

AUTOREGULATION CEREBROVASCULAIRE SOUS ANESTHESIE GENERALE

ETUDIANTE
Camille Patet

TUTEUR
Dr Luzius Steiner, PD, MER
Service d'Anesthésiologie, CHUV

EXPERT
Prof. Patrick Ravussin
Département d'Anesthésiologie et de Réanimation, CHVR

Lausanne, Décembre 2012

MOTS CLES : *Autorégulation cérébrovasculaire ; Age ; Anesthésie générale ; Sévoflurane ; Complications post-opératoires ; Seuil d'autorégulation ; Pression de perfusion cérébrale.*

KEYWORDS : *Cerebrovascular autoregulation ; Age ; General anesthesia ; Sevoflurane ; post-operative complications ; Autoregulation thresholds ; Cerebral perfusion pressure.*

TITLE : *Cerebrovascular autoregulation under general anesthesia*

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| 1. ABREVIATIONS..... | 5 |
| 2. INTRODUCTION..... | 6 |
| <i>a. Le système d'autorégulation cérébrovasculaire</i> | |
| <i>b. Autorégulation cérébrovasculaire et âge</i> | |
| <i>c. Autorégulation cérébrovasculaire et agents anesthésiques volatils</i> | |
| <i>d. Problématique et objectifs</i> | |
| 3. MATERIEL ET METHODES..... | 9 |
| <i>a. Type d'étude</i> | |
| <i>b. Population</i> | |
| <i>c. Méthode</i> | |
| <i>d. Données recueillies</i> | |
| <i>e. Statistiques</i> | |
| 4. RESULTATS..... | 14 |
| 5. DISCUSSION..... | 20 |
| <i>a. Résumé des résultats</i> | |
| <i>b. Interprétation et comparaison avec la littérature</i> | |
| <i>c. Limites</i> | |
| <i>d. Particularités</i> | |
| <i>e. Conclusion</i> | |
| 6. BIBLIOGRAPHIE..... | 23 |

ABREVIATIONS

AAV : Agents anesthésiques volatils

AC : Autorégulation cérébrovasculaire

AVC : Accident vasculaire cérébral

DSC : Débit sanguin cérébral (équivalent à CBF, Cerebral blood flow)

DTC : Doppler transcrânien

ETAA : End tidal anesthetic agent

ETAA MAC : End tidal anesthetic agent corrigé pour l'âge

ETCO₂ : End tidal CO₂

FV : Vitesse du flux sanguin

MAC : Concentration alvéolaire minimale (en % vol.)

Mx : Indice d'autorégulation cérébrovasculaire

NIRS : Spectroscopie infra-rouge

PaCO₂ : Pression artérielle en CO₂ (en mmHg)

PAM : Pression artérielle moyenne (en mmHg)

PIC : Pression intra-crânienne (en mmHg)

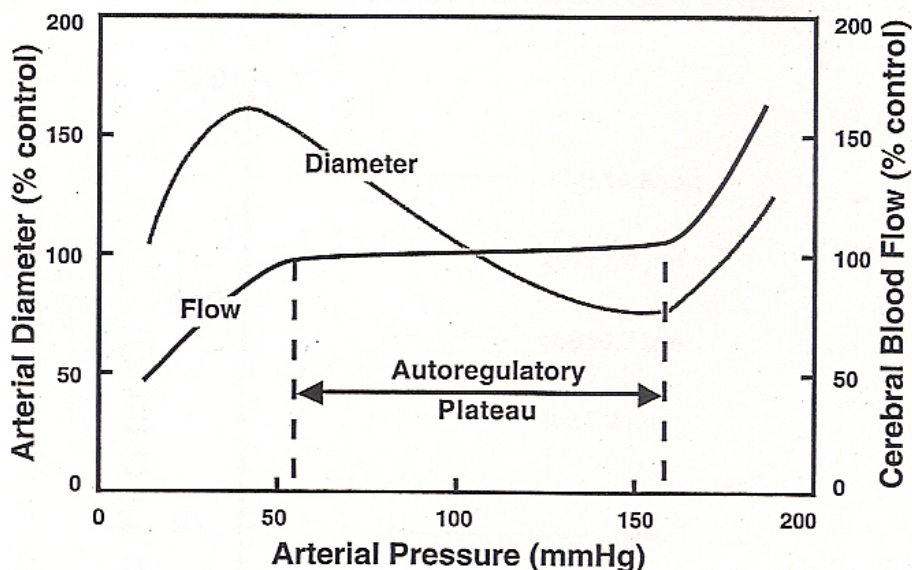
PPC : Pression de perfusion cérébrale (équivalent à CPP, Cerebral perfusion pressure)(en mmHg)

INTRODUCTION

1. LE SYSTEME D'AUTOREGULATION CEREBROVASCULAIRE

En raison de sa forte activité métabolique, le cerveau humain supporte mal l'hypoxie et est un grand consommateur d'oxygène et de glucose. Afin d'assurer aux tissus cérébraux un apport énergétique suffisant et continu, le débit sanguin cérébral (DSC) doit rester stable au cours du temps. Or le DSC est en lien avec la pression de perfusion cérébrale (PPC), elle-même fonction de la pression artérielle moyenne (PAM) selon l'équation $PPC = PAM - \text{Pression intra-crânienne (PIC)}$. Pour autant, le DSC reste constant et ne varie pas selon la PPC. Cela est rendu possible grâce au système d'autorégulation cérébrovasculaire (AC) qui, en modifiant les résistances vasculaires cérébrales, permet de maintenir un DSC stable quelles que soient les variations de la PPC et de la PAM [1]. Différentes hypothèses ont été émises pour expliquer la nature du système d'AC : un mécanisme myogénique, une hypothèse métabolique, l'implication des cellules endothéliales ou encore, une action des nerfs périvasculaires. La régulation du système d'AC semble complexe et multifactorielle. Quelle que soit son origine, il est un mécanisme de protection du cerveau contre les faibles ou les hautes PAM, prévenant ainsi les ischémies ou les œdèmes cérébraux. Il est efficace pour les valeurs seuils de PAM comprises entre 50-60mmHg et 150-160mmHg avec la formation d'un plateau d'AC (Figure 1)[2]. Au-delà de ces valeurs seuils, le DSC suit les variations de la PAM [1, 2].

Figure 1. Schéma représentatif des variations du DSC et du diamètre artériel en fonction de la PAM. Lors d'une PAM basse, pour maintenir le DSC constant, le système d'AC entraîne une vasodilatation des artères et artérioles cérébrales permettant une augmentation des apports. [3]



Ces valeurs seuils du système d'AC ne sont pas strictement fixes et elles sont capables de s'adapter à différents mécanismes physiologiques ou pharmacologiques. Une hypertension chronique entraînera par exemple un déplacement de la courbe d'AC à droite, vers les valeurs de PAM plus élevées (Figure 2). Le patient hypertendu supportera mieux les élévations de la PAM mais sera plus sensible aux PAM basses. Quant à l'hypercapnie, elle entraîne une vasodilatation : pour une PAM basse, cette vasodilatation empiète sur la réserve de dilatation des vaisseaux, déplace le seuil inférieur vers la droite et réduit la longueur du plateau d'AC (Figure 3)[2]. Cette vasodilatation est également à l'origine d'une augmentation de l'apport sanguin et donc d'une augmentation du DSC. Cette hausse du DSC cause une augmentation de la PIC, réduisant ainsi l'intervalle de PPC pour lequel l'AC est efficace.

Figure 2. Déplacement de la courbe d'AC dans le cas d'exposition chronique à l'hypotension ou à l'hypertension [4].

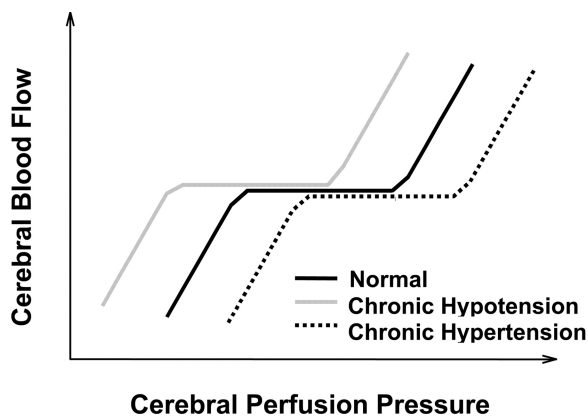
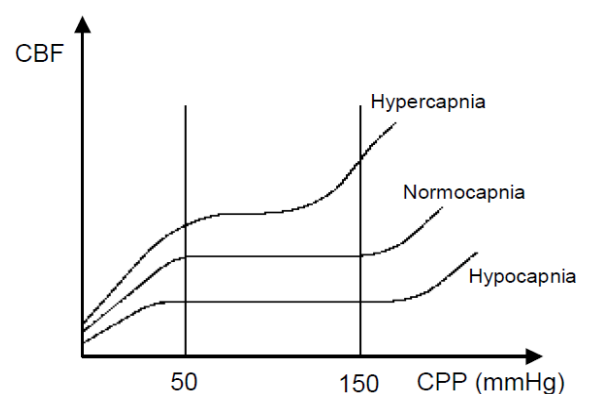


Figure 3. Variation du DSC en fonction de la capnie [1].



2. AUTOREGULATION CEREBROVASCULAIRE ET AGE

Le lien entre l'âge et l'AC est encore peu clair. Des études ont montré que l'âge semblait déplacer le seuil inférieur d'AC vers des valeurs de PAM plus élevées. Ce déplacement du seuil inférieur pourrait être à l'origine d'épisodes ischémiques silencieux [2, 5, 6]. Mais cela serait principalement dû à une baisse de la distensibilité des vaisseaux avec l'âge plus qu'à une altération du mécanisme d'autorégulation. En effet, le système d'AC en situation éveillée ne semble pas altéré avec l'âge [7, 8].

Récemment, en comparant une population âgée (≥ 65 ans) à une population jeune (≤ 40 ans) sous anesthésie générale, il a été montré que l'indice d'AC (M_x) était légèrement plus élevé chez les patients âgés et donc que l'autorégulation lors d'une anesthésie générale était moins efficace dans cette catégorie d'âge [9]. Cependant, cette différence statistique reste faible et semble difficilement exploitable en clinique.

3. AUTOREGULATION CEREBROVASCULAIRE ET AGENTS ANESTHESIQUES VOLATILS

Comme vu précédemment, les valeurs seuils du plateau d'AC ne sont pas strictement fixes et peuvent être modulées pharmacologiquement [2]. Les agents anesthésiques volatils (AAV) altèrent généralement de manière dose-dépendante le système d'AC [10,

11]. Parmi eux, le sévoflurane est l'AAV ayant les effets les moins prononcés, il conserve l'AC jusqu'à une concentration alvéolaire minimale (MAC) de 1.5. Les AAV agissent en réduisant les besoins métaboliques du cerveau et réduisent le DSC par couplage. Cette réduction du DSC se traduit par une vasoconstriction. Les AAV altèrent également l'AC par leur effet vasodilatateur direct sur les artéριοles cérébrales. L'atteinte finale du système d'AC est fonction de l'équilibre entre la vasoconstriction et la vasodilatation directe [12].

De plus, en raison de leur effet dépresseur sur le système nerveux sympathique, les AAV favorisent l'hypercapnie qui elle-même cause une vasodilatation. L'efficacité du système d'AC diminue en parallèle avec l'hypercapnie (Figure 3) [10, 13]. La PaCO₂ est le plus important modulateur physiologique de l'AC.

4. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS :

En situation post-opératoire, les complications de type accident vasculaire cérébral (AVC), délires et confusions sont plus fréquemment observées chez les personnes âgées que chez les jeunes. L'âge a d'ailleurs été défini comme un facteur de risque d'atteinte cognitive post-opératoire [14, 15]. Il a également été montré que pour diverses raisons expliquées ci-dessus, le mécanisme d'AC était perturbé sous anesthésie générale par volatils [12]. Ainsi, l'AC étant moins fiable sous sédation, le DSC est moins constant et les variations de PPC peuvent être à l'origine d'épisodes ischémiques cliniquement silencieux. Il est alors légitime de se demander si l'atteinte du système d'AC sous anesthésie générale par volatil ne serait pas en lien avec les complications post-opératoires observées chez la personne âgée.

L'objectif de l'étude est de déterminer le comportement du système d'AC et ses valeurs seuils sous anesthésie générale par volatil, chez la personne âgée comparativement au sujet jeune. Si une différence de seuil d'AC peut-être mise en évidence entre les deux populations, il sera intéressant de voir si elle est applicable en clinique, ceci afin de prévenir les complications post-opératoires.

Peu de travaux ont été menés sur le lien entre le système d'AC et l'âge, qui plus est sous sédation par volatil. Et pourtant, avec le vieillissement de la population, le nombre d'anesthésie générale chez des patients âgés est en constante augmentation. Les AVC, à l'origine d'handicaps physiques et cognitifs majeurs, et leur prise en charge représentent un coût certain pour l'assurance maladie. Il devient donc de plus en plus urgent de comprendre le comportement du système d'AC chez la personne âgée sous anesthésie générale. Plus qu'un simple intérêt scientifique, cette étude est directement appliquée à la clinique et est pleinement d'actualité.

MATERIEL ET METHODES

1. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude d'observation prospective. Elle a été soumise et approuvée par les comités d'éthique de Bâle et de Lausanne. Elle est également enregistrée sur www.clinicaltrials.gov (NCT00512200). Tous les patients inclus dans l'étude ont donné, par écrit, leur consentement éclairé.

2. POPULATION

Le recrutement des patients s'est effectué entre juillet 2007 et octobre 2011, à l'hôpital universitaire de Bâle puis au CHUV à Lausanne. Pour être éligible, les patients devaient être âgés de 18 à 40 ans ou de 65 ans et plus, et ils devaient subir une intervention chirurgicale élective. Deux populations ont été déterminées : un groupe composé des patients d'âge ≥ 65 ans et un groupe contrôle de patients âgés de 18 à 40 ans, chez qui on suppose une AC normale [9]. Le recrutement des patients s'est fait selon le programme opératoire de l'hôpital. Etaient exclus de cette étude les patients devant subir une intervention cardiaque ou neurochirurgicale, une endartériectomie carotidienne, une chirurgie crânienne ou ne permettant pas un monitoring par doppler transcrânien (DTC) ou spectroscopie infra-rouge (NIRS), ayant des antécédents de maladie cérébrovasculaire ou intracrânienne, un Mini-Mental Score préopératoire < 24 ou un traitement psychiatrique à long terme.

3. METHODE

L'anesthésie a été standardisée avec une induction au thiopental (3-5mg/kg) puis un entretien par sévoflurane. A noter également l'utilisation du fentanyl comme analgésique opioïde et d'un curare non dépolarisant, l'atracurium. La gestion du reste de l'anesthésie a été laissée à la discrétion du médecin anesthésiste responsable. Celui-ci n'avait pas accès aux données de la perfusion cérébrale durant l'intervention. Les mêmes mesures ont été faites pour chacun des deux groupes. La PAM a été mesurée au doigt, de manière continue tout au long de l'intervention par un pléthysmographe (Finometer Model-2, Finapres Medical Systems B.V., Amsterdam, The Netherlands). En début d'intervention, un facteur d'ajustement a été déterminé par comparaison entre la PAM mesurée au doigt et la PAM mesurée par manchette à pression, permettant de supprimer le biais dû à la position du doigt par rapport à celle de l'oreille droite. Un DTC bilatéral (MultiDop T ; Compumedics DWL, Singen, Germany) recueillant le signal

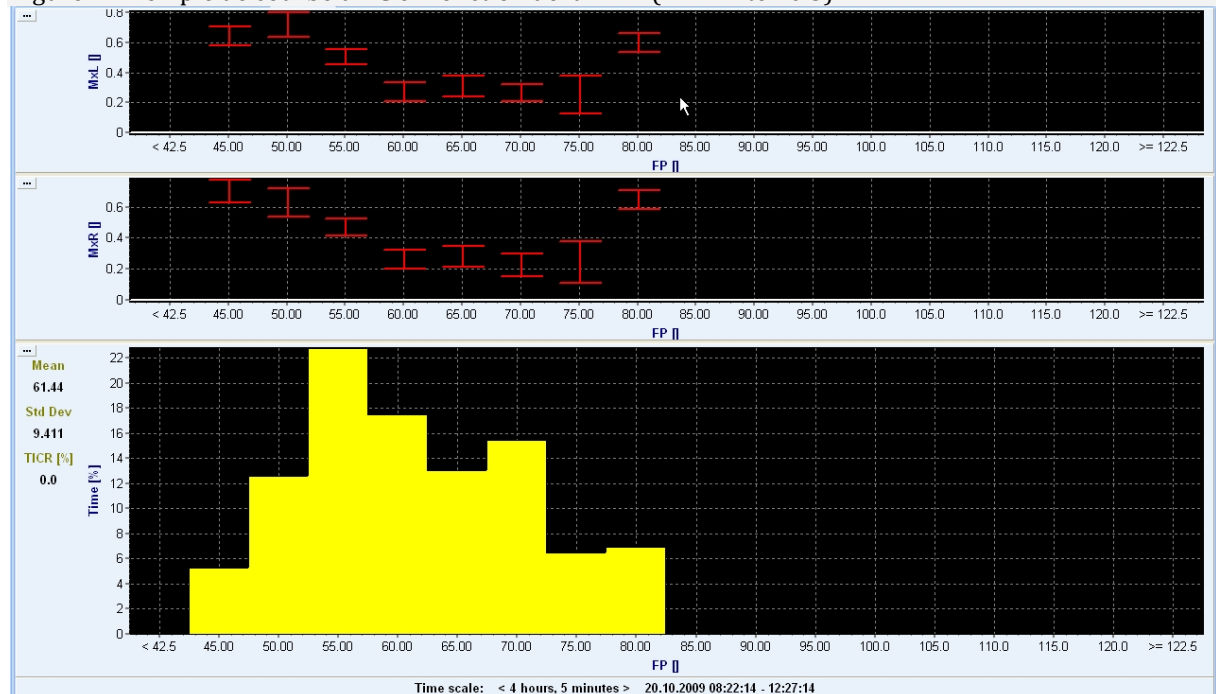
des artères cérébrales moyennes a été mis en place après l'induction de l'anesthésie. Il permet d'obtenir la vitesse du flux sanguin (FV) dans ces artères. Les autres données liées à l'anesthésie telles que End tidal CO₂ (ETCO₂), End tidal anesthetic agent (ETAA) ont été extraites de la machine d'anesthésie (Datex-Ohmeda ADU AS3, GE Medical Systems -Schweiz- AG Glattbrugg, Switzerland).

4. DONNEES RECUEILLIES

Les données ont été collectées et analysées grâce au logiciel ICM+ [16]. Les valeurs moyennes de la PAM et de FV ont été calculées toutes les 10 secondes. Mx a été calculé toutes les 60 secondes et correspond au coefficient de corrélation linéaire entre les 30 dernières valeurs moyennes consécutives de la PAM et de FV, une fenêtre défilante de 5 minutes a donc été utilisée [17]. Cette méthode a été validée par rapport à d'autres méthodes pour déterminer l'AC [18]. Les artefacts dus à l'intubation, au réveil ou au bistouri électrique, facilement reconnaissables, ont été supprimés.

Par la suite, les courbes d'AC ont été créées pour chaque hémisphère, tel qu'à un intervalle de PAM de 5mmHg corresponde la moyenne des Mx pour cet intervalle. Ces courbes permettent d'évaluer l'AC, pour chaque hémisphère, en fonction de la PAM (Figure 4). Chez les patients où seul un signal doppler unilatéral était valable, les données de cet hémisphère ont été utilisées. Ceci a été rendu possible par le fait que les patients avec un antécédent de maladie cérébrovasculaire ont été exclus de l'étude [6].

Figure 4. Exemple de courbe d'AC en fonction de la PAM (Mx limite= 0.5).



Le Mx limite a été ajusté pour chaque patient en fonction du ETCO₂. Il correspond à la valeur seuil au-delà de laquelle le patient est considéré comme n'autorégulant plus. Il permet d'établir les seuils inférieurs ou supérieurs d'AC. Le Mx limite équivaut à 0.3 pour une PaCO₂ de 4.3kPa et doit être corrigé de 0.2 pour chaque kPa de ETCO₂ supplémentaire (Table 1) [18, 19] (basé sur une communication personnelle avec Dr M. Czosnyka, University of Cambridge, Reader in Brain Physics, Neurosurgery). La différence entre le ETCO₂ et la PaCO₂ est de l'ordre de +5mmHg en faveur de la PaCO₂ [20].

Table 1. Ajustement du Mx limite en fonction du ETCO₂ et de la PaCO₂.

| | | | | |
|-------------------------|---|-----------------------------|---|----------------|
| ETCO ₂ = 3.8 | ↔ | PaCO ₂ = 4.3 kPa | ↔ | Mx limite= 0.3 |
| ETCO ₂ = 4.3 | ↔ | PaCO ₂ = 4.8 kPa | ↔ | Mx limite= 0.4 |
| ETCO ₂ = 4.8 | ↔ | PaCO ₂ = 5.3 kPa | ↔ | Mx limite= 0.5 |
| ETCO ₂ = 5.3 | ↔ | PaCO ₂ = 5.8 kPa | ↔ | Mx limite= 0.6 |

Les courbes d'AC ont été classées en sept catégories:

- Seuil inférieur :
 - Les courbes d'AC des deux hémisphères débutent supérieures au Mx limite puis passent inférieures ou égales au Mx limite, en un seul point.
 - Une courbe d'AC débute supérieure au Mx limite puis passe inférieure ou égale au Mx limite en un seul point, la courbe de l'autre hémisphère est manquante.
- Seuil supérieur :
 - Les courbes d'AC des deux hémisphères débutent inférieures ou égales au Mx limite puis passent supérieures au Mx limite, en un seul point.
 - Une courbe d'AC débute inférieure ou égale au Mx limite puis passe supérieure au Mx limite en un seul point, la courbe de l'autre hémisphère est manquante.
- Deux seuils :
 - Les courbes d'AC des deux hémisphères débutent supérieures au Mx limite puis passent inférieures ou égales au Mx limite en un seul point puis repassent supérieures au Mx limite en un seul point.
 - Une courbe d'AC débute supérieure au Mx limite puis passe inférieure ou égale au Mx limite en un seul point puis repasse supérieure au Mx limite en un seul point, la courbe de l'autre hémisphère est manquante.
- AC conservée :
 - Les courbes d'AC des deux hémisphères restent en permanence inférieures ou égales au Mx limite.
 - Une courbe d'AC reste en permanence inférieure ou égale au Mx limite, la courbe de l'autre hémisphère est manquante.
- Absence d'AC :
 - Les courbes d'AC des deux hémisphères restent en permanence supérieures au Mx limite.

- Différence hémisphérique :
 - La courbe d'AC d'un des deux hémisphères présente un seuil inférieur, un seuil supérieur, deux seuils avec plateau ou une AC conservée, quelle que soit l'allure de la deuxième courbe d'AC.
- Ininterprétable :
 - Absence de courbe d'AC pour les deux hémisphères.
 - Lorsque le temps chirurgical est inférieur à soixante minutes, les courbes sont considérées comme non représentatives et ininterprétables.
 - Les courbes ne rentrant dans aucune des catégories ci-dessus.

Lorsqu'une moyenne de Mx pour un intervalle de PAM est le résultat de moins de 5% du temps chirurgical, cette valeur n'est pas représentative et a été supprimée (Figure 5). Les valeurs de Mx pour une PAM <42.5mmHg ou >122.5mmHg ne sont pas prises en compte pour le classement des courbes d'AC (Figure 6). Ces valeurs étant la moyenne de PAM pouvant être très différentes, elles sont peu fiables.

Figure 5. Courbe d'AC d'un patient présentant un seuil supérieur (Mx limite= 0.4).

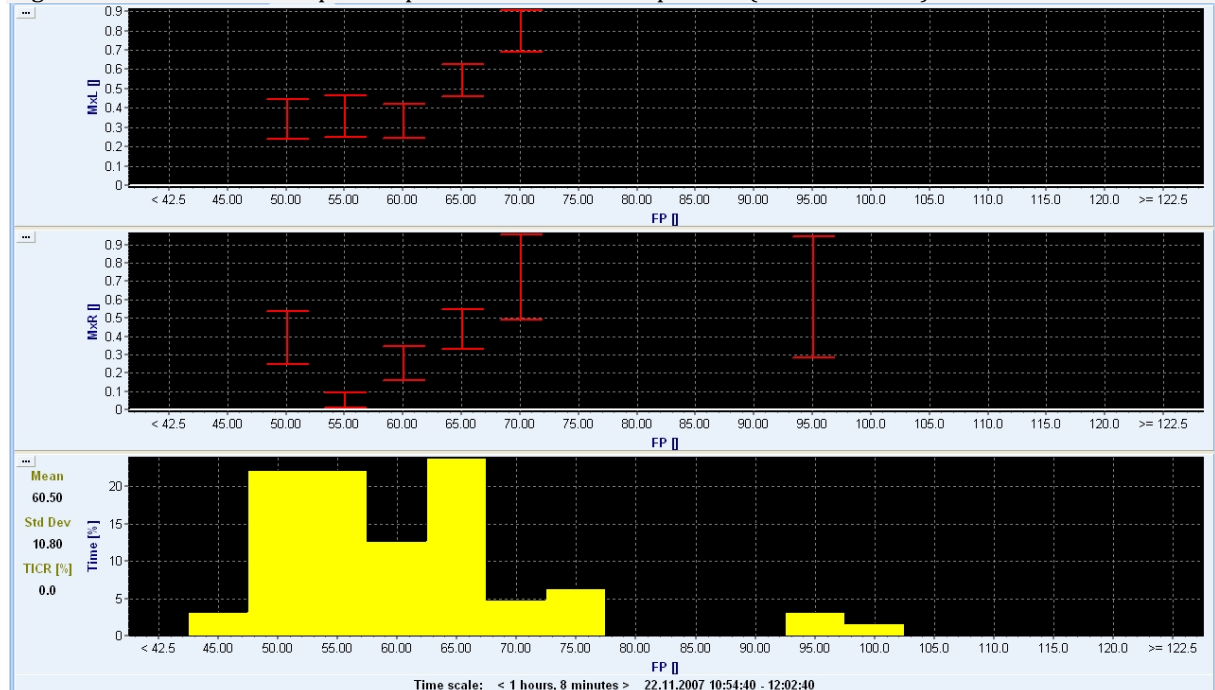
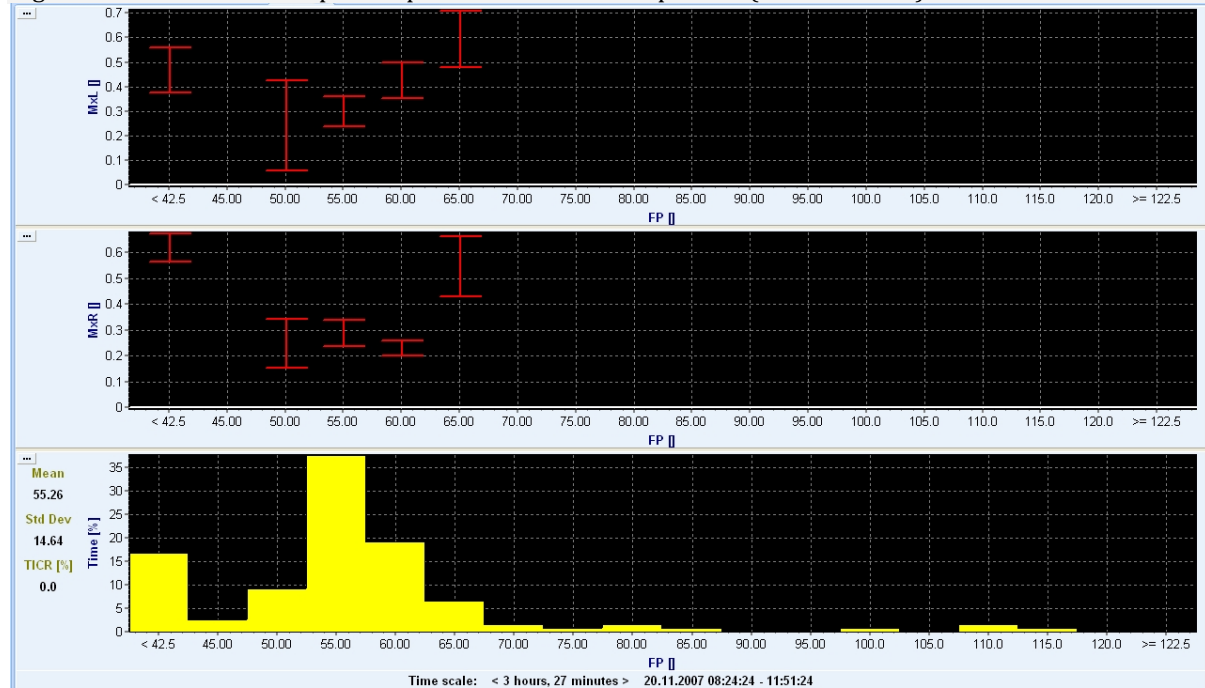


Figure 6. Courbe d'AC d'un patient présentant un seuil supérieur (Mx limite=0.4).



5. STATISTIQUES

Pour évaluer les seuils d'AC sous anesthésie générale par volatil, la PAM au(x) point(s) d'intersection de Mx limite avec la courbe d'AC, a été relevée. Lorsque ces PAM étaient présentes pour les deux hémisphères, elles ont été moyennées. Dans le cas contraire, la PAM a été analysée comme telle. Ces PAM correspondent au seuil inférieur et/ou au seuil supérieur d'AC. Les PAM des seuils inférieurs des catégories « Seuil inférieur », « Deux seuils » et « Différence hémisphérique » ont été traitées simultanément. Idem pour les valeurs des seuils supérieurs. La répartition des seuils inférieurs et supérieurs a été étudiée par box-plots, test de χ^2 et par régressions linéaires pondérées pour l'âge et la concentration de sévoflurane, plus ou moins corrigée pour l'âge. Le plateau d'AC, a également été noté pour les catégories seuil inférieur, seuil supérieur, deux seuils et différence hémisphérique. Il a été analysé par box-plot, test de χ^2 et régression linéaire. L'ensemble des valeurs a été traité statistiquement grâce au logiciel JMP (Version 10. SAS Institute Inc., Cary, NC.).

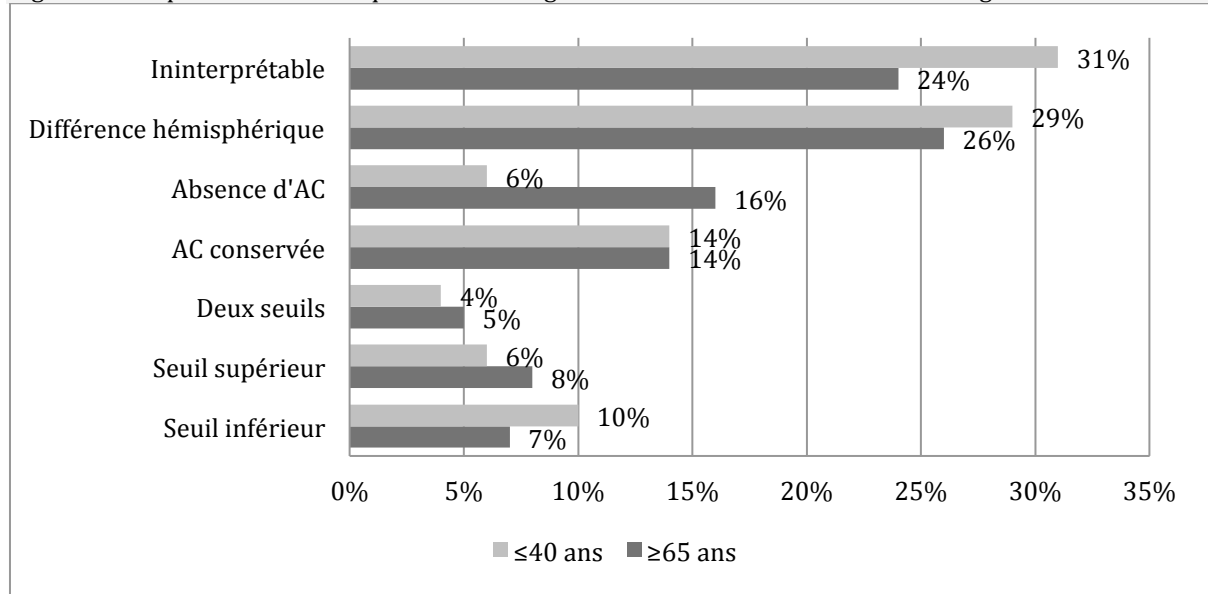
RESULTATS

136 patients furent inclus dans l'étude. En raison de l'absence de données pour 3 d'entre eux, seuls les résultats de 133 patients furent exploités. Cette population se répartie entre 49 patients âgés de 18 à 40 ans et 84 patients ≥ 65 ans. 88 patients furent recrutés à l'hôpital universitaire de Bâle et 45 au CHUV à Lausanne. La répartition parmi les sept catégories d'AC est indiquée dans la table 2 et la figure 7.

Table 2. Caractéristiques de la population étudiée.

| | Total des patients | Patients ≤ 40 ans | Patients ≥ 65 ans |
|-----------------------------------|--------------------|------------------------|------------------------|
| n (%) | 133 | 49 (36.8%) | 84 (63.2%) |
| Recrutement | | | |
| Hôpital universitaire de Bâle (%) | 88 (66.2%) | 27 (30.7%) | 61 (69.3%) |
| CHUV (%) | 45 (33.8%) | 22 (48.9%) | 23 (51.1%) |
| Catégories | | | |
| Seuil inférieur | 11 (8.3%) | 5 | 6 |
| Seuil supérieur | 10 (7.5%) | 3 | 7 |
| Deux seuils | 6 (4.5%) | 2 | 4 |
| AC conservée | 18 (13.5%) | 7 | 11 |
| Absence d'AC | 16 (12%) | 3 | 13 |
| Différence hémisphérique | 37 (27.8%) | 14 | 23 |
| Ininterprétable | 35 (26.3%) | 15 | 20 |

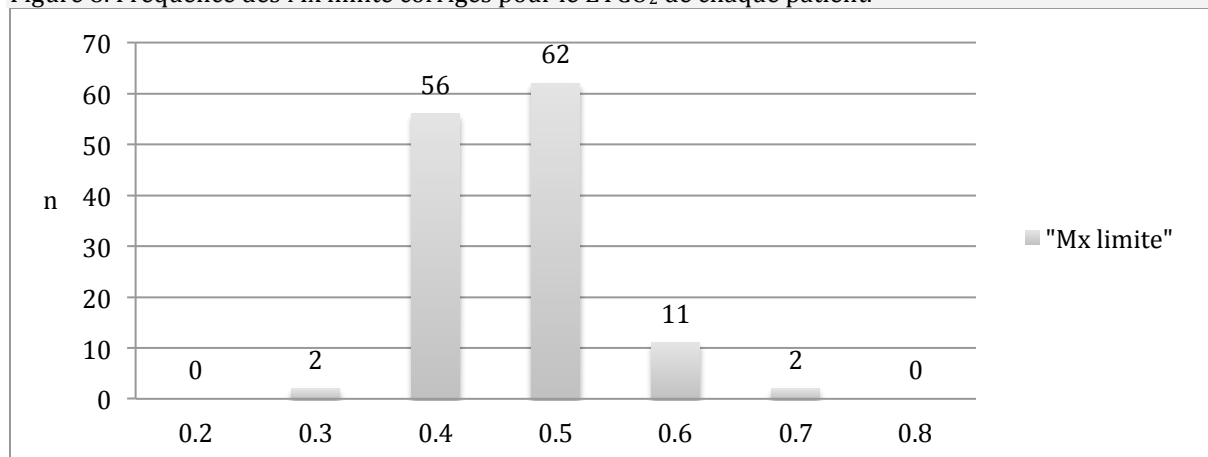
Figure 7. Comparaison de la fréquence des catégories d'AC en fonction de la classe d'âge.



La figure 7 montre que la catégorie « Ininterprétable » est plus représentée chez les patients ≤ 40 ans que chez les patients ≥ 65 ans (31% vs 24%). A l'inverse, une différence notable concerne la catégorie « Absence d'AC », les patients ≥ 65 ans se retrouvant plus volontiers dans cette catégorie que les patients ≤ 40 ans (16% vs 6%). A noter également que les patients ≥ 65 ans se situent de manière plus importante dans la catégorie « Seuil supérieur » par rapport aux patients ≤ 40 ans (8% vs 6%) alors qu'il s'agit de l'inverse concernant le « Seuil inférieur » (7% vs 10%). On constate que la proportion de patient ayant une AC conservée quelle que soit la valeur de la PAM est exactement la même dans les deux catégories d'âge (14%).

Les Mx limite ont été corrigés en fonction du ETCO_2 de chaque patient. Ils se répartissent comme indiqué dans la figure 8 avec une médiane à 0.5.

Figure 8. Fréquence des Mx limite corrigés pour le ETCO_2 de chaque patient.



La répartition des seuils inférieurs et supérieurs en fonction de la catégorie d'âge a été étudiée par box-plot (Figures 9 et 10). Chez les patients jeunes, on constate un seuil inférieur légèrement plus bas que chez les patients âgés et à l'inverse, un seuil supérieur légèrement plus haut. Cependant, la valeur p (respectivement 0.15 et 0.59) ne permet pas de montrer que ces différences sont significatives. Les médianes des seuils inférieurs et supérieurs mettent en avant les mêmes différences que les box-plots. Mais ici aussi, avec une valeur de 0.33 pour le seuil inférieur et 1.00 pour le seuil supérieur, p est non significative (Table 3).

Figure 9. Box-plot de répartition des seuils inférieurs pour la catégorie d'âge.

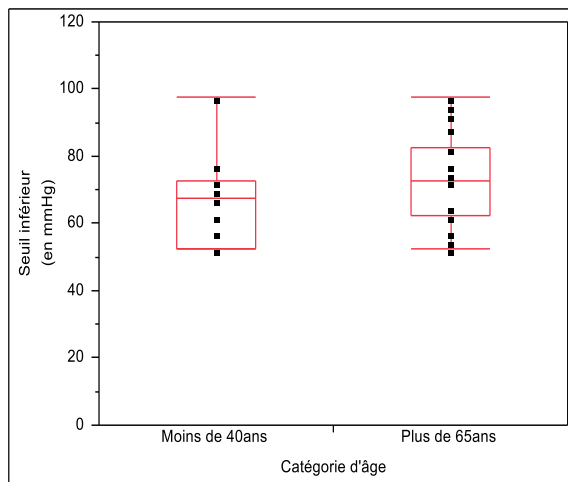


Figure 10. Box-plot de répartition des seuils supérieurs pour la catégorie d'âge.

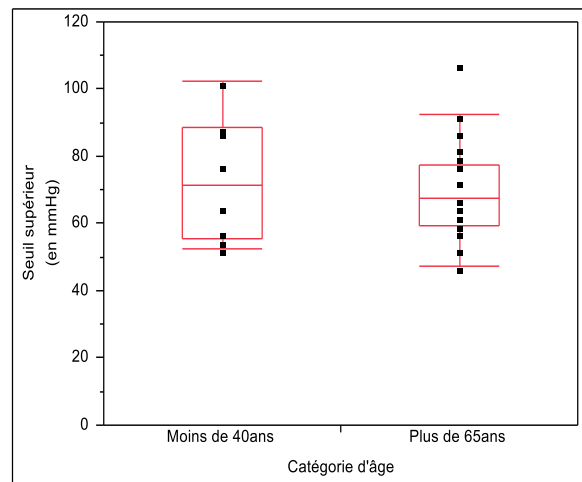


Table 3. Médianes et test des médianes.

| | Seuil inférieur | Seuil supérieur | Plateau d'AC |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| Patients ≤ 40 ans (en mmHg) | 67.5 | 71.25 | 11.25 |
| Patients ≥ 65 ans (en mmHg) | 72.5 | 67.5 | 7.5 |
| Valeur p | 0.33 | 1.00 | 0.24 |

Concernant la fréquence des seuils inférieurs et supérieurs en fonction de l'intervalle de PAM, les valeurs p ne permettent pas d'éliminer l'hypothèse que les différences de fréquence soient dues au hasard (Figures 11 et 12).

Figure 11. Fréquence des seuils inférieurs en fonction de l'intervalle de PAM.

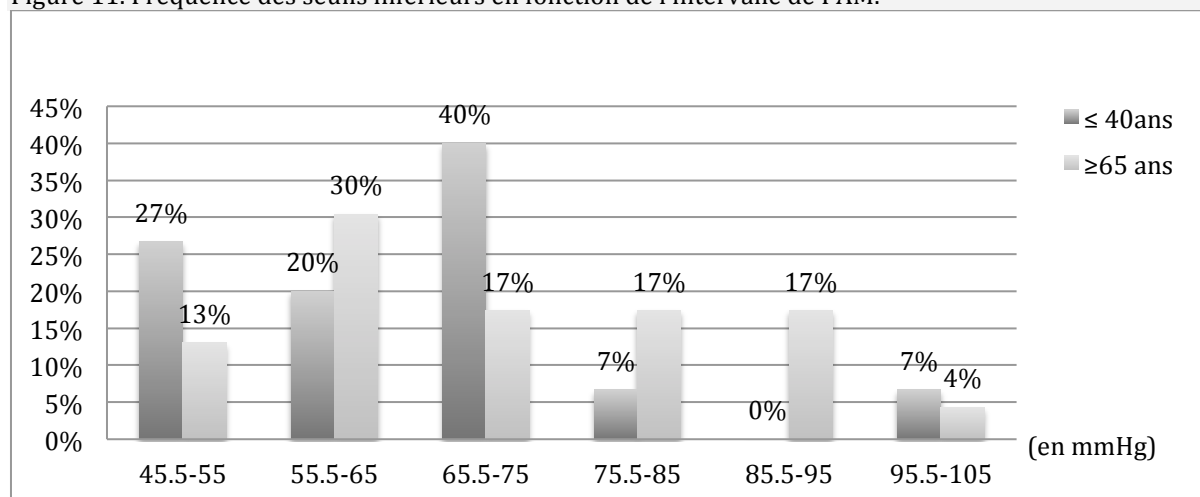
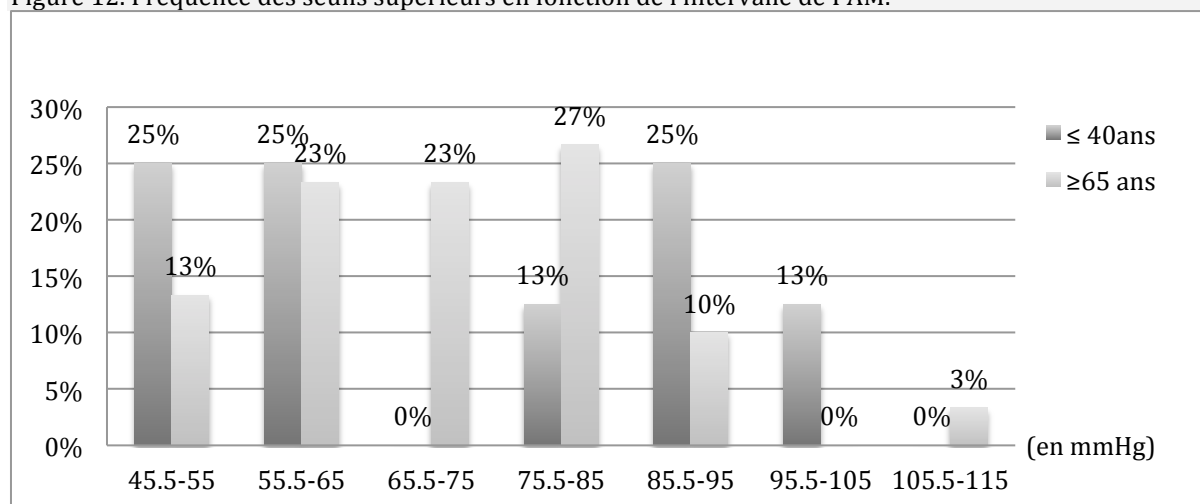


Figure 12. Fréquence des seuils supérieurs en fonction de l'intervalle de PAM.



Les régressions linéaires des seuils inférieurs et supérieurs en fonction de l'âge, de ETAA et de ETAA MAC sont résumées dans la table 4. La répartition des seuils inférieurs et supérieurs ne peut pas être expliquée par l'âge alors que ETAA et ETAA MAC expliquent 15% du seuil supérieur (Figures 13 et 14).

Table 4. Régressions linéaires des seuils inférieurs et supérieurs pondérées pour l'âge, ETAA et ETAA MAC.

| | Seuil inférieur | | Seuil supérieur | |
|----------|-----------------|----------|-----------------|----------|
| | R ² | Valeur p | R ² | Valeur p |
| Age | 0.019 | 0.410 | 0.013 | 0.502 |
| ETAA | 0.000 | 0.917 | 0.151 | 0.016 |
| ETAA MAC | 0.000 | 0.896 | 0.150 | 0.016 |

Figure 13. Régression linéaire de répartition des seuils supérieurs pour ETAA.

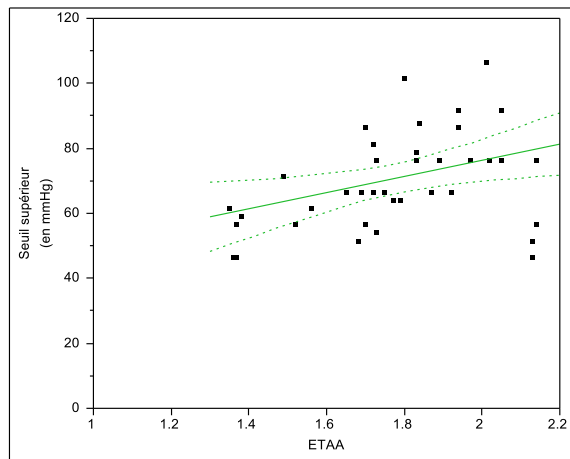
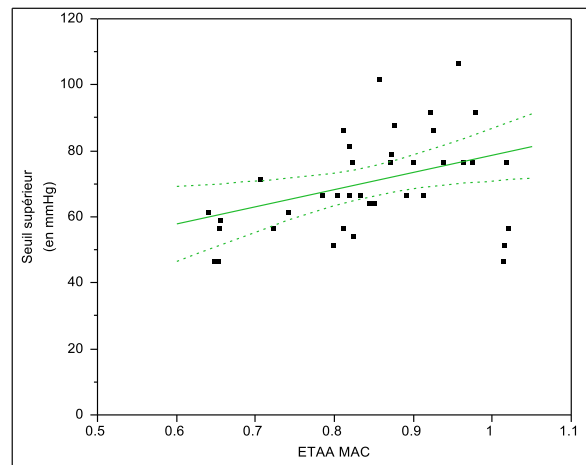


Figure 14. Régression linéaire de répartition des seuils supérieurs pour ETAA MAC.



La longueur et la fréquence des plateaux d'AC ont été étudiées en fonction de la catégorie d'âge. Si la longueur des plateaux d'AC semble être plus grande pour les patients jeunes que pour les patients âgés, la valeur p n'est pour autant pas significative (0.158 pour la longueur ; 0.815 pour la fréquence) (Figures 15 et 16). Le test de la médiane arrive aux mêmes conclusions : une différence qui n'est pas significative (Table 3).

Figure 15. Box-plot de répartition des plateaux d'AC en fonction de la catégorie d'âge.

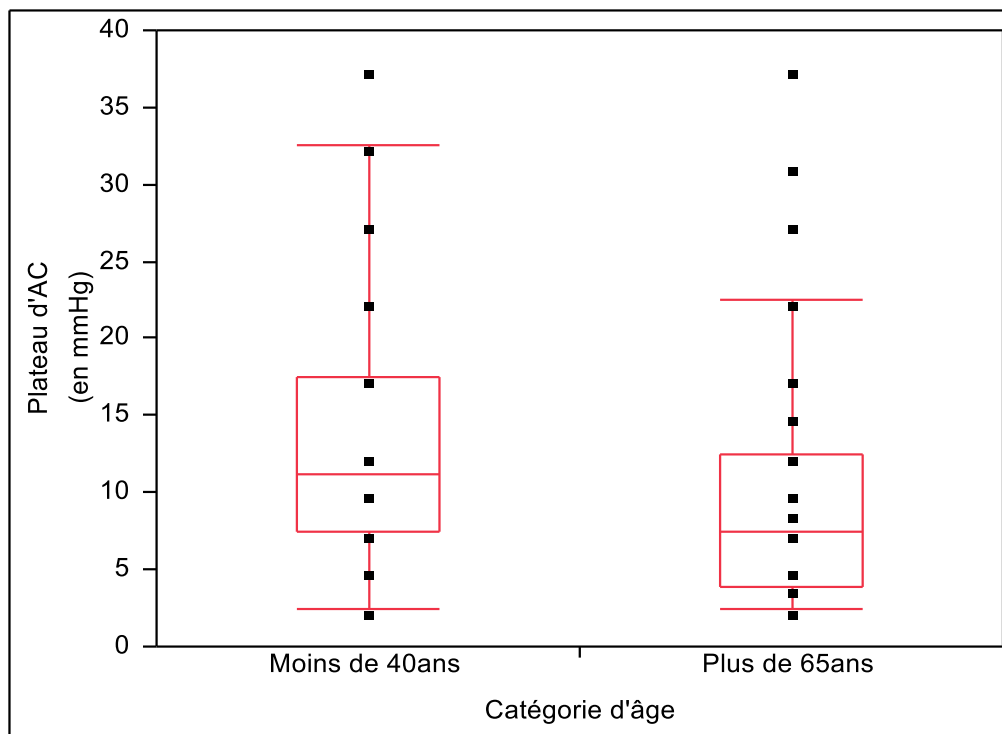
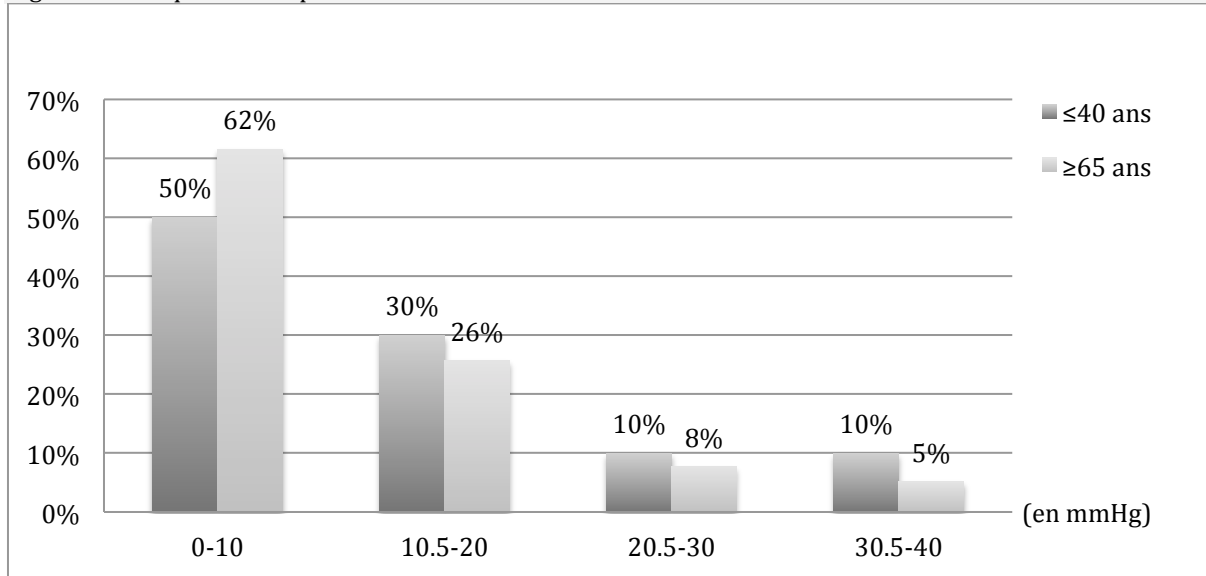


Figure 16. Fréquence des plateaux d'AC en fonction de l'intervalle de PAM.



DISCUSSION

1. RESUME DES RESULTATS

Il n'a pas pu être montré que l'âge influençait la répartition des seuils inférieurs et supérieurs d'AC, la répartition des plateaux d'AC, ou leurs fréquences. En effet, il semble exister une différence des seuils et des plateaux d'AC entre la population jeune et la population âgée mais cette différence est statistiquement non significative. Il a seulement été possible de mettre en évidence que la concentration de sévoflurane influait en partie sur la répartition des seuils supérieurs.

2. INTERPRETATION ET COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE

Dans la littérature, il a été statistiquement montré que sous sédation par sévoflurane, il existait une différence de Mx en fonction de l'âge, bien que cette différence soit faible [9]. Cependant, à notre connaissance, les seuils d'AC sous anesthésie générale par volatil ainsi que leur répartition et fréquence en fonction de l'âge n'ont jamais été étudiés. L'analyse des box-plots de notre étude révèle que la population ≤ 40 ans a tendance à avoir un seuil inférieur plus bas que la population ≥ 65 ans, et un seuil supérieur plus élevé. Il en résulte un plateau d'AC plus long chez la personne jeune que chez la personne âgée. La différence entre les deux populations est de l'ordre de 5mmHg pour chacun des seuils. Cette différence est pour autant statistiquement non significative. Et quand bien même elle l'aurait été, une différence de PAM de 5mmHg semble difficilement applicable et monitorable en pratique clinique. Si nous analysons les régressions, force est de constater que le modèle linéaire ne peut être exclu de l'hypothèse nulle. Cela équivaut à dire que l'âge ne peut pas expliquer la répartition des seuils inférieurs et des seuils supérieurs. Notre étude ne permet donc pas de montrer qu'il existe une différence d'AC entre les patients jeunes et les patients âgés sous anesthésie générale par volatil.

La seule influence révélée par notre étude est celle de la concentration de sévoflurane sur le seuil supérieur. En effet, les régressions linéaires indiquent que la répartition des seuils supérieurs est expliquée à hauteur de 15% par ETAA et ETAA MAC. Lorsque la concentration de volatil augmente, le seuil supérieur d'AC correspond à une PAM plus élevée. Cela peut s'expliquer par le fait que le sévoflurane entraîne une diminution des résistances périphériques et par conséquent, une vasodilatation. Cette vasodilatation permet aux vaisseaux, en cas d'augmentation de la PAM, d'avoir une plus grande marge de manœuvre pour se contracter et ainsi assurer une AC plus efficace. Ce que l'on remarque dans nos résultats, c'est l'absence de différence entre ETAA et ETAA MAC. On

aurait pu croire qu'en corrigeant ETAA pour l'âge (ETAA MAC), les valeurs R^2 des régressions linéaires aurait été modifiées. Une même concentration de sévoflurane changerait donc la perception de la douleur en fonction de l'âge sans modifier l'influence sur le système d'AC. Cette hypothèse conforte nos résultats précédents, à savoir que le système d'AC n'est pas modifié avec l'âge, sous anesthésie générale par volatil.

Enfin, pour évaluer l'influence des volatils sur le système d'AC, il est intéressant de comparer les valeurs seuils chez le sujet éveillé avec les résultats obtenus sous anesthésie générale grâce à notre travail. Dans la population générale, il a été défini que le système d'AC agissait pour des PAM comprises entre 50-60mmHg pour le seuil inférieur et entre 150-160mmHg pour le seuil supérieur [1, 2]. Dans notre étude, la médiane du seuil inférieur est de 67.5mmHg pour la population jeune et de 72.5mmHg pour la population âgée. L'emploi de volatil semble donc légèrement augmenter le seuil inférieur d'AC sous anesthésie générale. En revanche, notre travail retrouve un seuil supérieur de 71.25mmHg pour les patients ≤ 40 ans et de 67.5mmHg pour les patients ≥ 65 ans. On note donc une forte baisse du seuil supérieur d'AC. Il en va de même pour le plateau d'AC, normalement compris entre 50-60mmHg et 150-160mmHg, il présente une longueur de l'ordre de 100mmHg chez le sujet éveillé. Nos résultats donnent un plateau d'AC d'une longueur de 11.25mmHg pour les patients jeunes et de 7.5mmHg pour les patients âgés. Comme pour le seuil supérieur, il existe une baisse importante du plateau d'AC sous sédation. Une explication pourrait être que l'administration de volatil entraîne une vasodilatation à l'origine d'une augmentation de la PIC. Or, il a été défini dans la littérature qu'une hausse de la PIC engendrait un déplacement du seuil supérieur d'AC vers des valeurs de PAM plus faibles [21]. Dans l'introduction de ce mémoire, nous avons pu voir qu'une PAM inférieure ou supérieure aux seuils d'AC peut être à l'origine d'épisodes ischémiques ou d'œdèmes cérébraux. Les résultats obtenus ici montrent que sous anesthésie générale par volatil, les seuils d'AC se rapprochent l'un de l'autre et que le plateau d'AC se réduit, on peut alors penser que les patients sont moins bien protégés par leur système d'AC et plus facilement sujet à des ischémies cérébrales ou des œdèmes cérébraux. Pour autant, la différence des seuils inférieurs entre les deux populations et comparativement au sujet éveillé est faible. Elle semble difficilement expliquer à elle seule une fréquence augmentée des complications post-opératoires chez la personne âgée. On est donc à même de croire que d'autres facteurs doivent influencer sur la survenue d'AVC post-opératoires comme par exemple une susceptibilité à l'ischémie cérébrale augmentée chez les patients ≥ 65 ans par rapport aux patients ≤ 40 ans [22]. Cette interprétation doit cependant être tempérée par le fait que nos deux échantillons de patient ne sont pas représentatifs de la population générale pour laquelle les seuils d'AC ont été établis. En effet, 63.2% des patients de notre étude ont 65 ans ou plus.

3. LIMITES

Le fait que la gestion de l'anesthésie ait été laissée à la discrétion du médecin anesthésiste responsable peut-être à l'origine de biais. On remarque que la catégorie « Seuil inférieur » est plus représentée chez les patients ≤ 40 ans alors qu'il s'agit de la constatation inverse chez les patients âgés où le « seuil supérieur » est plus fréquent. Ceci peut en partie s'expliquer par le fait qu'une PAM basse est plus facilement tolérée pour une personne jeune que pour une personne âgée, facilitant ainsi l'apparition de seuil inférieur chez les patients ≤ 40 ans et vice-versa. De même, on peut regretter l'absence de standardisation concernant l'utilisation d'éphédrine et de phényléphrine.

Les patients pour lesquels l'usage de ces substances aura été plus restreint auront plus facilement un seuil inférieur d'AC alors que les patients ayant reçu de plus fortes doses auront plus volontiers des seuils supérieurs d'AC.

Il peut également être reproché à notre étude de s'être basée sur un phlétysmographe (Finapres) pour les mesures de la PAM sachant que sa précision est moindre comparativement à une mesure artérielle [23]. Même si pour diverses raisons cela n'a pas été possible, l'idéal aurait été que chaque patient soit équipé d'un dispositif invasif de mesure de la pression artérielle.

Enfin, on notera la grande variabilité de la durée des interventions chirurgicales (de 60 minutes à 620 minutes). Nous avons arbitrairement fixé le temps chirurgical minimum à 60 minutes. Une durée d'intervention plus longue aurait permis de réduire la dispersion et d'augmenter la précision de la moyenne des Mx.

4. PARTICULARITES

Il est étonnant de constater qu'un grand nombre de courbes d'AC se range dans la catégorie « Ininterprétable », 24% chez les personnes ≥ 65 ans et 31% chez les patients jeunes. Ceci s'explique en partie par les critères stricts mis en place pour le classement des courbes d'AC. A titre d'exemple, toutes les courbes représentant un temps chirurgical inférieur à 60 minutes ont été classées comme « Ininterprétable », faisant ainsi augmenter la proportion de cette catégorie. D'autre part, la variabilité du Mx pour des interventions chirurgicales peu longues, peut expliquer l'importance de cette catégorie. Une valeur de Mx avec un écart-type important modifiera rapidement l'allure de la courbe.

Une autre constatation attire l'œil, il s'agit des valeurs des seuils inférieurs et supérieurs chez la personne âgée. La médiane des seuils inférieurs est de 72.5mmHg alors que celle des seuils supérieurs est de 67.5mmHg. La valeur du seuil inférieur est donc supérieure à la valeur du seuil supérieur, ce qui va à l'encontre de la définition du système d'AC (Figure 1) et est impossible ! On peut supposer qu'au sein même de la population ≥ 65 ans, des sous-populations se comportent différemment, engendrant ces résultats.

5. CONCLUSION

L'objectif de notre étude était de comparer le système d'AC sous anesthésie générale par volatil entre une population d'âge ≥ 65 ans et une population ≤ 40 ans. Il n'a pas été possible de montrer qu'il existait une différence d'AC entre les patients jeunes et les patients âgés. Et quand bien même, les conditions expérimentales auraient permis de montrer une différence, il semble que celle-ci soit trop faible pour avoir un intérêt dans la pratique.

En revanche, notre travail met en évidence une différence des valeurs seuils d'AC entre le patient éveillé et lors d'une anesthésie générale, quel que soit l'âge. Ceci va à l'encontre de la théorie selon laquelle le sévoflurane n'altère le système d'AC que pour des MAC ≥ 1.5 . Peut-être faudrait-il reconsidérer la MAC limite du sévoflurane à partir de laquelle le système d'AC est perturbé.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990 Summer;2(2):161-92.
- [2] J.-M. Chillon GLB. Chapter 25. Autoregulation: Arterial and Intracranial Pressure. 2nd ed 2002.
- [3] Chillon J.M. BGL. Autoregulation of cerebral blood flow. In: Welch K.M.A. CLR, Reis D.J., ed. *Cerebrovascular diseases*: Academic Press, San Diego, CA 1997.
- [4] Serrador JM, Wood SJ, Picot PA, Stein F, Kassam MS, Bondar RL, et al. Effect of acute exposure to hypergravity (GX vs. GZ) on dynamic cerebral autoregulation. *Journal of applied physiology.* 2001 Nov;91(5):1986-94.
- [5] Lartaud I, Bray-des-Boscs L, Chillon JM, Atkinson J, Capdeville-Atkinson C. In vivo cerebrovascular reactivity in Wistar and Fischer 344 rat strains during aging. *The American journal of physiology.* 1993 Mar;264(3 Pt 2):H851-8.
- [6] Wollner L, McCarthy ST, Soper ND, Macy DJ. Failure of cerebral autoregulation as a cause of brain dysfunction in the elderly. *British medical journal.* 1979 Apr 28;1(6171):1117-8.
- [7] Carey BJ, Panerai RB, Potter JF. Effect of aging on dynamic cerebral autoregulation during head-up tilt. *Stroke.* 2003 Aug;34(8):1871-5.
- [8] Carey BJ, Eames PJ, Blake MJ, Panerai RB, Potter JF. Dynamic cerebral autoregulation is unaffected by aging. *Stroke.* 2000 Dec;31(12):2895-900.
- [9] Burkhart CS, Rossi A, Dell-Kuster S, Gamberini M, Mockli A, Siegemund M, et al. Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation. *British journal of anaesthesia.* 2011 Nov;107(5):742-8.
- [10] Dagal A, Lam AM. Cerebral autoregulation and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009 Oct;22(5):547-52.
- [11] Summors AC, Gupta AK, Matta BF. Dynamic cerebral autoregulation during sevoflurane anesthesia: a comparison with isoflurane. *Anesth Analg.* 1999 Feb;88(2):341-5.

- [12] De Deyne C, Joly LM, Ravussin P. [Newer inhalation anaesthetics and neuro-anaesthesia: what is the place for sevoflurane or desflurane?]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2004 Apr;23(4):367-74.
- [13] Pourriat J-L. *Principes de réanimation chirurgicale*. Paris: Arnette Blackwell 1995.
- [14] Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med*. 2007 Feb 15;356(7):706-13.
- [15] Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008 Jan;108(1):18-30.
- [16] Smielewski P, Czosnyka M, Steiner L, Belestri M, Piechnik S, Pickard JD. ICM+: software for on-line analysis of bedside monitoring data after severe head trauma. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2005;95:43-9.
- [17] Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Menon DK, Pickard JD. Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke*. 1996 Oct;27(10):1829-34.
- [18] Piechnik SK, Yang X, Czosnyka M, Smielewski P, Fletcher SH, Jones AL, et al. The continuous assessment of cerebrovascular reactivity: a validation of the method in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 1999 Oct;89(4):944-9.
- [19] Sorrentino E, Budohoski KP, Kasprovicz M, Smielewski P, Matta B, Pickard JD, et al. Critical thresholds for transcranial Doppler indices of cerebral autoregulation in traumatic brain injury. *Neurocritical care*. 2011 Apr;14(2):188-93.
- [20] Albrecht E. *Manuel pratique d'anesthésie*. 2e éd. ed. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson 2009.
- [21] Hauerberg J, Xiaodong M, Willumsen L, Pedersen DB, Juhler M. The upper limit of cerebral blood flow autoregulation in acute intracranial hypertension. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 1998 Apr;10(2):106-12.
- [22] Yager JY, Shuaib A, Thornhill J. The effect of age on susceptibility to brain damage in a model of global hemispheric hypoxia-ischemia. *Brain research Developmental brain research*. 1996 May 31;93(1-2):143-54.
- [23] Stokes DN, Clutton-Brock T, Patil C, Thompson JM, Hutton P. Comparison of invasive and non-invasive measurements of continuous arterial pressure using the Finapres. *British journal of anaesthesia*. 1991 Jul;67(1):26-35.