle prépondérant de ces deux substances dans l'arsenal thérapeutique utilisé à notre époque. (Zhang et al. 2018)

5.1.2 Matériels et méthodes

Le schéma de l'étude comporte une analyse de données en provenance d'un seul centre, ces données découlant elles-mêmes d'essais contrôlés, randomisés, et multicentriques en provenance de 17 centres issus de la ville de Pékin. (Zhang et al. 2018)

Les critères de sélection des patients étaient :

- l'âge, qui devait se situer entre 65 et 90 ans,
- des patients atteints de pathologies néoplasiques mais n'ayant pas subi de radiothérapie ni de chimiothérapie préliminaires
- le temps de l'intervention qui devait excéder deux heures
- sous anesthésie générale.

Les critères d'exclusion étaient :

- des antécédents de schizophrénie, épilepsie, maladie de parkinson
- une myasthénie grave
- la perte de capacité de communication à la suite d'un coma, d'une démence
- la barrière linguistique
- une pathologie hépatique ou rénale sévère.

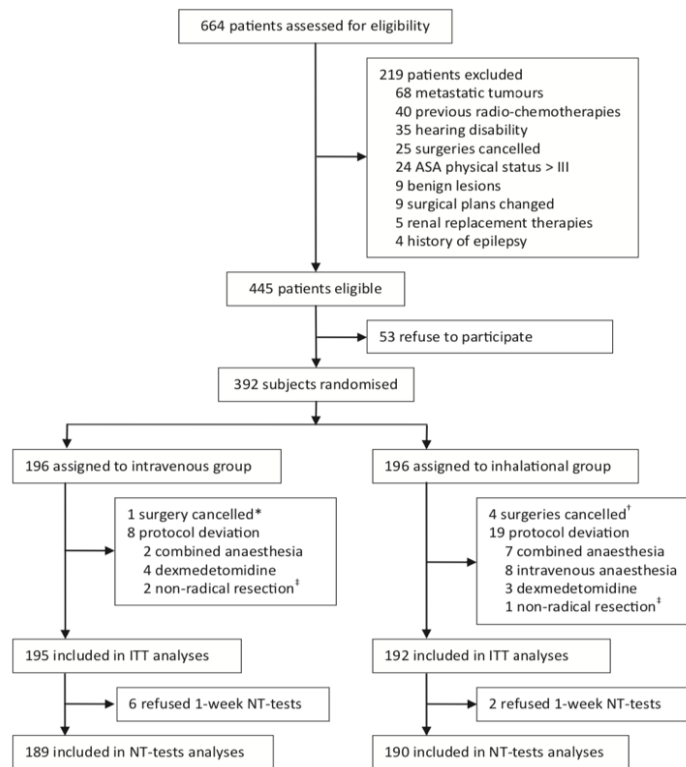


Figure 10 : schéma représentant l'inclusion des participants et les différents groupes de l'étude (Zhang et al. 2018)

L'étude s'est déroulée d'avril 2015 à octobre 2016, 392 patients y ont été intégrés mais seulement 387 d'entre eux ont réellement subi une intervention avec un suivi post opératoire de 30 jours. Sur ce groupe, seuls 379 d'entre eux ont effectué tous les tests neuropsychologiques. (Zhang et al. 2018)

Un groupe témoin de 59 sujets composé de membres de la famille des participants a été intégré à l'étude afin de diminuer le biais lié à l'interprétation des différents tests neuropsychologiques. Ce groupe n'a subi aucun acte chirurgical mais les critères d'admission à l'étude étaient identiques au groupe principal. (Zhang et al. 2018)

Les patients ont été assignés de manière aléatoire, soit au groupe anesthésie générale sous propofol, soit au groupe anesthésie générale sous sévoflurane. Toutes les données peropératoires ont été récoltées par l'anesthésiste en charge de la narcose. Les entretiens préopératoires et le suivi postopératoire ont été gérés par des examinateurs n'ayant pas participé à l'intervention chirurgicale. Ni le patient ni les examinateurs n'avaient d'informations concernant l'attribution des groupes. Aucun anxiolytique n'a été administré avant l'anesthésie. (Zhang et al. 2018)

Les paramètres surveillés lors de l'intervention étaient l'ECG, le BIS, la pression intra-artérielle et la saturation sanguine en oxygène. Certaines substances adjuvantes ont été utilisées par voie veineuse simultanément à l'anesthésie, comme le midazolam et le remifentanyl. Lorsque l'induction de l'anesthésie était faite par un agent anesthésique, à savoir le sévoflurane ou le propofol, le maintien de celle-ci se faisait avec la même molécule.

La douleur postopératoire était contrôlée par l'administration d'antalgiques de type morphiniques, via une pompe autogérée par le patient (PCA), ceci durant les trois premiers jours.

Les données collectées en préopératoire reprenaient :

1. Les données personnelles du patient, c'est-à-dire son âge, son sexe, son BMI et son niveau d'instruction.
2. L'évaluation des aptitudes physiques, fonctionnelles, évaluées selon le « Barthel Index » qui classe les activités quotidiennes sur une échelle de 0 à 100 où le score maximum de 100 correspond à une autonomie complète (*annexe 1*).
3. Les fonctions cognitives, qui ont été évaluées et collectées par le « Mini-Mental State Examination » selon une échelle graduée de 0 à 30 où le score de 30 correspond à un état cognitif sans déficience (*annexe 2*).

Après l'intervention, les patients étaient suivis d'abord deux fois par jour pendant une semaine, ensuite une fois par jour jusqu'au 30^{ème} jour postopératoire.

Les données postopératoires essentielles qui ont été recueillies :

1. Le nombre de patients admis aux soins intensifs
2. L'utilisation d'analgésiques et de sédatifs lors de la première semaine
3. L'apparition de complications
4. La mortalité

L'évaluation des fonctions neurocognitives s'est faite la veille de la chirurgie pour le groupe opéré, et après une semaine post chirurgicale pour les deux groupes confondus. En post opératoire le suivi s'est effectué uniquement via des entretiens téléphoniques.

Les outcomes de l'étude reprenaient à la fois la proportion de patients devant être transférés aux unités de soins intensifs après la chirurgie, la longueur de l'hospitalisation, l'apparition de complications, ainsi que les relevés des délais de récupération cognitive après une semaine post opératoire.

5.1.3 Résultats

Les résultats des deux outcomes principaux sont repris dans la figure 11. Le paramètre principal, correspondant à l'évolution des récupérations retardées neurocognitives, présente un taux d'incidence plus faible dans le groupe ayant reçu du propofol (14,8%) comparé au groupe ayant reçu du sévoflurane (23,2%) (IC 95% : 0,342 – 0,975).

Les autres paramètres étudiés, considérés comme secondaires, ne montraient pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

	Propofol (n=195)	Sevoflurane (n=192)	OR, HR or mean difference (95% CI)*	P-value
Primary endpoint				
Incidence of delayed neurocognitive recovery†	28 (14.8) (n=189)	44 (23.2%) (n=190)	0.577 (0.342, 0.975)	0.038
Secondary endpoints				
ICU admission after surgery	48 (24.6)	54 (28.1%)	0.834 (0.531, 1.313)	0.43
APACHE II score on ICU admission (score)	10.0±2.3 (n=48)	10.4±2.6 (n=54)	−0.4 (−1.4, 0.5)	0.38
Duration of MV in ICU (h)‡	7 (4, 13) (n=27)	5 (3, 13) (n=23)	0.886 (0.504, 1.557)	0.66
Length of stay in ICU (h)‡	21 (18, 43) (n=48)	22 (19, 60) (n=54)	1.361 (0.917, 2.020)	0.11
Incidence of other complications within 30 days	31 (15.9)	32 (16.7%)	0.945 (0.551, 1.622)	0.84
Length of stay in hospital after surgery (d)	9 (6, 13)	8 (6, 11)	0.908 (0.743, 1.110)	0.31
TICS-m at 30 days (score)	26.4±2.2	26.5±2.3	−0.1 (−0.6, 0.4)	0.67
30-day mortality	0 (0.0)	0 (0.0%)	—	—
Prespecified analyses				
NRS pain score after surgery (score)				
At rest, in the morning (day)				
1st	2 (1, 3)	2 (2, 3)	−0.3 (−0.5, −0.1)	0.013
2nd	1 (0, 2)	1 (0, 2)	−0.3 (−0.5, −0.1)	0.015
3rd	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0.0 (−0.2, 0.2)	0.43
With movement, in the morning (day)				
1st	5 (4, 6)	5 (4, 6)	0.1 (−0.2, 0.4)	0.66
2nd	3 (2, 4)	3 (2, 4)	−0.1 (−0.4, 0.1)	0.47
3rd	2 (2, 3)	2 (2, 3)	0.0 (−0.3, 0.2)	0.42

Figure 11 : Tableau des résultats statistiques des deux outcomes de l'étude (Zhang et al. 2018)

5.1.4 Discussion

La chirurgie oncologique est une des chirurgies les plus fréquemment subies par les patients âgés. Il est donc intéressant de constater que les chiffres statistiques correspondants à l'incidence de récupération neurocognitive retardée dans le cadre de ce type de chirurgie, sont en faveur d'une récupération plus précoce lors de l'emploi du propofol.

Selon l'étude, plusieurs hypothèses peuvent potentiellement expliquer cette situation. Les auteurs évoquent la possibilité d'un effet délétère provoqué par une augmentation de dépôt de protéines β -amyloïdes dans le neurone, phénomène lié aux agents anesthésiants inhalés, mais ils citent également l'effet adverse de la réaction de neuro-inflammation. Les auteurs ajoutent que les gaz anesthésiants augmentent l'expression des cytokines pro-inflammatoires expliquant que la perception de la douleur serait moins intense lors d'anesthésie au propofol, ceci ayant un impact sur l'apparition de dysfonctions cognitives. Cependant, malgré la valeur des chiffres statistiques, les éléments probants restent insuffisants pour conclure.

Les avantages de cette étude se manifestent par l'inclusion d'un groupe contrôle, l'utilisation de tests homogènes et d'un nombre de participants suffisamment grand pour permettre de collecter des résultats significatifs.

Pour ce qui concerne les limites de cette étude, dans le groupe ayant reçu le sévoflurane pour le maintien de l'anesthésie, l'induction a été faite via l'utilisation de propofol, technique susceptible de modifier les résultats et sous-estimer l'effet potentiellement négatif du sévoflurane. A noter que les résultats peuvent également être impactés par le type de chirurgie qui est ici de la chirurgie oncologique. De plus, il convient de préciser que seuls les sept premiers jours postopératoires sont pris en compte dans les relevés d'incidence du retard de récupération cognitive. Les auteurs ne sont pas allés au-delà.

5.1.5 Conclusion

L'anesthésie générale par propofol était associée à une faible incidence de récupération neurocognitive retardée endéans les sept premiers jours postopératoires, à la suite d'une intervention oncologique. Malgré les valeurs statistiques appuyant cette constatation, cette affirmation reste néanmoins controversée.

5.2 Méta-analyse Pang QY, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2021

5.2.1 Introduction

L'objectif principal de cette méta-analyse est d'étudier les effets du propofol et des agents anesthésiques inhalés sur l'apparition de POCD chez le sujet âgé, à court et moyen terme, à différents moments de l'évolution post-chirurgicale.

5.2.2 Méthodes

Cette méta-analyse s'appuie sur les données recueillies dans 6 057 articles provenant de plusieurs bases de données tels que Cochrane Library, Embase Medline et Web of Science. Ces différents articles ont été triés pour en exclure ceux ne correspondant pas aux critères détaillés ci-dessous. Ont finalement été sélectionnés 15 RCTs englobant 1854 patients.

Les paramètres d'inclusion reprenaient :

- La sélection de patients âgés
- Le choix d'études randomisées contrôlées étudiant l'anesthésie par voie inhalée et intraveineuse
- Différents essais reprenant comme outcome la dégénérescence neurocognitive postopératoire

À contrario, les paramètres d'exclusion étaient :

- Les chirurgies cardiaques
- Les patients âgés de moins de 60 ans
- Les études observationnelles

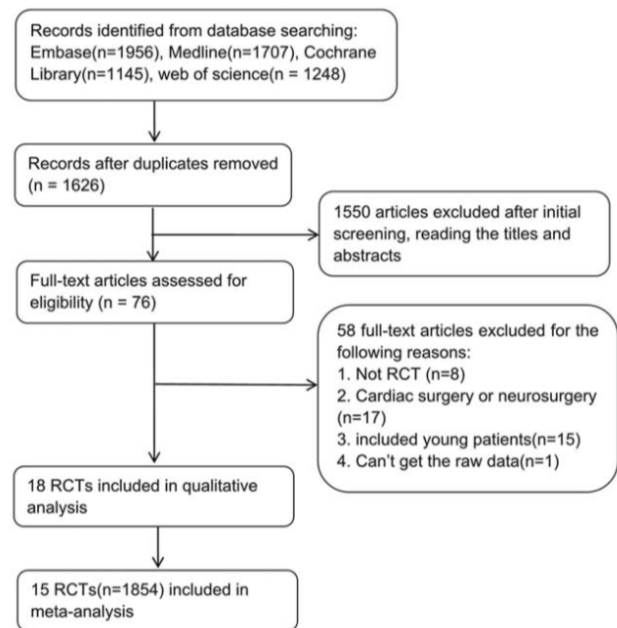


Figure 12 : sélection des études utilisées dans la Méta-analyse (Pang et al. 2021)

Un des principaux outcomes était d'une part l'incidence de dégénérescences cognitives postopératoires collectées par l'outil « Mini-Mental State Examination » et d'autre part la neuro-inflammation et l'inflammation systémique.

5.2.3 Résultats

Les résultats de l'outcome primaire, à savoir l'incidence de dysfonction cognitive postopératoire, sont représentés dans la figure 13. Ce Forest Plot reprend les résultats de neuf RCTs.

Le POD 1 correspond à l'incidence du POCD collecté au jour un dans trois différentes RCTs impliquant au total 284 participants. Deux RCTs ont utilisé le MMSE comme outil de diagnostic du POCD tandis qu'une RCTs a opté pour le Stroop test.

Les résultats montrent que la différence d'incidence de POCD après une anesthésie sous propofol versus une anesthésie par voie inhalée, n'est pas statistiquement significative (RR = 0,42 ; IC95% = 0,18 – 1,02).

Le POD 2 reprend les résultats de l'incidence de POCD au jour deux à six en incluant quatre RCTs et avec un nombre de 460 participants inclus dans l'étude. Parmi les RCTs qui sont incluses dans la méta-analyse, trois d'entre elles ont utilisé l'outil MMSE comme moyen diagnostic, alors que la quatrième a utilisé le Stroop test. Ici, les résultats montrent qu'après une anesthésie sous propofol, l'incidence de POCD des jours deux à six était inférieure à l'anesthésie par inhalation (RR : 0,37 et IC95% : 0,15 – 0,88).

Les résultats d'incidence du POCD au jour sept repris dans trois RCTs reprenant un total de 799 patients, ne montraient pas de différence statistiquement significative entre le propofol et l'anesthésie par voie inhalée (RR : 0,82 et IC95% : 0,64 – 1,04). De même pour les résultats collectés trois mois après la chirurgie collectés dans trois RCTs comportant 367 sujets, aucune incidence n'est statistiquement significative (RR : 0,76 et IC95% : 0,45 – 1,30).

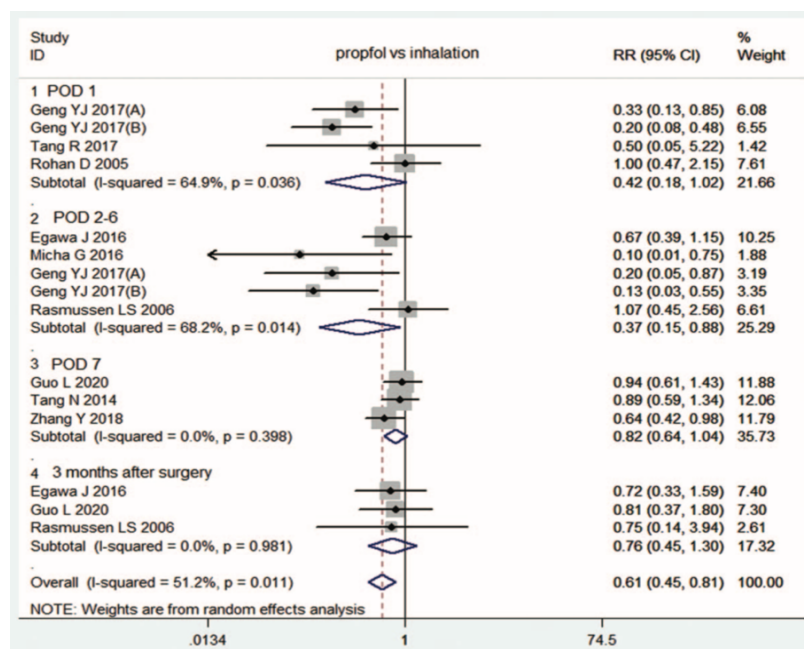


Figure 13 : Forest plot des résultats de l'incidence de POCD sous propofol versus inhalation (Pang et al. 2021)

5.2.4 Discussion

Les résultats collectés aux jours deux à six ont pu mettre en évidence une incidence inférieure statistiquement significative de POCD lors d'interventions chirurgicales non-cardiaques sous propofol par rapport aux anesthésiques inhalés. Le nombre total de 460 participants regroupant les quatre RCTs, a été jugé comme échantillon représentatif et a donc pu montrer un niveau de preuve modérée selon les normes éditées par le « GRADE ».

Les outils tels que le MMSE, le « Montreal Cognitive Assesement » et le Stroop test, ont été utilisés pour évaluer le développement de dysfonctions cognitives (*Annexe 2, 3 et 4*).

Les données non-statistiquement significatives collectées au jour un, s'expliquent par les résultats non superposables venant des différentes RCTs utilisant le MMSE par opposition à celles utilisant d'autres outils de diagnostic. Ce qui signifie que l'utilisation de plusieurs méthodes de diagnostic de POCD différentes provoque des résultats divergents.

À noter, qu'étant donné que vu l'hétérogénéité élevée retrouvée dans l'analyse du POD1 et 2, il est probable que d'autres facteurs puissent induire la présence de biais, tels que l'utilisation non-homogène d'outils de diagnostic et des critères d'inclusions imprécis quant à l'âge ou à l'état cognitif pré-opératoire du patient.

5.2.5 Conclusion

L'utilisation du propofol dans le cadre de l'anesthésie générale, semble statistiquement en faveur d'une moindre incidence de développements de troubles cognitifs postopératoires aux jours deux à six, en comparaison des effets secondaires qu'entraîne l'utilisation du sévoflurane.

6. Influence des substances adjuvantes

6.1 Étude Memtsoudis S, et al. *Reg Anesth Pain Med*. 2019

6.1.1 Introduction

Le délirium est un état cognitif grave, pouvant mener au décès du patient. Malheureusement cet état est difficile à cerner, à en définir la cause exacte et d'en éviter le déclenchement. Le délirium peut également déclencher des troubles cognitifs à long terme et provoquer des séquelles neurologiques irréversibles. Certaines substances adjuvantes à l'anesthésie sont incriminées comme facteurs prédisposant au développement de délirium post-opératoire. (Memtsoudis et al. 2019)

6.1.2 Méthodes

L'étude de cohorte transversale rétrospective, Memtsoudis S, et al. (*Reg Anesth Pain Med* 2019), a repris comme outcome primaire les résultats correspondant d'apparition de délirium postopératoire, en utilisant soit l'ICD-9 soit la prescription d'antipsychotiques comme outils d'identification. Cette étude a pris en compte plusieurs facteurs pouvant modifier l'expression des résultats tels que l'âge, le sexe, l'ethnie, les expositions à différentes substances y compris le type d'anesthésique, les opioïdes, les benzodiazépines, la kétamine, les corticoïdes et les gabapentinoïdes. Les données ont été récoltées chez des patients ayant subi une arthroplastie de la hanche ou du genou, de 2006 à 2016, en incluant 1,7 million de sujets dont les données utilisées provenaient d'archives de facturation de soins de santé, dans l'État de Caroline du nord, aux États-Unis, détaillant plus de 25% des hospitalisations aux USA. (Memtsoudis et al. 2019)

6.1.3 Résultats

Les résultats de cette étude témoignent d'une diminution de l'incidence du délirium postopératoire lors d'arthroplasties du genou mais également de la hanche à partir de 2011 (*figure 14*). (Memtsoudis et al. 2019) Cette diminution d'incidence est mise en parallèle avec l'influence engendrée par les nombreux agents auxquels sont exposés les patients, et notamment avec une diminution des doses d'opioïdes administrés. (Memtsoudis et al. 2019)

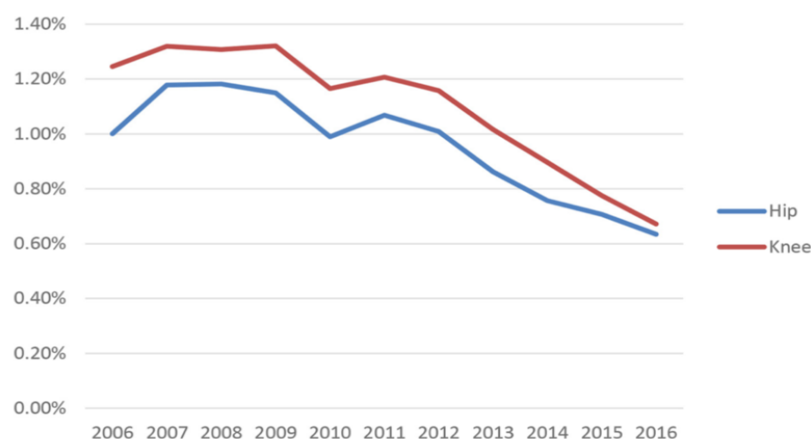


Figure 14 : Graphique montrant l'évolution de l'incidence du délirium postopératoire après une arthroplastie du genou ou de la hanche en fonction du temps. (Memtsoudis et al. 2019)

En reprenant les résultats statistiques du tableau 1, l'étude met en évidence avec un OR de 2,03 pour la hanche, de 2,34 pour le genou et une P-valeur significative (*tableau 1*), que les benzodiazépines à longue durée d'action exerçaient une réelle influence dans l'augmentation du risque d'apparition de delirium et plus spécifiquement lorsque celles-ci sont administrées en postopératoire. Les benzodiazépines de courte durée d'action et qui sont utilisées en peropératoire, tel que le midazolam, étaient quant à elles associées à une faible survenue de délire (OR 0,71 et P valeur < 0,0001 pour la chirurgie de la hanche). (Memtsoudis et al. 2019)

	Hip				Knee			
	>65		<65		≥65		<65	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Type of anesthesia								
General+Neuraxial versus general	0.90 (0.77 to 1.05)	>0.999	0.88 (0.73 to 1.06)	>0.999	1.01 (0.91 to 1.11)	>0.999	0.88 (0.77 to 1.00)	0.0448
Neuraxial versus general	0.86 (0.73 to 1.02)	0.2128	0.74 (0.59 to 0.93)	<0.0001	0.87 (0.78 to 0.96)	<0.0001	0.81 (0.70 to 0.93)	<0.0001
Other versus general	0.86 (0.76 to 0.98)	<0.0001	0.86 (0.74 to 1.00)	0.0336	0.82 (0.75 to 0.89)	<0.0001	0.80 (0.72 to 0.89)	<0.0001
Benzodiazepine								
Short-acting versus none	0.71 (0.64 to 0.78)	<0.0001	0.87 (0.73 to 1.04)	0.8176	0.78 (0.72 to 0.85)	<0.0001	0.84 (0.74 to 0.95)	<0.0001
Long-acting versus none	2.03 (1.72 to 2.40)	<0.0001	2.21 (1.72 to 2.85)	<0.0001	2.13 (1.87 to 2.43)	<0.0001	2.34 (1.95 to 2.80)	<0.0001
Short+Long-acting versus none	1.37 (1.21 to 1.57)	<0.0001	2.04 (1.69 to 2.46)	<0.0001	1.60 (1.45 to 1.75)	<0.0001	1.83 (1.60 to 2.09)	<0.0001
Meperidine	1.04 (0.89, to 1.22)	>0.999	0.87 (0.73 to 1.04)	0.6944	1.00 (0.90 to 1.11)	>0.999	0.90 (0.80 to 1.02)	0.3472
Hypnotics	1.02 (0.87 to 1.19)	>0.999	1.09 (0.93 to 1.28)	>0.999	1.01 (0.91 to 1.12)	>0.999	1.10 (0.99 to 1.23)	0.1344
Ketamine	1.05 (0.85 to 1.28)	>0.999	1.03 (0.83 to 1.28)	>0.999	1.02 (0.89 to 1.18)	>0.999	0.90 (0.77 to 1.06)	>0.999
Corticosteroids	0.95 (0.79 to 1.16)	>0.999	0.91 (0.71 to 1.17)	>0.999	0.98 (0.86 to 1.11)	>0.999	0.91 (0.76 to 1.08)	>0.999
Gabapentinoids	1.14 (1.03 to 1.26)	<0.0001	1.36 (1.22 to 1.53)	<0.0001	1.20 (1.12 to 1.28)	<0.0001	1.33 (1.23 to 1.44)	<0.0001
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	0.76 (0.69 to 0.82)	<0.0001	0.93 (0.84 to 1.03)	>0.999	0.78 (0.74 to 0.83)	<0.0001	0.89 (0.83 to 0.95)	<0.0001
Cyclooxygenase-2 inhibitors	0.80 (0.73 to 0.88)	<0.0001	0.83 (0.74 to 0.92)	<0.0001	0.81 (0.76 to 0.86)	<0.0001	0.85 (0.79 to 0.92)	<0.0001
Perioperative opioids								
Medium versus low	0.89 (0.81 to 0.99)	<0.0001	1.04 (0.88 to 1.23)	>0.999	0.82 (0.77 to 0.88)	<0.0001	1.13 (1.01 to 1.26)	0.0224
High versus low	0.86 (0.76 to 0.98)	<0.0001	1.05 (0.88 to 1.25)	>0.999	0.81 (0.75 to 0.88)	<0.0001	1.01 (0.90 to 1.14)	>0.999

Tableau 1 : résultats statistiques des facteurs de risque impliqués dans la survenue de délirium postopératoire.(Memtsoudis et al. 2019)

Les statistiques issues de l'utilisation d'inhibiteurs de cyclooxygénase-2 ont abouti à des résultats significatifs (OR 0,80 et P valeur < 0,0001 Hanche ; OR 0,83 P valeur < 0,0001 Genou) et traduisent une diminution du risque de déclencher un délirium postopératoire.

Les opioïdes, quant à eux, permettent de diminuer significativement l'apparition d'un délire postopératoire chez les personnes âgées de plus de 65 ans, reconnues comme étant plus fragiles sur le plan cognitif (*tableau 1*). Les résultats statistiques dans cette étude sont en faveur d'un bénéfice tiré de l'administration d'opioïdes (OR 0,86 et P valeur < 0,0001) soulignant qu'un meilleur contrôle de la douleur abouti à une diminution de delirium. (Memtsoudis et al. 2019)

Cependant, d'autres études tel que *H.N. Awada, et al.* (discutée au point 6.2) soulignent qu'une importante administration d'opioïdes lors de la phase postopératoire précoce augmenterait le risque de développer un POCD. (Awada et al. 2019)

6.1.4 Discussion

Durant l'étude, l'anesthésie générale ainsi que les benzodiazépines à longue durée d'action, mais également les gabapentinoïdes, ont été définies comme variables indépendantes et modifiables car elles sont susceptibles d'impacter le risque d'apparition d'un délirium. Ces variables utilisées concomitamment à l'agent anesthésique sont des paramètres modulables et substantiels dans la prévention de la survenue du délirium postopératoire. (Memtsoudis et al. 2019)

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les inhibiteurs sélectifs de COX-2, semblent être protecteurs et permettent de diminuer de 15% le risque de délirium postopératoire grâce à leur implication dans la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires. L'étude émet l'hypothèse d'un bénéfice tiré de l'utilisation prophylactique d'AINS en préopératoire, abordant ainsi le rôle joué par un puissant phénomène inflammatoire sur l'incidence de délirium, et de l'intérêt d'en diminuer l'intensité. (Memtsoudis et al. 2019)

En ce qui concerne l'administration des gabapentinoïdes en préopératoire, cette pratique qui s'est fortement développée ces dernières années a tiré parti de l'effet de ces molécules sur la réduction de la douleur permettant de diminuer parallèlement l'utilisation d'opioïdes, ceci n'étant évidemment pas sans répercussions. Pourtant, il semble que cette utilisation de

gabapentinoïdes en préopératoire conduise à une augmentation d'apparition de délirium de l'ordre de 30%. Nonobstant leur effet analgésique salubre, elles sont donc également et malheureusement associées à des perturbations cognitives avec apparition d'étourdissements et même de confusions. (Memtsoudis et al. 2019)

Les limites de l'étude se sont révélées être essentiellement liées à la nature rétrospective des données collectées, mais également à l'identification clinique du délirium et des outils peu spécifiques utilisés pour le diagnostic. (Memtsoudis et al. 2019)

Par ailleurs, le vaste échantillonnage de patients inclus dans l'étude donne une idée représentative de la globalité de la population qu'elle concerne. (Memtsoudis et al. 2019)

6.1.5 Conclusion

L'analyse des substances pouvant impacter la survenue d'un délirium postopératoire chez la personne âgée et in fine les complications neurologiques permanentes qui peuvent en découler, pouvant même mener au décès prématuré, est le point central de cette étude rétrospective. Statiquement, l'utilisation d'inhibiteurs COX-2, de benzodiazépines à courte durée d'action ainsi qu'un contrôle analgésique par une administration faible et maîtrisée d'opioïdes, mène à une diminution d'incidence de délirium postopératoire dans les arthroplasties du genou et de la hanche.

6.2 L'influence des opiacés dans l'apparition de POCD

L'imputation des substances opiacées dans l'apparition de dysfonctions cognitives postopératoires a été évaluée dans l'étude de cohorte prospective, *H.N. Awada, et al* (2019), dans laquelle ont été repris des patients de 55 à 80 ans. (Awada et al. 2019)

Les groupes étaient constitués de respectivement 54 patients opérés d'arthroplastie de la hanche par prothèse totale, et de 50 patients opérés d'une prothèse totale du genou. Les évaluations neurocognitives ont été effectuées la veille de l'intervention, et se sont prolongées jusqu'à deux à trois semaines postopératoires par l'outil MMSE. (Awada et al. 2019)

Les interventions se déroulaient soit sous anesthésie rachidienne par utilisation de bupivacaine, soit sous anesthésie générale par utilisation de propofol et rémifentanyl.

Le schéma de prise en charge analgésique durant les deux premiers jours postopératoires était établi comme suit :

- Une administration de 2 grammes d'acétaminophène à libération prolongée toutes les 12 heures,
- Une administration d'ibuprofène 600 mg toutes les 12 heures,
- Une administration de gabapentine 300 mg le matin et 600 mg le soir

Par ailleurs, l'utilisation d'opioïdes était additionnelle et optionnelle, ceux-ci étant délivrés à la demande du patient, donc en fonction de l'intensité de la douleur. (Awada et al. 2019)

Le bilan de l'étude rapporte une moyenne de consommation morphinique par patient de 213,6 mg durant les trois premiers jours postopératoires pour le groupe ayant développé un POCD, alors que dans le groupe n'ayant pas développé de POCD la consommation moyenne de morphiniques était de 97,5 mg. Ces données suggèrent donc qu'il existe une relation statistiquement significative entre une consommation majorée d'opiacés et le risque d'apparition de POCD, résultats confirmés par un calcul statistique dont la p-valeur est de 0,008 (<0,05).

Les résultats de consommations qui ont été collectés durant les deux à trois premières semaines postopératoires, donc à plus long terme, aboutissent à une conclusion identique. Le groupe moins concerné par le développement de POCD a reçu un taux moyen inférieur de

	POCD ^a -negative	POCD-positive	p-Value
Age [years]	65.8 (5.3; 64.8-66.9)	65.5 (3.4; 62.2-68.9)	0.85
Height [cm]	171.9 (8.9; 170.2-173.7)	171.0 (8.2; 162.9-179.1)	0.84
Weight [kg]	82.56 (14.9; 79.6-85.5)	75.7 (20.1; 56.0-95.4)	0.38
Gender [M: men/W: women]	M 38% (n = 38)/W 62% (n = 62)	M 75% (n = 3)/W 25% (n = 1)	0.13
TKA ^b /THA ^c	51% (n = 51)/49% (n = 49)	50% (n = 2)/50% (n = 2)	0.97
ASA ^d > 1	61% (n = 61)	100% (n = 4)	0.11
Pre-OP ^e Hgb [mmol/L]	8.7 (0.7; 8.5-8.8)	8.5 (0.6; 8.0-9.1)	0.86
Pre-OP CRP ^f [mg/L]	7.6 (6.3; 6.3-8.9)	6.3 (4.3; 2.1-10.4)	0.76
Pre-OP MMSE ^g score	28.8 (1.2; 28.6-29.1)	28.3 (1.5; 26.8-29.7)	0.34
Pre-OP OMEQ ^h daily consumption	8% (n = 8)	0% (n = 0)	0.55
Pre-OP PCM ⁱ daily consumption	41% (n = 42)	0% (n = 0)	0.10
Pre-OP NSAID ^j daily consumption	29% (n = 29)	50% (n = 2)	0.37
Post-OP ^k Pain (NRS ^l)	3.4 (1.5; 3.0-3.7)	2.7 (0.8; 1.5-3.4)	0.22
Post-OP CRP [mg/L] (POD2)	36.8 (21.5; 0.0-106.0)	41.1 (22.8; 8.8-78.0)	0.41
Post-OP OMEQ POD 0-3	97.5; 50.0/151.2; 0-432	213.6; 191.1-340; 177.5-457.5	0.008
Post-OP OMEQ POD 0-14/21	207.5; 78.7-601.2; 0-1665	738.7; 446.1-1187.3; 352.2-1437.2	0.042

Footnote: Perioperative data assessed for relation to the development of POCD. Data are presented as mean plus standard deviation and range in parenthesis, or as numbers and percentages.

^a POCD: Postoperative Cognitive Dysfunction.

^b THA: Total Hip Arthroplasty.

^c TKA: Total Knee Arthroplasty.

^d ASA: American Society of Anesthesiologists Classification.

^e Pre-OP: Preoperative.

^f CRP: C-reactive Protein.

^g MMSE: Mini-Mental State Examination.

^h OMEQ: Oral Morphine Equivalent.

ⁱ PCM: Paracetamol.

^j NSAID: Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs.

^k Post-OP: Postoperative.

^l NRS: Numeric Rating Scale.

Figure 15 : tableau reprenant les résultats des consommations des différentes substances administrées à la fois dans le groupe ayant développé un POCD et dans le groupe sans apparition de POCD (Awada et al. 2019)

morphiniques, à savoir 207,5 mg par patient contre 738,7 mg dans le groupe plus affecté par le développement du POCD (p-valeur : 0,042). (Awada et al. 2019)

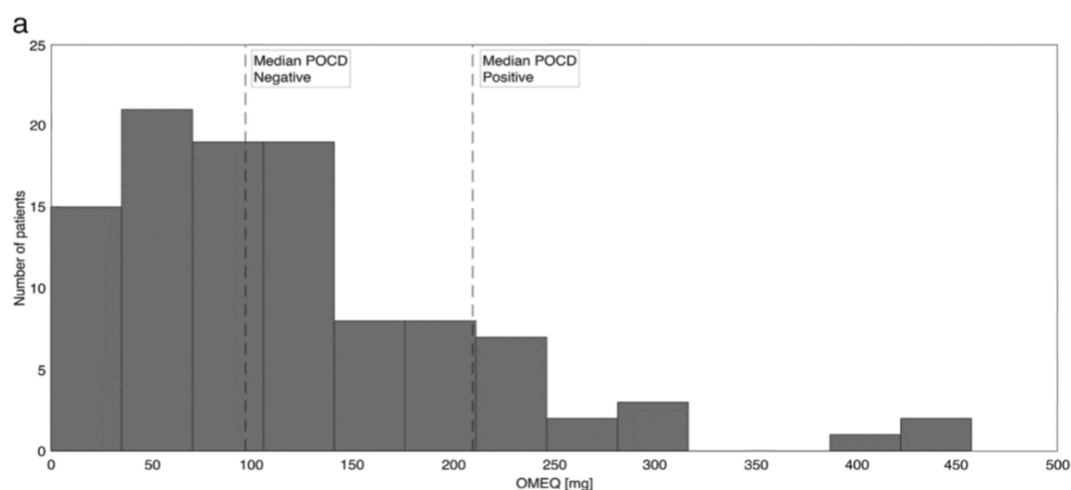


Figure 16 : Histogramme des doses moyennes administrées par patient durant la période des 3 jours postopératoires (Awada et al. 2019)

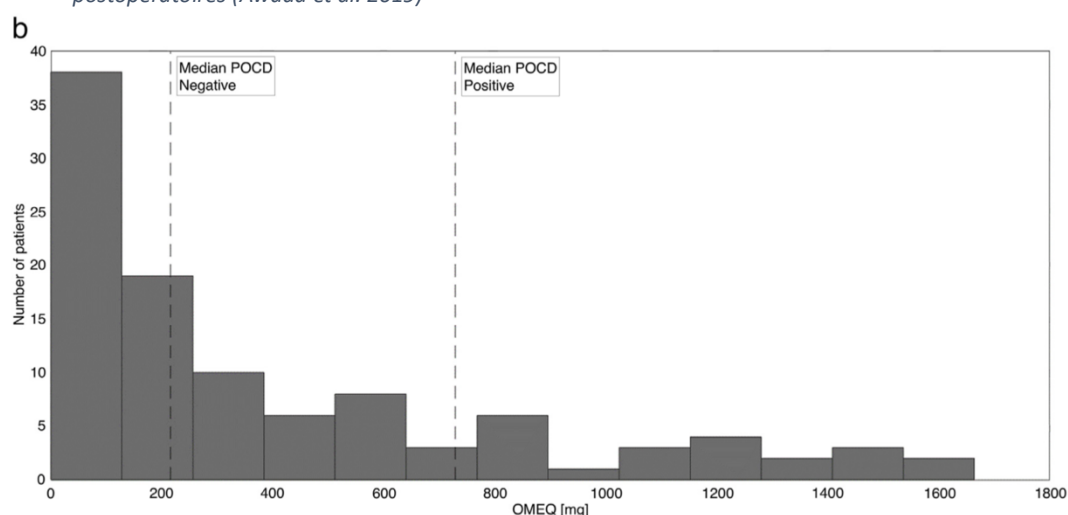


Figure 17 : Histogramme des doses moyennes d'opiacés administrées par patient durant la période des 3 semaines postopératoires (Awada et al. 2019)

Les histogrammes montrent les différentes doses d'opiacés administrées par patient durant le trois jours postopératoires (figure 16) et durant les deux à trois semaines postopératoires (figure 17).

Finalement, l'étude semble conclure que malgré ces résultats liant le niveau de consommation de morphiniques au risque de développement de POCD, la valeur statistique de cette corrélation n'est pas suffisante que pour en faire un argument irréfutable transposable à la clinique.

7. Stratégies de prévention des dysfonctions neurocognitives postopératoires

7.1 Les inhibiteurs de COX-2

En reprenant la neuro-inflammation comme cause principale de POCD, il est cohérent d'envisager l'utilisation de médicaments inhibitrices des médiateurs de l'inflammation, dans le but de prévenir le phénomène de stress oxydatif et ainsi de promouvoir la protection neuronale dont l'objectif est de limiter l'apparition des POCD. (Safavynia and Goldstein 2018)

Les anti-inflammatoires, tels que les inhibiteurs de la COX-2, permettraient donc de diminuer l'expression de prostaglandines dont l'effet délétère est lié à leur action d'augmentation de la perméabilité de la BHE. Le méloxicam, anti-inflammatoire non stéroïdien, a pu démontrer son efficacité dans la baisse d'apparition de troubles de mémorisation postopératoire.

À ce jour, deux études menées chez le patient âgé ont évalué l'utilisation d'inhibiteurs de COX-2 sur le développement de POCD. (Safavynia and Goldstein 2018)

Dans la première étude, Yang-Zi Zhu, et al. 2016, le parecoxib a permis de diminuer l'incidence de POCD une semaine après une chirurgie orthopédique du genou par comparaison avec le groupe contrôle placebo inclu dans l'étude. (Zhu et al. 2016)

Dans la seconde étude, le celecoxib a également montré une diminution de l'incidence comparé au groupe placebo dans le développement de POCD (Zhu et al. 2018)

Toutes deux ont montré une diminution de marqueurs pro-inflammatoires une semaine après l'intervention chirurgicale par l'utilisation d'inhibiteur de COX-2.

Les corticoïdes, et plus spécifiquement les glucocorticoïdes tel que la dexaméthasone, possèdent également une action anti-inflammatoire permettant de diminuer l'expression des cytokines pro-inflammatoires. Cependant, jusqu'à présent aucun résultat n'a pu mettre en évidence de façon probante une réelle efficacité sur la diminution des POCD postopératoires. (Safavynia and Goldstein 2018)

7.2 Antipsychotiques

Les antipsychotiques ont différentes propriétés susceptibles d'avoir la capacité de diminuer le risque de POCD.

L'amantadine utilisé dans le parkinson pour son action contribuant à la libération de dopamine endogène et dotée d'effets anti-muscariniques, pourrait avoir une plus-value en ce qui concerne la protection des cellules gliales. Son effet anti neuro-inflammatoire n'a cependant été étudié que sur le rongeur. (Safavynia and Goldstein 2018)

En outre, l'halopéridol dont l'action biochimique réduit l'influx dopaminergique excessif, permet d'atténuer l'état agressif d'origine confusionnelle au moment du réveil. (Wang et al. 2021)

7.3 Minocycline

Cette molécule, qui fait partie de la classe des tétracyclines de deuxième génération, a comme propriété intrinsèque de posséder des effets anti-inflammatoires. Dans le modèle animal, cet antibiotique a montré sa capacité à traverser aisément la BHE et d'aller bloquer l'action des interleukines pro-inflammatoires IL-1 au sein du système nerveux central. Cette action permet ainsi de limiter les dommages directement induits par la microglie sur l'hippocampe, réduisant l'apparition précoce de POCD mais pas son apparition retardée. (Safavynia and Goldstein 2018)

7.4 Conditions peropératoires et postopératoires

Une prise en charge peropératoire ainsi qu'une profondeur d'anesthésie adéquates, peuvent néanmoins coïncider avec l'apparition de POCD. Il est donc recommandable de monitorer cette profondeur d'anesthésie le plus précisément possible par le biais du BIS, ceci afin de limiter les risques d'une narcose inadéquate par l'impact de ses drogues sur le devenir neurocognitif du patient. Il semble également bénéfique de privilégier l'utilisation du propofol chez le sujet âgé, en regard à sa moindre propension d'occasionner un dépôt de protéines β -amyloïdes retrouvés après utilisation de sévoflurane. (Kotekar, Shenkar, and Nagaraj 2018)

Les conditions postopératoires, tel que la qualité du contrôle de la douleur incluant une certaine vigilance dans l'administration d'opioïdes, permettent de limiter le risque de délirium et de POCD. Il est recommandé de limiter le temps de jeûne postopératoire ainsi que de veiller à la déshydratation. L'utilisation de repères matériels tels que le calendrier et la présence d'horloge, permettent au patient de se situer dans le temps. (Tasbihgou and Absalom 2021)

8. Discussion

L'importance de préserver la personne âgée des différents troubles neurocognitifs pouvant se déclencher dans des situations de stress physiologique lors de l'acte chirurgical engendrés par l'anesthésie ou par les traumatismes tissulaires, est l'une des préoccupations relevées dans le milieu scientifique et médicale.

Les dysfonctions cognitives chez les personnes âgées sont difficiles à identifier, à traiter, et à en évaluer les séquelles résiduelles. Ceci explique l'importance de la mise en œuvre des démarches de prévention, qui passeront notamment par l'analyse critique des risques associées à l'utilisation de molécules telles que le propofol et le sévoflurane. La question de l'implication de ces deux agents anesthésiques sur l'apparition de POCD et de délirium s'actualise davantage au fil du temps vu le vieillissement de la population.

Concernant les aspects biochimiques et physiopathologiques, l'implication dans l'émergence de dysfonctions cognitives, à la fois des cytokines pro-inflammatoires et de la réponse neuro-inflammatoire, semble être l'hypothèse commune à chaque étude reprise dans ce travail.

Les deux articles repris lors de cette analyse, cheminent tous les deux vers la même conclusion. L'étude clinique Zhang Y, et al. conclue à une diminution de l'incidence de retard neurocognitif une semaine après une chirurgie oncologique lors de l'utilisation de propofol chez le sujet âgé. (Zhang et al. 2018) La méthodologie rigoureuse en fait une étude fiable mais dont les résultats ne s'appliquent que pour une durée de sept jours postopératoires. La méta-analyse Pang QY, et al. conclue également à une baisse d'incidence de POCD lors de chirurgie non cardiaque après une anesthésie au propofol chez le patient âgé. (Pang et al. 2021) Cette méta-analyse regroupe plusieurs études dont l'identification de POCD a été réalisée à l'aide de différents outils de diagnostic, impliquant une fiabilité modérée.

Malgré des conclusions similaires, les résultats publiés dans ces deux études ne montrent pas d'impact direct à long terme sur la santé neurologique des patients après l'utilisation des deux anesthésiques que sont le propofol et le sévoflurane. Nonobstant la qualité statistique significative des résultats, ils ne présentent pas un intérêt clinique suffisant pour avoir un impact sur la pratique quotidienne en anesthésie.

Les résultats provenant de ces deux études soulignent également la tendance qu'à la chirurgie à provoquer une réponse inflammatoire intense, contribuant à ajouter des difficultés à dissocier l'impact chirurgical de celui de l'implication des agents anesthésiques. Étant donné que l'utilisation de ces substances se fait uniquement à l'occasion d'un acte chirurgical, qui lui-même provoque des lésions tissulaires et inflammatoires, il est difficile d'en évaluer leur effet direct. Cet élément interfère tout au long des études reprises dans ce travail, pour aboutir in fine à l'introduction probable de biais de confusion.

Il est important de relever que le diagnostic de dysfonctions neurocognitives a été obtenu par l'intermédiaire de différents outils d'identification, avec une variabilité de résultats susceptible d'introduire des incertitudes. Ceci jette un doute sur leur fiabilité et leur précision, qui ne permet pas de garantir une interprétation exacte de l'état cognitif du patient. L'interprétation et la comparaison des résultats mènent donc à l'apparition de biais de mesure et d'évaluation.

L'implication d'autres substances co-administrées en per ou post-opératoire ne peut également pas être négligée. L'étude Memtsoudis S, et al. (2019), aborde l'intérêt d'analyser l'impact de facteurs complémentaires à la narcose, tels que les opioïdes, les benzodiazépines, les inhibiteurs de COX-2 et les gabapentinoïdes, lors d'interventions chirurgicales pour prothèses de genou et de hanche, toujours dans le cadre du développement ultérieur d'un délirium. De cette étude s'est dégagé une mise en garde quant à l'utilisation de gabapentinoïdes lors de la prise en charge des douleurs postopératoires, cette pratique pouvant favoriser, elle aussi, la survenue d'un délirium. L'étude souligne également que l'administration d'inhibiteurs COX-2 sélectifs pourrait prévenir les complications neurologiques induites par la cascade neuro-inflammatoire. Enfin, elle met l'accent sur le fait qu'une diminution de la douleur obtenue par l'administration d'opiacés permet de minimiser l'apparition d'un délirium.

Le profil de cette étude rétrospective met cependant en évidence certaines failles en regard de l'interprétation des résultats. Ces failles concernent l'absence de randomisation autant qu'un manque d'informations cliniques, notamment en rapport avec l'intensité de la douleur post-opératoire, l'absence de sommeil, ainsi qu'un manque de précisions concernant la gravité et l'expression du délirium. (Memtsoudis et al. 2019)

Concernant l'utilisation des opiacés, ils ont été associés à une augmentation dans l'apparition de POCD endéans les trois jours à trois semaines suivant l'intervention chirurgicale d'après l'étude de cohorte prospective *H.N. Awada, et al* lorsqu'une dose supérieur à 200 mg était administrée.

À l'heure actuelle, il est admis que l'apparition de dysfonctions neurocognitives postopératoires est le résultat d'un ensemble de phénomènes complexes découlant de plusieurs facteurs associés. Il s'agit à la fois de facteur liés à l'état clinique patient, mais également aux facteurs circonstanciels englobant les conditions de la narcose, telle que sa durée, l'agent anesthésique utilisé, ainsi que les différentes médications associées. De plus, il n'existe actuellement aucun biomarqueur spécifique associé à l'apparition de troubles cognitifs et permettant d'en monitorer leur aggravation, pas plus qu'il n'existe de biomarqueurs apportant une confirmation que ces pathologies pourraient être liées à l'administration d'agents anesthésiques. Dans ces conditions il est difficile, voire impossible, d'attester avec certitude que le propofol et le sévoflurane augmentent l'apparition de POCD et de délirium postopératoire chez le sujet prédisposé, tout autant qu'il est compliqué de les comparer entre eux.

Pour pouvoir être crédible dans son argumentation, il faudrait connaître plus ou moins précisément le mécanisme d'action moléculaire du sévoflurane et du propofol, ce qui n'est pas encore le cas à l'heure actuelle. Pour ce faire, il serait opportun de commencer par des études cohérentes sur modèle animal, permettant de comprendre quel est l'impact de ces agents anesthésiques sur le développement de phénomènes psychopathologiques, et ce hors contexte chirurgical, ce qui permettrait d'ouvrir la voie vers un début de réponse satisfaisante à la problématique abordée dans ce travail.

9. Conclusion

La problématique des dysfonctions neurocognitives postopératoires est source de majoration de la morbidité, voire de mortalité, chez le patient âgé. Ceci en fait un phénomène collatéral à ne pas sous-estimer, d'autant que cette situation s'accompagne d'un impact socio-économique notable associé aux multiples dommages collatéraux.

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif dans la prise en charge de ces troubles neurocognitifs, mais une conduite per et postopératoire la plus adéquate possible permet d'en prévenir et d'en minimiser les risques d'apparition.

L'un des éléments les plus incriminés à ce jour, se trouve être le choix de la substance anesthésiante. Le propofol et le sévoflurane font partie des molécules les plus couramment utilisées en anesthésie et occupent à ce titre une place de choix dans la littérature scientifique. De nombreuses études cherchent à évaluer leur implication dans l'apparition du mécanisme de dégénérescence neuronale, et plus spécifiquement dans la réaction neuro-inflammatoire associée au contexte opératoire, et qui semble certainement un des éléments déclenchant de cette évolution péjorative.

De nombreuses recherches bibliographiques ont permis d'élaborer ce travail en s'appuyant sur plusieurs études cliniques provenant de la littérature scientifique. Ces études défendent, par le truchement de résultats statistiquement significatifs, l'utilisation préférentielle du propofol, dont l'utilisation permettrait de réduire l'incidence des désordres cognitifs sur une période de 7 jours postopératoire, par comparaison à une utilisation de sévoflurane.

Cependant, alors que les résultats de ces études semblent indiquer un intérêt statistiquement significatif en faveur du propofol, il n'en reste pas moins que l'intérêt clinique de l'usage d'une molécule par rapport à l'autre reste minime et non contributif.

Le sujet reste donc à explorer plus à fond, afin d'éclaircir d'avantage les mécanismes d'actions sous-jacents à ces désordres neurocognitifs. La communauté scientifique, épaulée par l'industrie pharmaceutique, ont un challenge à défendre, dans une population vieillissante où les problèmes générés par ce genre de situations en lien avec la chirurgie carcinologique, risquent de progresser inévitablement.

10. Références

Articles

- Awada, H. N., I. E. Luna, H. Kehlet, H. R. Wede, S. J. Hoevsgaard, and E. K. Aasvang. 2019. 'Postoperative cognitive dysfunction is rare after fast-track hip- and knee arthroplasty - But potentially related to opioid use', *J Clin Anesth*, 57: 80-86.
- Behne, M., H. J. Wilke, and S. Harder. 1999. 'Clinical pharmacokinetics of sevoflurane', *Clin Pharmacokinet*, 36: 13-26.
- Campagna, J. A., K. W. Miller, and S. A. Forman. 2003. 'Mechanisms of actions of inhaled anesthetics', *N Engl J Med*, 348: 2110-24.
- Chidambaran, V., A. Costandi, and A. D'Mello. 2015. 'Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation', *CNS Drugs*, 29: 543-63.
- Ching, S., and E. N. Brown. 2014. 'Modeling the dynamical effects of anesthesia on brain circuits', *Curr Opin Neurobiol*, 25: 116-22.
- Dent, J. A. 2006. 'Evidence for a diverse Cys-loop ligand-gated ion channel superfamily in early bilateria', *J Mol Evol*, 62: 523-35.
- Euasobhon, P., S. Dej-Arkom, A. Siriussawakul, S. Muangman, W. Sriraj, P. Pattanittum, and P. Lumbiganon. 2016. 'Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of anaesthesia in adults', *Cochrane Database Syst Rev*, 2: CD007874.
- Ke, J. J., J. Zhan, X. B. Feng, Y. Wu, Y. Rao, and Y. L. Wang. 2008. 'A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy', *Anaesth Intensive Care*, 36: 74-8.
- Kotekar, N., A. Shenkar, and R. Nagaraj. 2018. 'Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies', *Clin Interv Aging*, 13: 2267-73.
- Lewis, S. R., M. W. Pritchard, L. J. Fawcett, and Y. Punjasawadwong. 2019. 'Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults', *Cochrane Database Syst Rev*, 9: CD003843.
- Lundstrom, S., R. Twycross, M. Mihalyo, and A. Wilcock. 2010. 'Propofol', *J Pain Symptom Manage*, 40: 466-70.
- Maldonado, J. R. 2013. 'Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways', *Am J Geriatr Psychiatry*, 21: 1190-222.
- Memtsoudis, S., C. Cozowicz, N. Zubizarreta, S. M. Weinstein, J. Liu, D. H. Kim, L. Poultides, M. M. Berger, M. Mazumdar, and J. Poeran. 2019. 'Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing lower extremity joint arthroplasty: a retrospective population-based cohort study', *Reg Anesth Pain Med*.
- Michel, F., and J. M. Constantin. 2009. 'Sevoflurane inside and outside the operating room', *Expert Opin Pharmacother*, 10: 861-73.
- Moody, O. A., E. R. Zhang, K. F. Vincent, R. Kato, E. D. Melonakos, C. J. Nehs, and K. Solt. 2021. 'The Neural Circuits Underlying General Anesthesia and Sleep', *Anesth Analg*, 132: 1254-64.
- Murat, I., M. C. Dubois, and V. Piat. 1995. '[Sevoflurane]', *Ann Fr Anesth Reanim*, 14: 489-501.
- Neufeld, K. J., J. M. Leoutsakos, F. E. Sieber, B. L. Wanamaker, J. J. Gibson Chambers, V. Rao, D. J. Schretlen, and D. M. Needham. 2013. 'Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly', *Anesth Analg*, 117: 471-8.

- Nicole A. Jackman, Michael C. Lewis, Marek Brzezinski. 2016. 'A Pragmatic Update on Postoperative Cognitive Dysfunction', *American Society of Anesthesiologists*, 80: 54-56.
- Norris, D., M. S. Clark, and S. Shipley. 2016. 'The Mental Status Examination', *Am Fam Physician*, 94: 635-41.
- O'Bryan, L. J., K. J. Atkins, A. Lipszyc, D. A. Scott, B. S. Silbert, and L. A. Evered. 2022. 'Inflammatory Biomarker Levels After Propofol or Sevoflurane Anesthesia: A Meta-analysis', *Anesth Analg*, 134: 69-81.
- Pang, Q. Y., L. P. Duan, Y. Jiang, and H. L. Liu. 2021. 'Effects of inhalation and propofol anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in elderly noncardiac surgical patients: A systematic review and meta-analysis', *Medicine (Baltimore)*, 100: e27668.
- Peyton, P. J., I. Chao, L. Weinberg, G. J. Robinson, and B. R. Thompson. 2011. 'Nitrous oxide diffusion and the second gas effect on emergence from anesthesia', *Anesthesiology*, 114: 596-602.
- Rundshagen, I. 2014. 'Postoperative cognitive dysfunction', *Dtsch Arztebl Int*, 111: 119-25.
- Safavynia, S. A., and P. A. Goldstein. 2018. 'The Role of Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction: Moving From Hypothesis to Treatment', *Front Psychiatry*, 9: 752.
- Sahinovic, M. M., Mmrf Struys, and A. R. Absalom. 2018. 'Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol', *Clin Pharmacokinet*, 57: 1539-58.
- Saraiva, M., P. Vieira, and A. O'Garra. 2020. 'Biology and therapeutic potential of interleukin-10', *J Exp Med*, 217.
- Soubelet, A., and T. A. Salthouse. 2011. 'Correlates of level and change in the Mini-Mental State Examination', *Psychol Assess*, 23: 811-8.
- Strini, V., N. Piazzetta, A. Gallo, and R. Schiavolin. 2020. 'Barthel Index: creation and validation of two cut-offs using the BRASS Index', *Acta Biomed*, 91: 19-26.
- Subramaniyan, S., and N. Terrando. 2019. 'Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders', *Anesth Analg*, 128: 781-88.
- Tasbihgou, S. R., and A. R. Absalom. 2021. 'Postoperative neurocognitive disorders', *Korean J Anesthesiol*, 74: 15-22.
- Trapani, G., C. Altomare, G. Liso, E. Sanna, and G. Biggio. 2000. 'Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery', *Curr Med Chem*, 7: 249-71.
- Wang, C. M., W. C. Chen, Y. Zhang, S. Lin, and H. F. He. 2021. 'Update on the Mechanism and Treatment of Sevoflurane-Induced Postoperative Cognitive Dysfunction', *Front Aging Neurosci*, 13: 702231.
- Zhang, H., P. J. Wickley, S. Sinha, I. N. Bratz, and D. S. Damron. 2011. 'Propofol restores transient receptor potential vanilloid receptor subtype-1 sensitivity via activation of transient receptor potential ankyrin receptor subtype-1 in sensory neurons', *Anesthesiology*, 114: 1169-79.
- Zhang, Y., G. J. Shan, Y. X. Zhang, S. J. Cao, S. N. Zhu, H. J. Li, D. Ma, D. X. Wang, and investigators First Study of Perioperative Organ Protection. 2018. 'Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults', *Br J Anaesth*, 121: 595-604.
- Zhu, Y., R. Yao, Y. Li, C. Wu, L. Heng, M. Zhou, L. Yan, Y. Deng, Z. Zhang, L. Ping, Y. Wu, S. Wang, and L. Wang. 2018. 'Protective Effect of Celecoxib on Early Postoperative Cognitive Dysfunction in Geriatric Patients', *Front Neurol*, 9: 633.

Zhu, Y. Z., R. Yao, Z. Zhang, H. Xu, and L. W. Wang. 2016. 'Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: A double-blind, randomized clinical consort study', *Medicine (Baltimore)*, 95: e4082.

Sites internet

d'Ottawa, Volet Université. 2018. 'Mini-Mental State Examination (MMSE)'.
<https://cnfs.ca/agees/tests/mesurer-l-etat-cognitif/mini-mental-state-examination-mmse>.

Center, Internet Stroke. 2017. 'The Barthel Index '.
<https://www.sralab.org/sites/default/files/2017-07/barthel.pdf>.

Affairs, U.S. Department of Veterans. 2004. 'Parkinson's Disease Research, Education and Clinical Centers'. <https://www.parkinsons.va.gov/resources/MOCA-Test-English.pdf>.

11. Annexes

Annexe 1 : The Barthel Index

THE BARTHEL INDEX

Patient Name: _____

Rater Name: _____

Date: _____

Activity	Score
FEEDING 0 = unable 5 = needs help cutting, spreading butter, etc., or requires modified diet 10 = independent	_____
BATHING 0 = dependent 5 = independent (or in shower)	_____
GROOMING 0 = needs to help with personal care 5 = independent face/hair/teeth/shaving (implements provided)	_____
DRESSING 0 = dependent 5 = needs help but can do about half unaided 10 = independent (including buttons, zips, laces, etc.)	_____
BOWELS 0 = incontinent (or needs to be given enemas) 5 = occasional accident 10 = continent	_____
BLADDER 0 = incontinent, or catheterized and unable to manage alone 5 = occasional accident 10 = continent	_____
TOILET USE 0 = dependent 5 = needs some help, but can do something alone 10 = independent (on and off, dressing, wiping)	_____
TRANSFERS (BED TO CHAIR AND BACK) 0 = unable, no sitting balance 5 = major help (one or two people, physical), can sit 10 = minor help (verbal or physical) 15 = independent	_____
MOBILITY (ON LEVEL SURFACES) 0 = immobile or < 50 yards 5 = wheelchair independent, including corners, > 50 yards 10 = walks with help of one person (verbal or physical) > 50 yards 15 = independent (but may use any aid; for example, stick) > 50 yards	_____
STAIRS 0 = unable 5 = needs help (verbal, physical, carrying aid) 10 = independent	_____
TOTAL (0-100):	_____

Provided by the Internet Stroke Center — www.strokecenter.org

(Internet 2017)

Annexe 2 : Mini-Mental State Examination (MMSE)

Évaluation de la fonction cognitive

Mini-examen de l'état mental (*Mini-Mental State Examination* ou MMSE)

Nom du patient _____

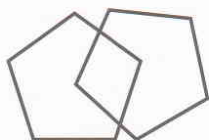
Date _____

Examineur _____

Le MMSE est un test comportant un score maximum de 30 points et visant à évaluer la capacité cognitive du patient en contexte clinique. Les paramètres évalués sont l'orientation, l'attention, la mémoire et le langage.

Mini-examen de l'état mental (MMSE)

Score maximum	Score	
5	_____	ORIENTATION
5	_____	Demandez au sujet le jour de la semaine, la date, le mois, l'année, la saison. Demandez-lui ensuite de dire où il est: pays, province, ville, immeuble, étage.
3	_____	ENREGISTREMENT Nommez 3 objets courants (p. ex.: pomme, table, voiture). Prenez une seconde pour prononcer chaque mot. Par la suite, demandez au sujet de répéter les trois mots. Donnez un point par bonne réponse. Répétez la démarche jusqu'à ce que le sujet apprenne tous les mots. Comptez le nombre d'essais et notez-le: _____
5	_____	ATTENTION ET CALCUL Demandez au sujet d'épeler le mot « monde » à l'envers (E D N O M) (1 point par lettre énumérée correctement). (Note: vous pouvez demander au sujet de compter à rebours par 7 à partir de 100: $100 - 7 = ()$, $93 - 7 = ()$, $86 - 7 = ()$, $79 - 7 = ()$, $72 - 7 = ()$, et d'arrêter quand vous lui demandez (1 point par bonne réponse).
3	_____	ÉVOCATION Demandez au sujet de nommer de nouveau les trois objets déjà mentionnés (1 point par bonne réponse). (Note: on ne peut vérifier l'évocation si le sujet n'a pas pu se rappeler le nom des trois objets au test d'enregistrement ci-dessus).
2	_____	LANGAGE Montrez au sujet un crayon et une montre et demandez-lui de les nommer. (2 points)
1	_____	Demandez au sujet de répéter l'expression suivante: « Pas de si ni de mais ». (1 point)
3	_____	Demandez au sujet d'obéir à un ordre en trois temps: « Prenez ce morceau de papier avec la main droite, pliez-le en deux et déposez-le sur le plancher. » (3 points)
1	_____	LIRE ET SUIVRE LES DIRECTIVES SUIVANTES: Fermez les yeux. (1 point)
1	_____	Écrivez une phrase. (1 point)
1	_____	Copiez le dessin suivant. (1 point)



Aucune difficulté sur le plan de la construction.

Score total _____

D'après Folstein MF, Folstein SE et McHugh PR. "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:196-8 et Cockrell JR et Folstein MF. Mini-Mental State Examination (MMSE) *Psychopharm Bull* 1988;24(4):689-92.

(d'Ottawa 2018)

Annexe 3 : Stroop test

BLACK RED
GREEN YELLOW PURPLE
ORANGE BLUE
RED YELLOW RED
BLACK YELLOW
GREEN YELLOW BLUE
BLACK

(Rundshagen 2014)

Annexe 4 : Montreal Cognitive Assessment

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

NAME :

Education :

Sex :

Date of birth :

DATE :

VISUOSPATIAL / EXECUTIVE		Copy cube		Draw CLOCK (Ten past eleven) (3 points)		POINTS		
				[] Contour [] Numbers [] Hands		___/5		
NAMING							___/3	
MEMORY	Read list of words, subject must repeat them. Do 2 trials. Do a recall after 5 minutes.		FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	No points
		1st trial						
		2nd trial						
ATTENTION	Read list of digits (1 digit/ sec.). Subject has to repeat them in the forward order [] 2 1 8 5 4 Subject has to repeat them in the backward order [] 7 4 2						___/2	
	Read list of letters. The subject must tap with his hand at each letter A. No points if ≥ 2 errors [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB						___/1	
	Serial 7 subtraction starting at 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 or 5 correct subtractions: 3 pts, 2 or 3 correct: 2 pts, 1 correct: 1 pt, 0 correct: 0 pt						___/3	
LANGUAGE	Repeat : I only know that John is the one to help today. [] The cat always hid under the couch when dogs were in the room. []						___/2	
	Fluency / Name maximum number of words in one minute that begin with the letter F [] ____ (N ≥ 11 words)						___/1	
ABSTRACTION	Similarity between e.g. banana - orange = fruit [] train - bicycle [] watch - ruler						___/2	
DELAYED RECALL	Has to recall words WITH NO CUE	FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	Points for UNCUEDE recall only	___/5
		[]	[]	[]	[]	[]		
Optional	Category cue							
	Multiple choice cue							
ORIENTATION	[] Date [] Month [] Year [] Day [] Place [] City						___/6	
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		___/30		
www.mocatest.org				Add 1 point if ≤ 12 yr edu				

(Affairs 2004)

Les personnes âgées représentent une part grandissante de la population, caractérisée par une plus grande vulnérabilité et occasionnant une dépendance à la chirurgie plus importante. Cette constatation incite à apporter le plus grand soins à la prise en charge peropératoire de ces patients. L'analyse des conditions de narcose procurées par des agents anesthésiques comme le propofol et le sévoflurane est une donnée sensible, notamment par le fait de l'implication potentielle de ces agents sur le déclenchement de troubles neurocognitifs post-opératoires. En effet, les dysfonctions cognitives font parties des pathologies couramment rencontrées chez le patient âgé, en ayant des répercussions considérables tant sur le plan de la qualité de vie individuelle que sur le plan socio-économique.

Les substances anesthésiques, que sont le propofol et le sévoflurane, sont sources de nombreux questionnements dans la littérature scientifique. Leur utilisation dans un contexte chirurgical associé au développement d'un processus inflammatoire intense, rend difficile l'étude de leur impact directe sur le système nerveux central.

Actuellement, aucune étude ne permet d'affirmer que ces substances possèdent une influence avérée sur le déclenchement et le développement de dysfonctions neurocognitives dans un contexte post chirurgical. Un comparatif de leur influence respective sur l'évolution du patient âgé reste un domaine également inexploré.

Ce travail aborde les mécanismes d'action du propofol et du sévoflurane, ainsi que le mécanisme d'apparition de la neuro-inflammation post agression chirurgicale, en cherchant le lien potentiel avec le processus de dégénérescence cognitive. L'utilisation et l'impact d'autres substances administrées concomitamment à l'anesthésie, tels que les opiacés, ainsi que l'énoncé de certaines mesures de préventions de POCD, font ici également l'objet de réflexions.

Cognitive dysfunctions are common pathologies developed in elderly patients. They have an important negative impact on both patient's quality of life and socio-economic situation impact.

As the elderly population is growing and the aged patients are more vulnerable, the number of surgical interventions is increasing in these patients. That leads us to investigate the possible relationship between surgery and cognitive dysfunctions, including the potential role of anesthetic agents like propofol and sevoflurane.

These two substances are thoroughly studied and debated in scientific literature, not only regarding their role in inflammatory process during surgery but also their mechanism of action and their effect on the central nervous system. However, despite numerous publications, both experimental and clinical, to date, no clear findings have confirmed that these drugs may directly contribute to the incidence or to the enhancement of neurocognitive dysfunctions.

The present work summarizes the mechanisms of action of propofol and sevoflurane as well as the mechanisms of neuro-inflammation which are implicated in neurocognitive dysfunctions after surgery. It aims to review the possible effect of propofol and sevoflurane on neuroinflammation and the development of cognitive dysfunction. It also mentions the role and possible impact of other substances used during anesthesia such as opioids and discusses preventative measures regarding POCD.