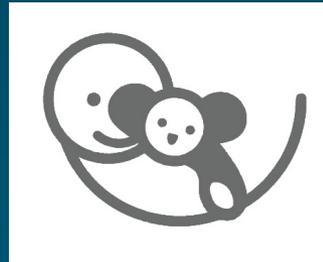


Effets de l'anesthésie générale sur le fœtus



Agnès RIGOUZZO
Service d'Anesthésie
Hôpital Armand Trousseau, Paris

Anesthésie maternelle pour chirurgie non obstétricale

Concerne 0,5 à 2% des femmes enceintes

- 1^{er} trimestre : 42%
- 2^{ème} trimestre : 35%
- 3^{ème} trimestre : 23%

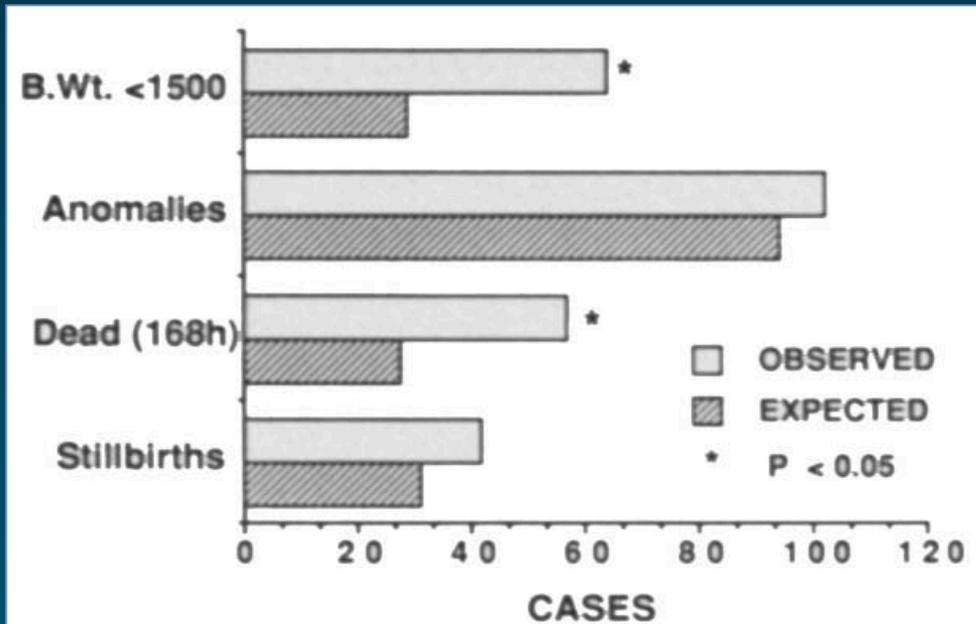
Appendicectomie
Laparoscopie

Autres indications les plus fréquentes :

- Cerclage
- Complications kystes ovariens
- Cholecystite
- Occlusions
- Traumatologie
- Tumorectomie

Exceptionnellement : neurochirurgie et chirurgie cardiaque

Anesthésie maternelle pour chirurgie non obstétricale



Pas d'effet tératogène
Pas de risque augmenté de FCS

Mazze RI, Am J Obstet and gynecol 1989

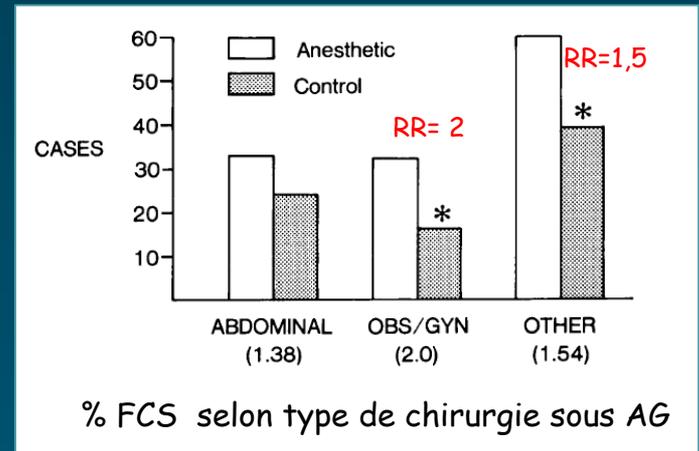
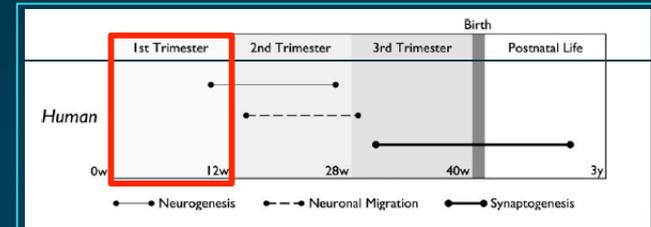
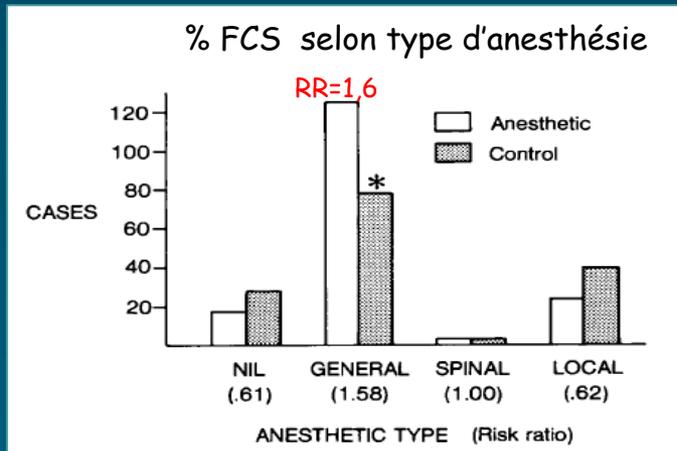
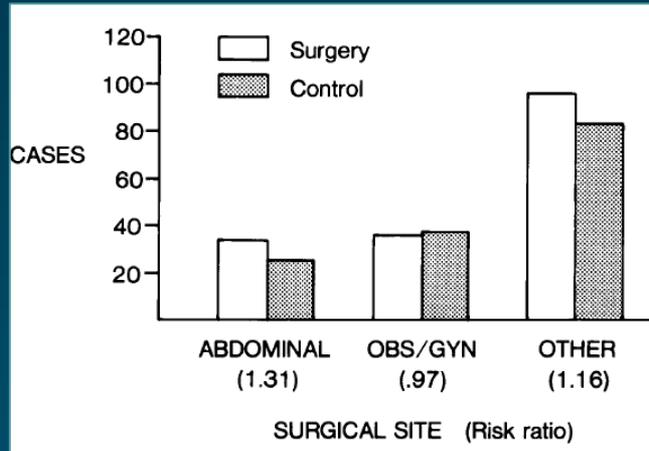
Chirurgie de la femme enceinte et prématurité :

- > Risque augmenté : OR=3 (après 23SA)
- > Limité dans le temps à la première semaine post opératoire
- > Rôle de la pathologie de l'acte opératoire, de l'anesthésie ?

Mazze RI, Am J Obstet and gynecol 1991

Anesthésie maternelle pour chirurgie non obstétricale

Etude cas-témoins (N=2565)



- Risque anomalies congénitales non augmenté
- Risque FCS augmenté pour chirurgie gynécologique sous AG à T1 ou T2
- Pas de données neuro développementales

Anesthésie maternelle pour chirurgie non obstétricale

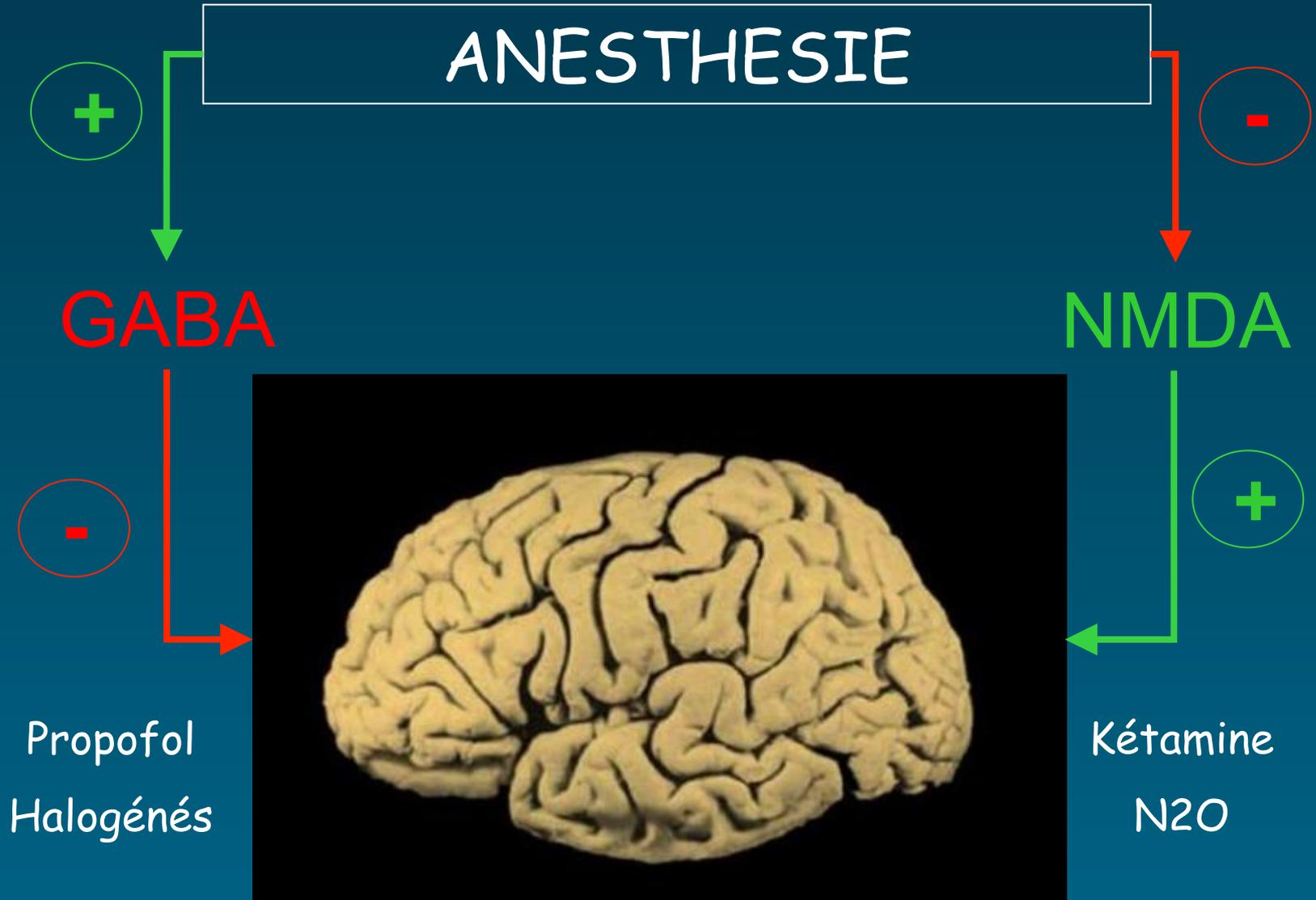
Laparoscopy during pregnancy: A study of five fetal outcome parameters with use of the Swedish Health Registry

Reedy MB, Am JOG 1997

- Augmentation RCIU, naissances < 37SA (OR=2)
- Morbi-mortalité périnatale laparotomie vs laparoscopie : NS
 - Durée de gestation
 - Poids de naissance
 - RCIU
 - Mortalité néonatale
 - Malformations fœtales
 - Devenir de l'enfant à 1 an
- Pas de données neuro développementales

Différer l'intervention si possible après la grossesse ou sinon 2^{ème} trimestre ?

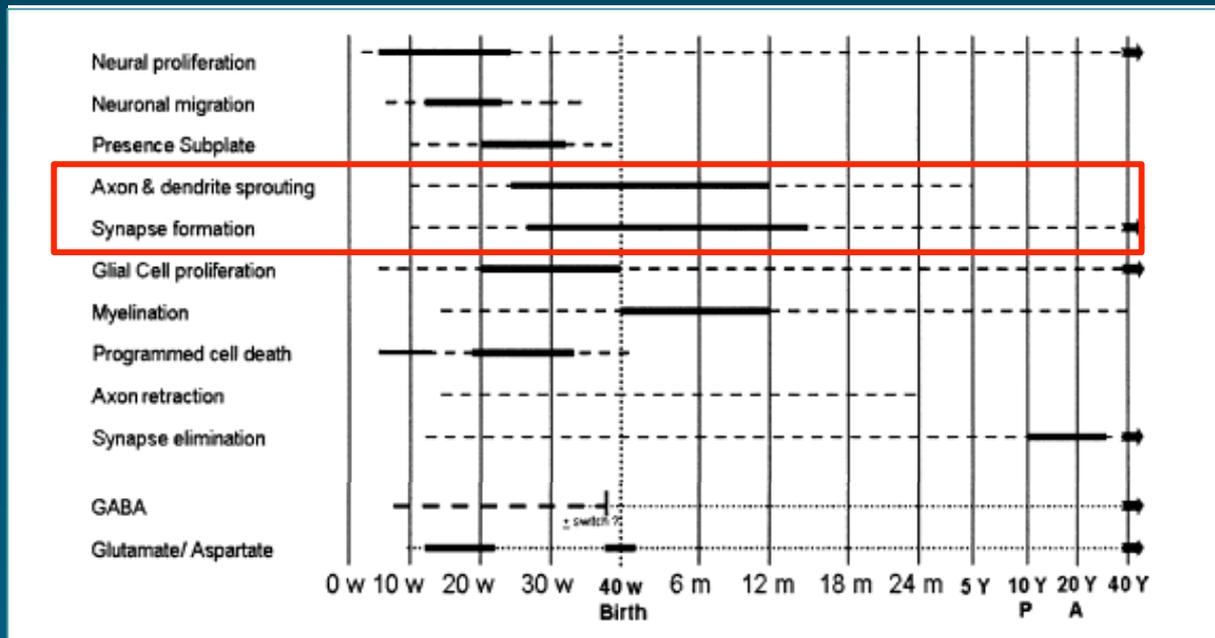
Neurotoxicité des produits anesthésiques sur le cerveau en voie de développement ??



Ontogeny of the human central nervous system: What is happening when?

Victorine B. de Graaf-Peters, Mijna Hadders-Algra*

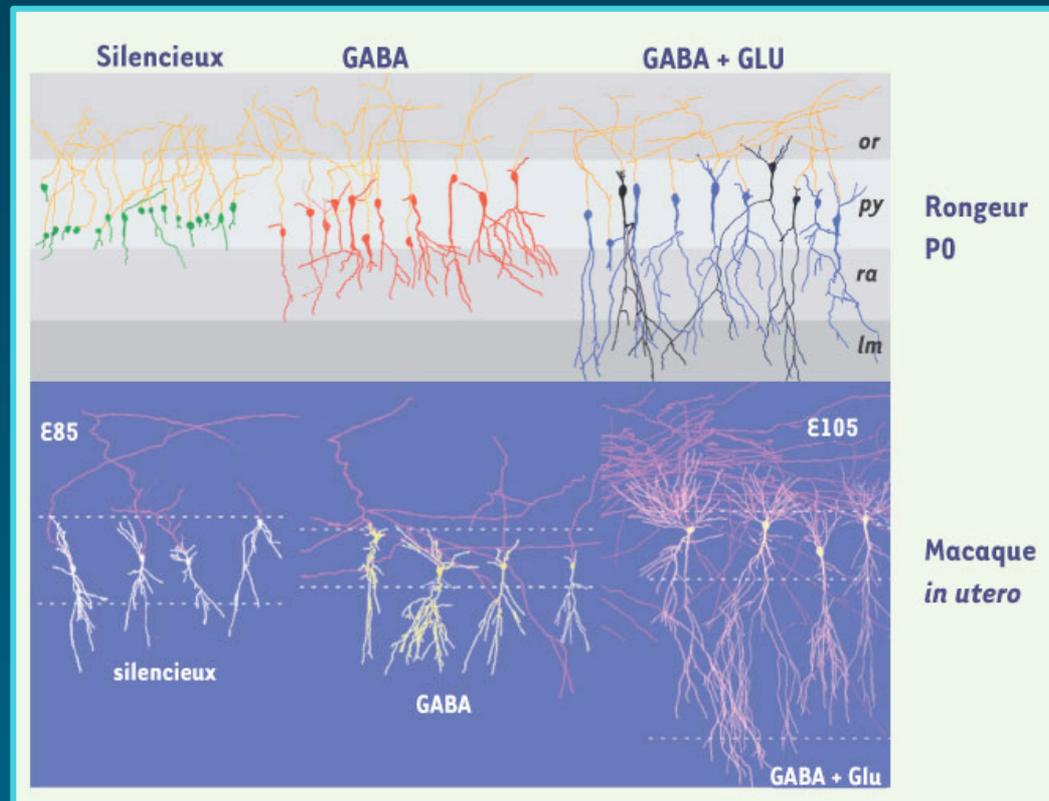
Early Human Development (2006) 82, 257–266



Hypnotiques et cerveau en formation

Les synapses GABA

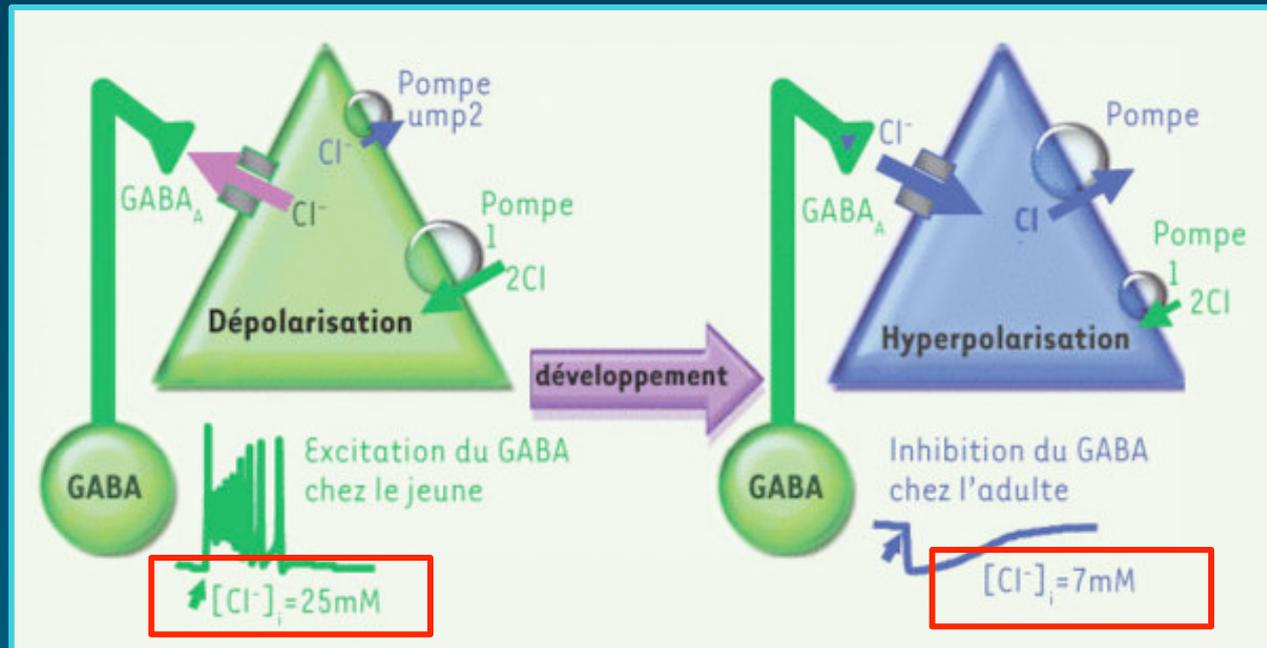
- Sont fonctionnelles les premières.
- Fournissent l'essentiel de l'excitation à une phase précoce du développement.
- Sont impliquées dans croissance, migration et synaptogénèse.



Une affaire de chlore ?

Activation des récepteurs GABA

- Neurone mature : effet inhibiteur / flux entrant de Cl^-
- Neurone immature : effet excitateur / flux sortant de Cl^-

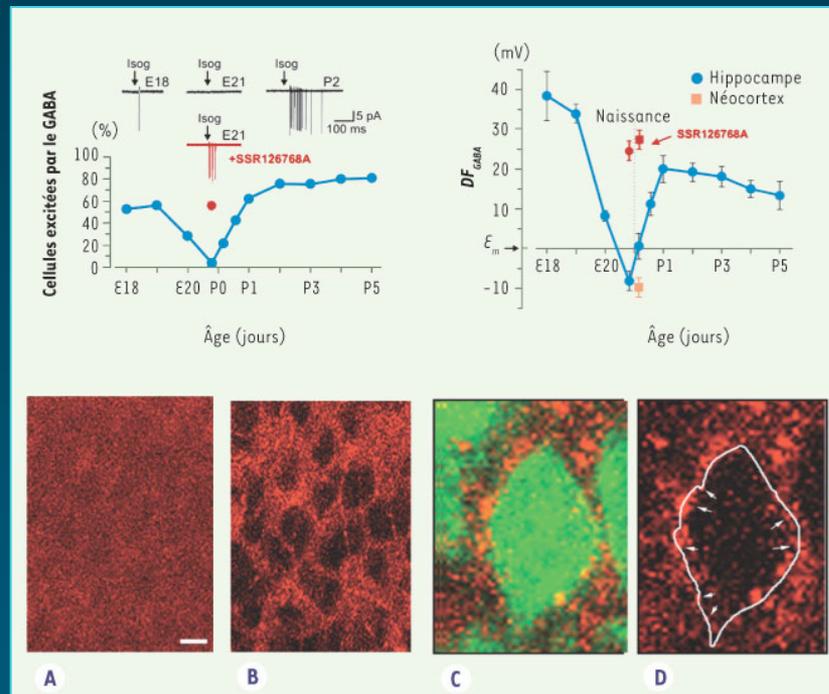


Chute progressive du chlore au cours du développement

GABA et accouchement

Interactions entre le GABA et l'ocytocine

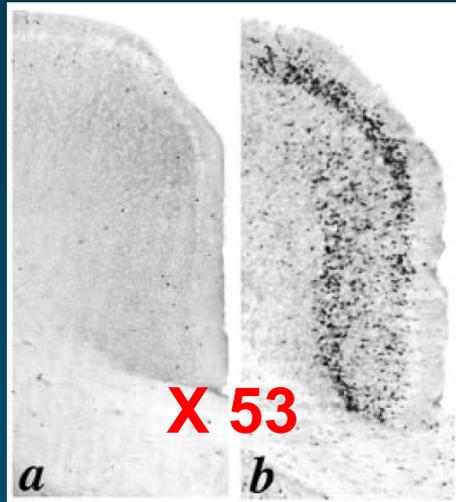
Switch excitateur/ inhibiteur du GABA dans la période néonatale



Protection des neurones centraux du fœtus à des épisodes d'anoxie est renforcée par la libération d'ocytocine

Hypnotiques et cerveau en formation

- Rats P7
- N2O 75%, Isoflurane 0,75%, Midazolam 9 mg/kg pendant 6 heures



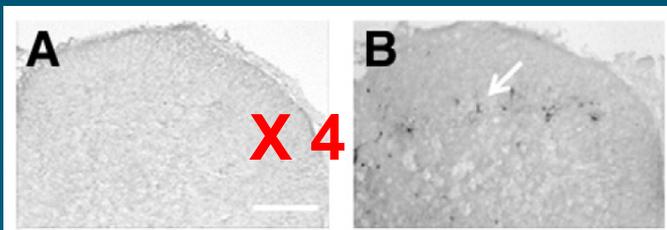
a **b**
contrôle anesthésie

Brain region	Severity	Brain region	Severity
Medial septal nucleus	27	Hippocampus, rostral CA1	21
Diagonal band of Broca	29	Subiculum	58
Nucleus accumbens	33	Cingulate cortex	32
Rostral caudate nucleus	26	Retrosplenial cortex	53
Globus pallidus	43	Neocortex (layers II and IV)	
Amygdaloid nuclei		Frontal	18
Basolateral	22	Parietal	34
Medial	25	Temporal	22
Cortical	23	Occipital	35
Thalamic nuclei		Hypothalamus	
Paraventricular	34	Anterior	22
Anterodorsal	28	Ventromedial	34
Anteroventral	57	Dorsomedial	21
Anteromedial	51	Mammillary complex	33
Laterodorsal	68		
Reuniens	34		
Parafascicularis	45		

**Neuroapoptose diffuse
dans toutes les régions
cérébrales**

Jevtovic-Todorovic, J. Neurosci 2003

- Rats P7
- N2O 75%, Isoflurane 0,75 pendant 6 heures



A **B**
contrôle anesthésie

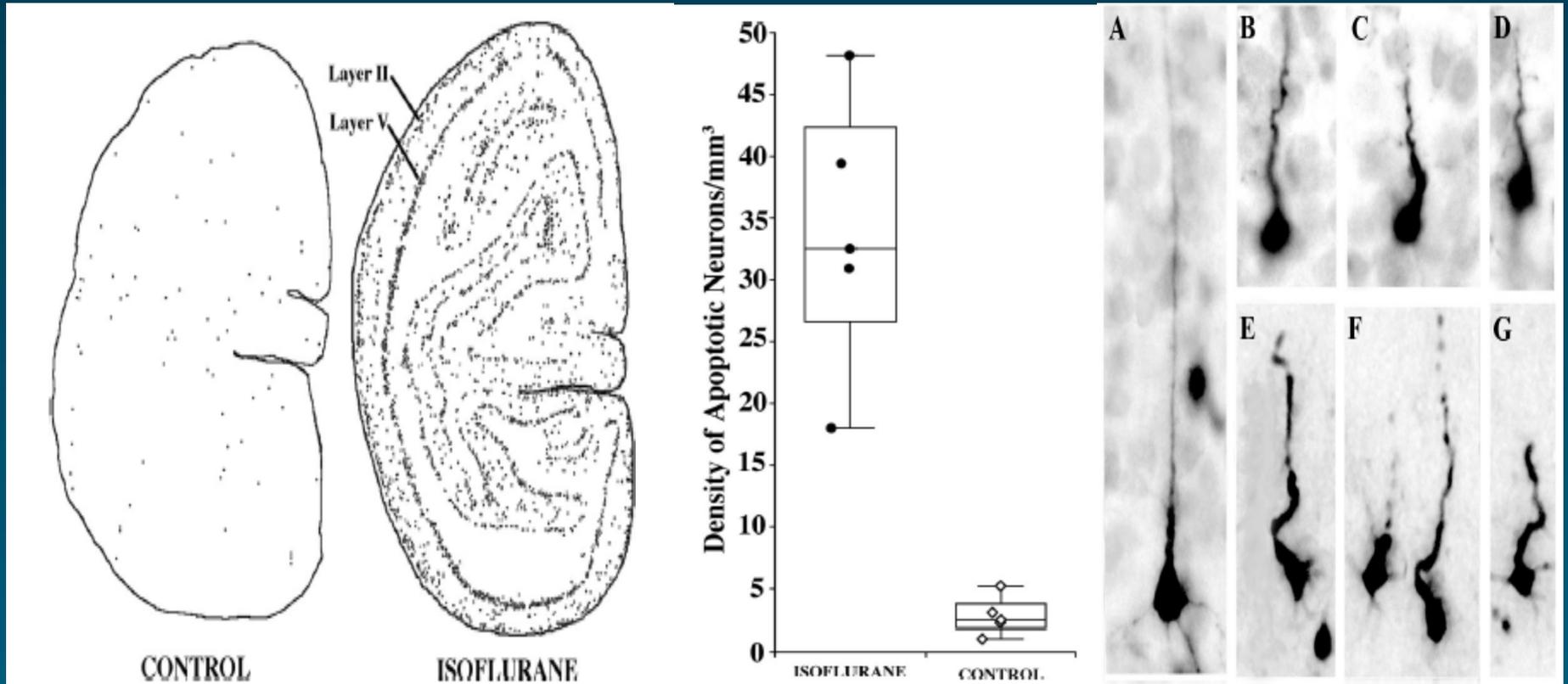
**Neuroapoptose dans les
cordons dorsaux de la
moelle épinière**

Shu, neurobio disease, 2012



Toutes les espèces animales ?

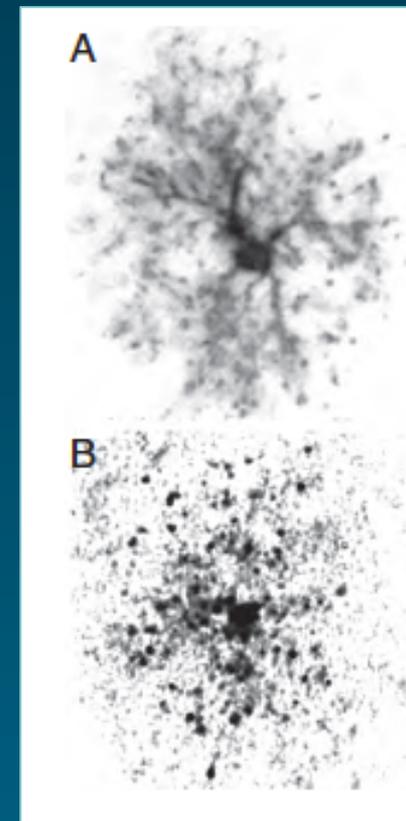
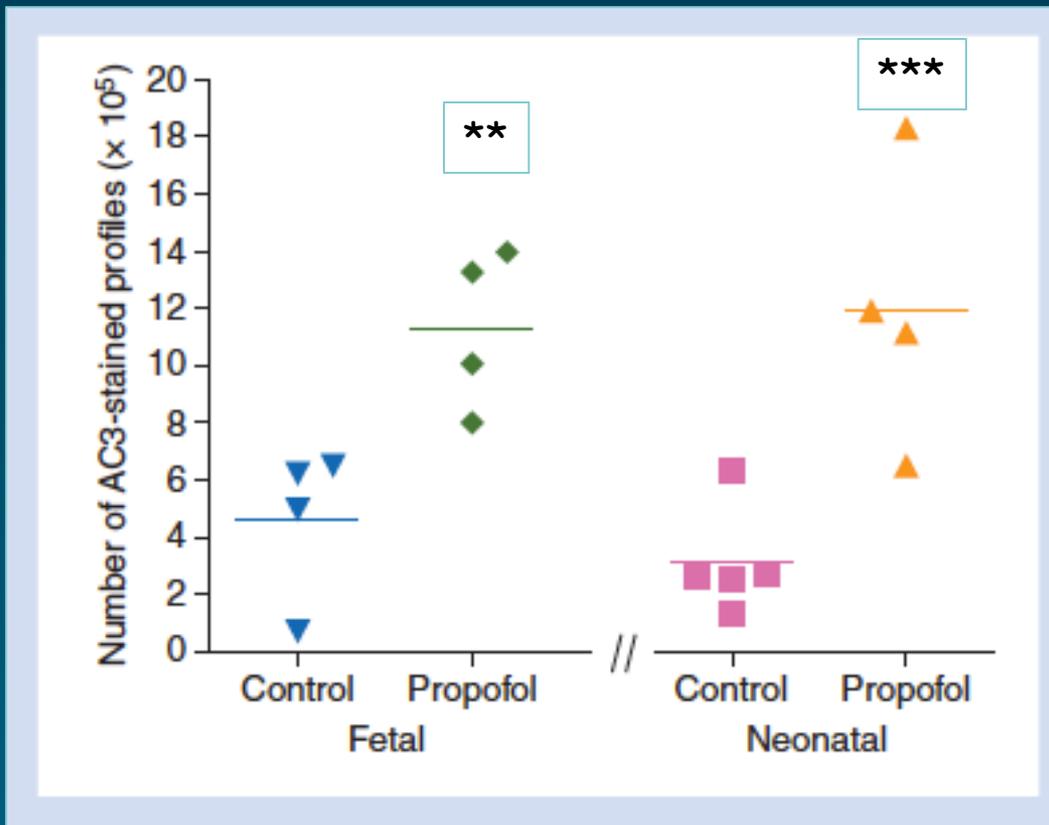
- Macaque Rhésus P6
- Anesthésie ISOFLURANE 0,7-1,5% pendant 5h





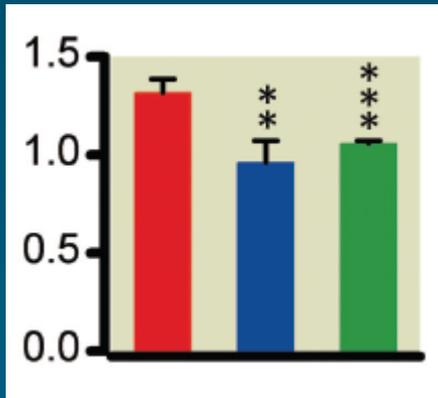
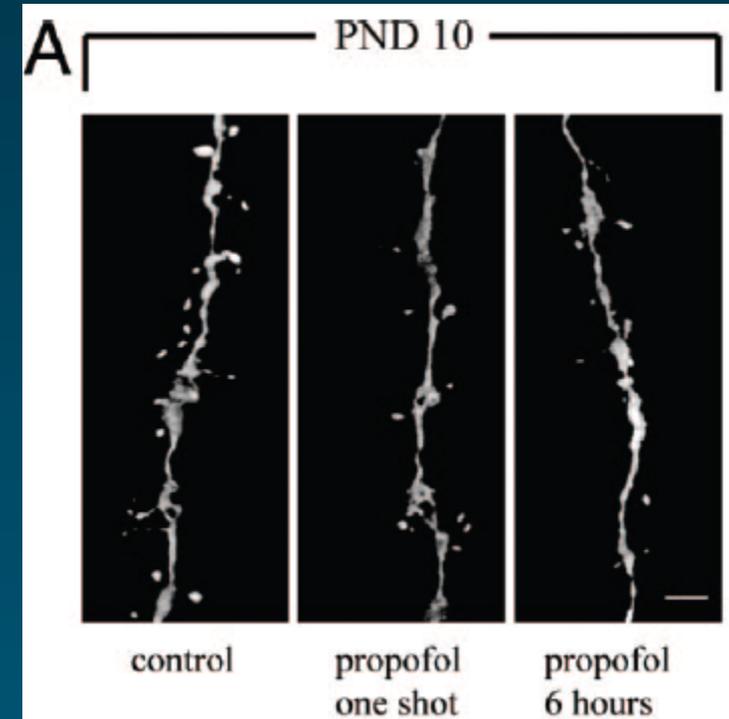
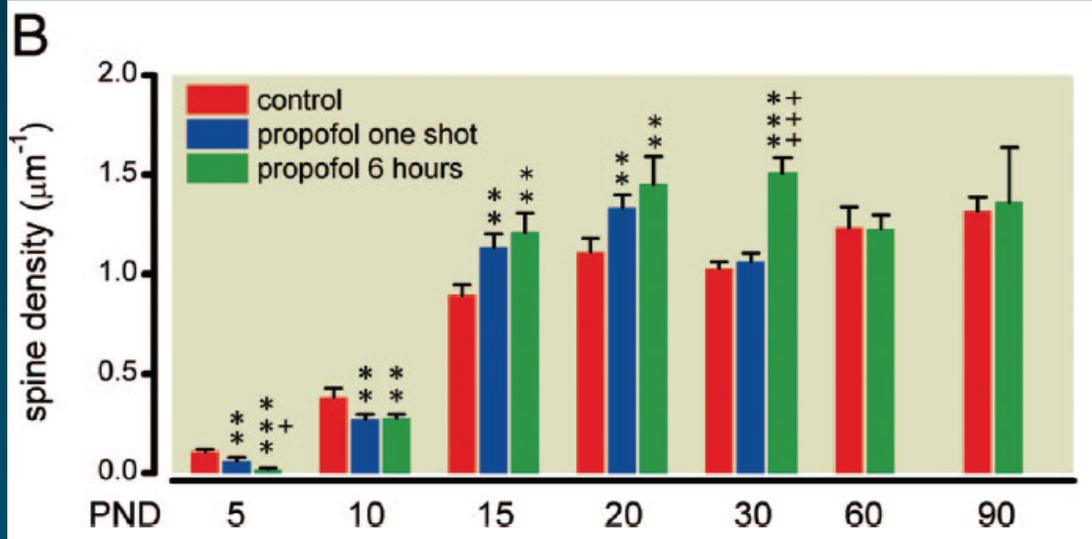
Toutes les espèces animales ?

- Fœtus Macaque Rhésus
- Anesthésie par Propofol pendant 5h



Hypnotiques et cerveau en formation

- RAT
- Cortex préfrontal médial

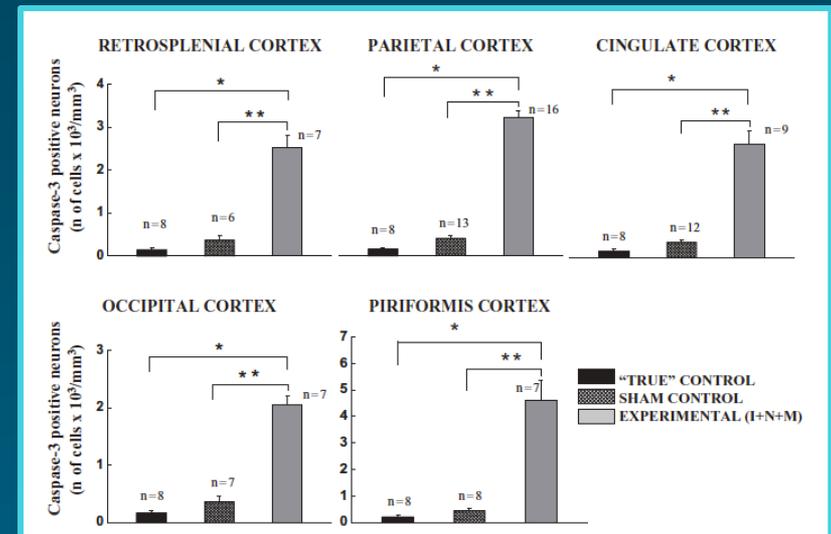
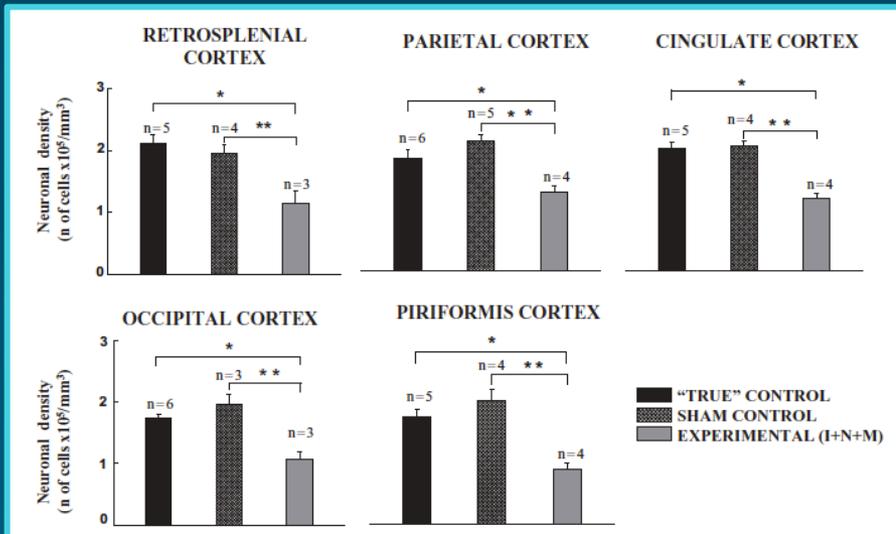


Diminution de la synaptogénèse

Difficulté d'extrapolation

- Synaptogénèse : période de vulnérabilité particulière

- Porcs gravides : pic développement cérébral en anténatal.
- 3 groupes : Contrôle, Fentanyl, IsoF+N20+midazolam
- Etude cerveau fœtal à 8j post natal



Tous les hypnotiques ?

PRODUIT	NEUROAPOPTOSE	TROUBLES FONCTIONS SUPERIEURES	HOMME
Benzodiazépines	Rat P7 Souris P5 - P10 ✓	Aucune donnée	Aucune donnée
Barbituriques	Rat P7 ✓	Aucune donnée	Aucune donnée
Kétamine	Rat P7 Souris P7-P10 ✓ Macaque P5	Apprentissage Mémoire ✓ Comportement	Aucune donnée
Propofol	Rat P7 Souris P5-P10 ✓ Macaque P5	Apprentissage Mémoire spatiale ✓	Aucune donnée
Isoflurane	Rat P7 Souris P5-7 ✓ Macaque P5	Apprentissage Mémoire spatiale ✓	Aucune donnée
Sévoflurane	Souris P6-P7 Rat P7 ✓	Apprentissage Mémoire spatiale ✓ Comportement	Aucune donnée
Desflurane	Souris P6 ✓	Mémoire ✓	Aucune donnée
N2O	Rat P7	Aucune donnée	Aucune donnée
Dexmedetomidine	NON		
Xenon	NON		
Opioïdes	NON		

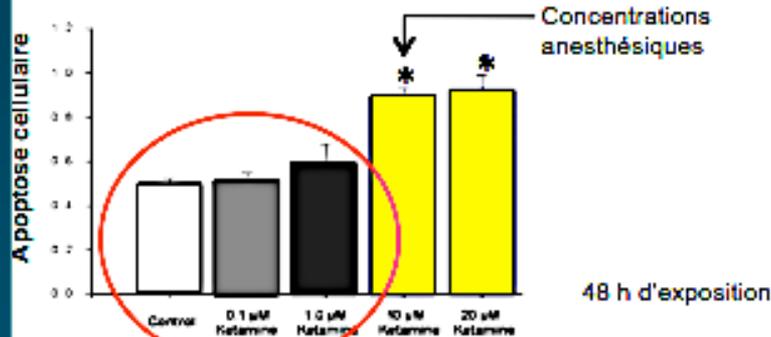
Quelle dose... Quelle durée ?

KETAMINE

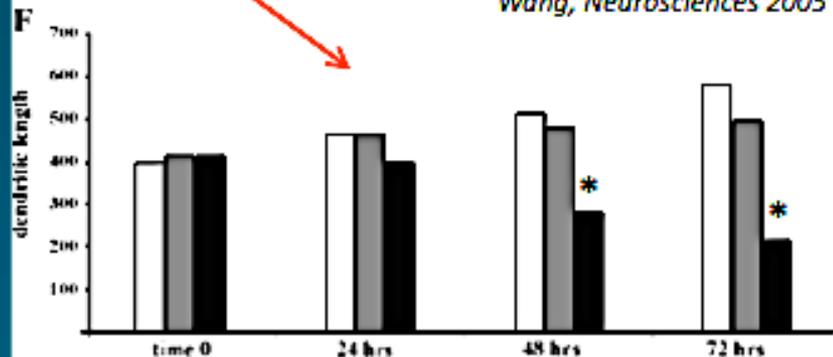
Culture neuronale
Rat P7

IN VITRO

- Apoptose neuronale dose dépendante



Wang, *Neurosciences* 2005



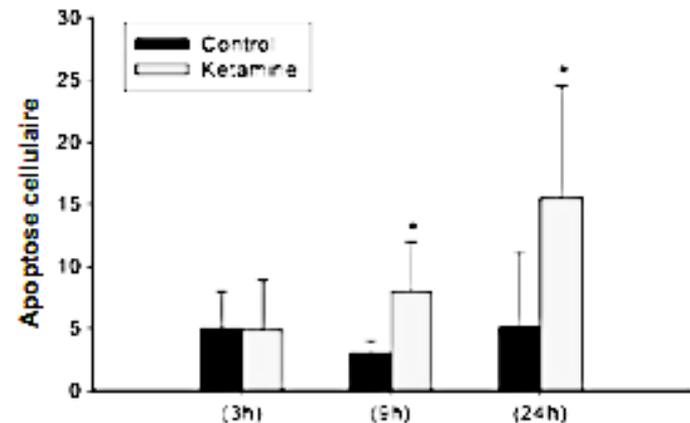
- Altération de croissance dendritique dose et durée dépendante

Vutskits, *Toxicology* 2007

IN VIVO



- Macaque P5
- Anesthésies de durées variables
- Apoptose neuronale uniquement pour des durées d'anesthésie de plus de 3 heures.



Zou, *J Devl Neurosci*, 2009

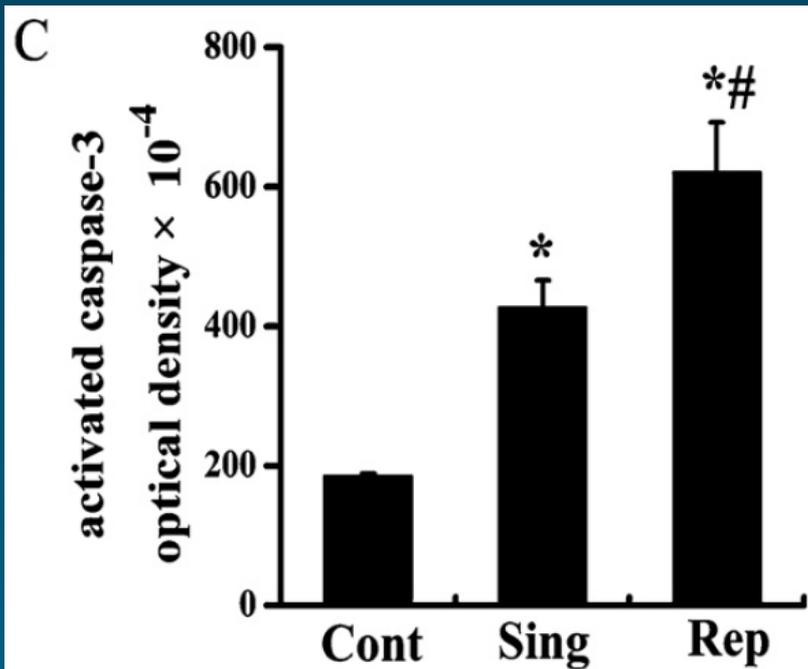


Quelle dose... Quelle durée ?

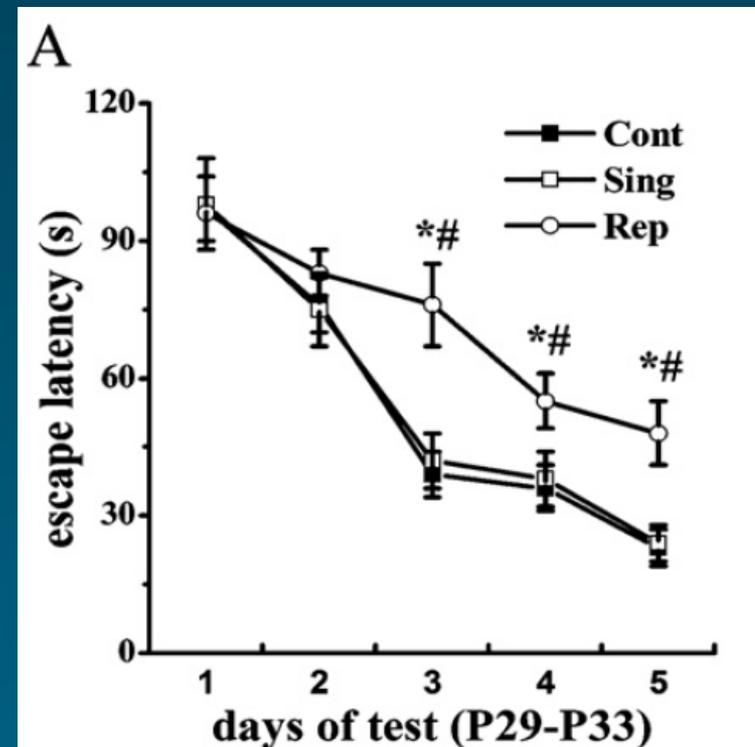
PROPOFOL

- DOSES UNIQUE vs DOSES REPETEES
- Rat P7 :
 - 75mg/kg 1 fois par jour pendant 7 jours
 - 75 mg/kg 1 fois à J7

NEUROAPOPTOSE



MÉMOIRE DE TRAVAIL





Effet synergique des hypnotiques

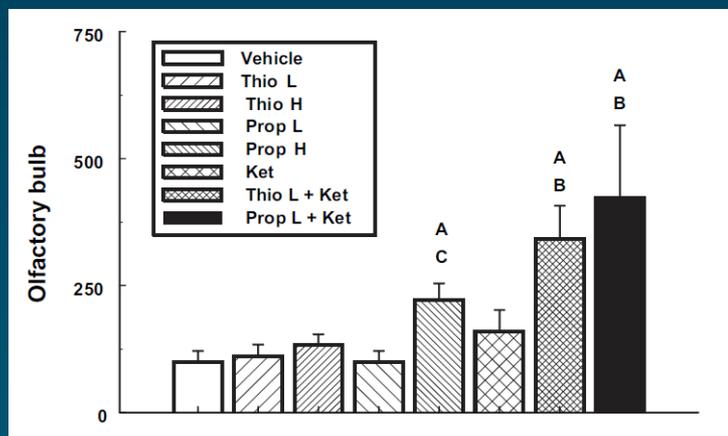
• HYPNOTIQUE SEUL vs COMBINAISON D'HYPNOTIQUES

- Souris P10

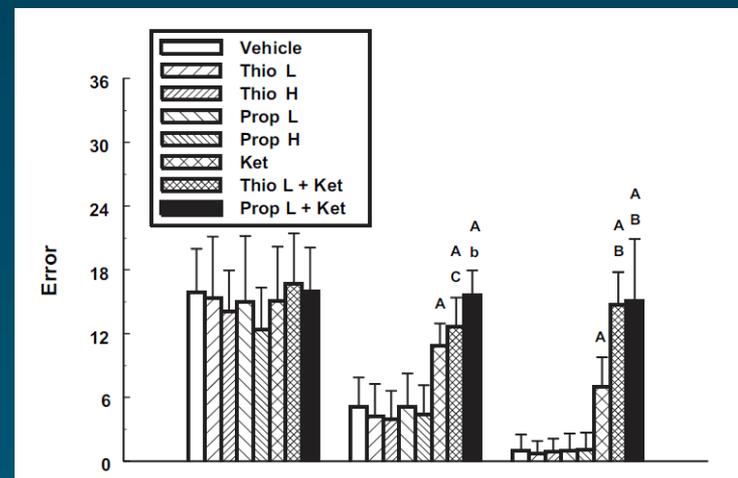
Fredriksson, Anesthesiology 2007

Evaluation à 6 semaines de la mémoire spatiale de travail (Labyrinthe en Y)

NEUROAPOPTOSE



MÉMOIRE DE TRAVAIL / SPATIAL



• MAIS AUSSI :

- Kétamine + Midazolam

Young, Brit Journ Pharmacol 2005

- Isoflurane + Midazolam

- Isoflurane + Midazolam + N2O

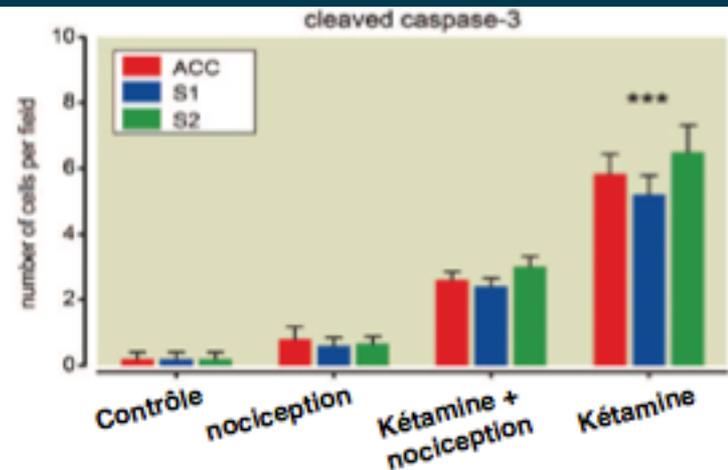
Jevtovic-todorovic, J Neurosci 2003

Éléments rassurants

- Une **stimulation nociceptive** diminue la neuroapoptose induite par la **kétamine**.

Rat P7
Stimulation nociceptive unique
Kétamine haute doses pendant 6h

Liu, Anesthesiology 201



- **Kétamine** diminue la neuroapoptose induite par une **stimulation nociceptive**

Rat P1
Stimulations nociceptives répétées
Kétamine faible dose pendant 6h

Anand, Pediatr Res 2007

Rovnaghi C, Behavioral and Brain Functions 2008,

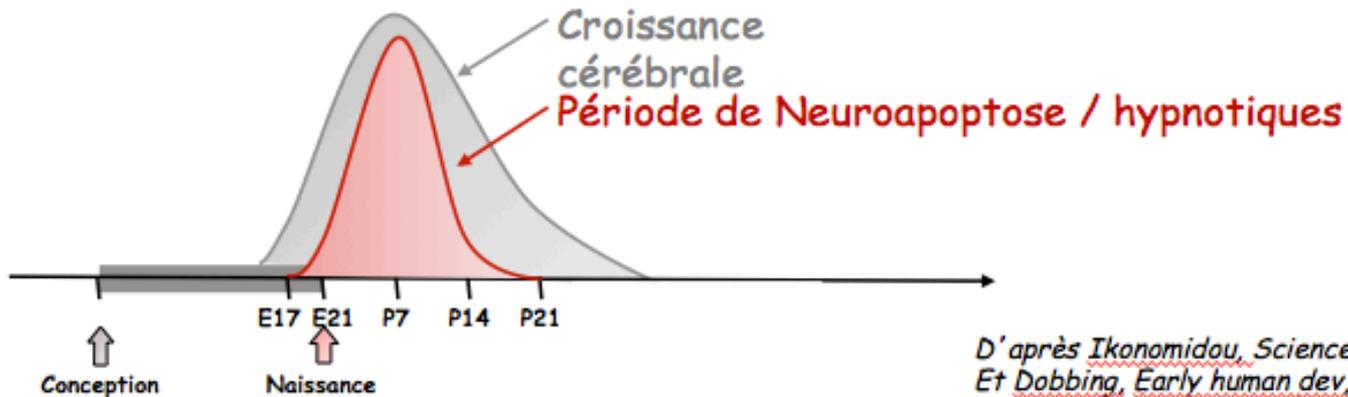
Hypnotiques et cerveau en formation

- **Chez le jeune animal :**
 - Tous les hypnotiques sont responsables d'une neuroapoptose diffuse.
 - Dans toutes les espèces animales testées
 - L'intensité de cette apoptose dépendant :
 - de la dose administrée
 - de la durée d'administration
 - de la période développementale
- Neuroapoptose associée à l'âge adulte
 - troubles mnésiques
 - troubles des apprentissages
 - troubles du comportement

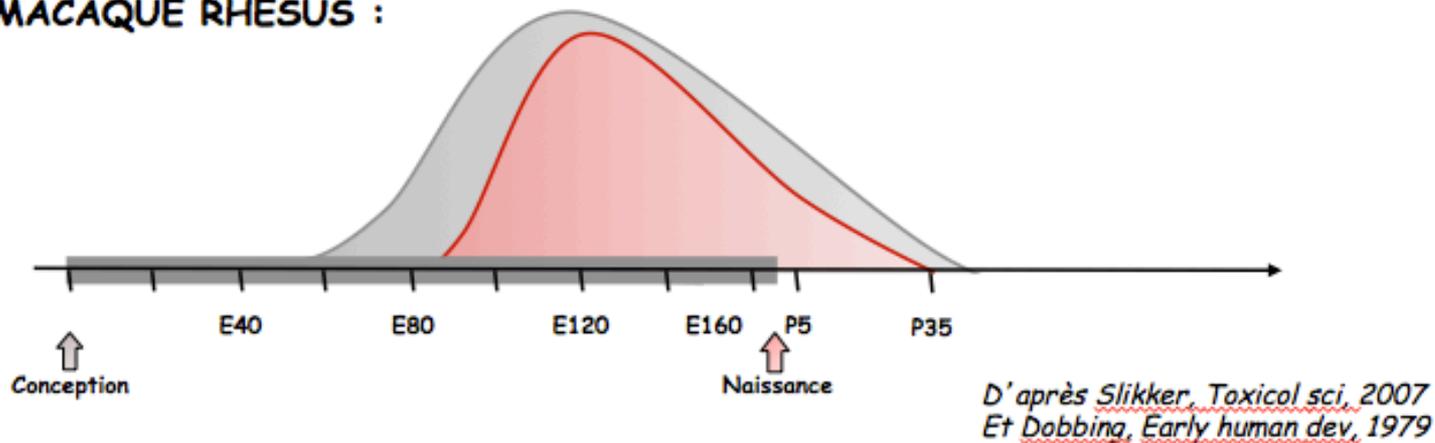
Lien de causalité ?

Fenêtre de vulnérabilité

• RAT :



• MACAQUE RHESUS :

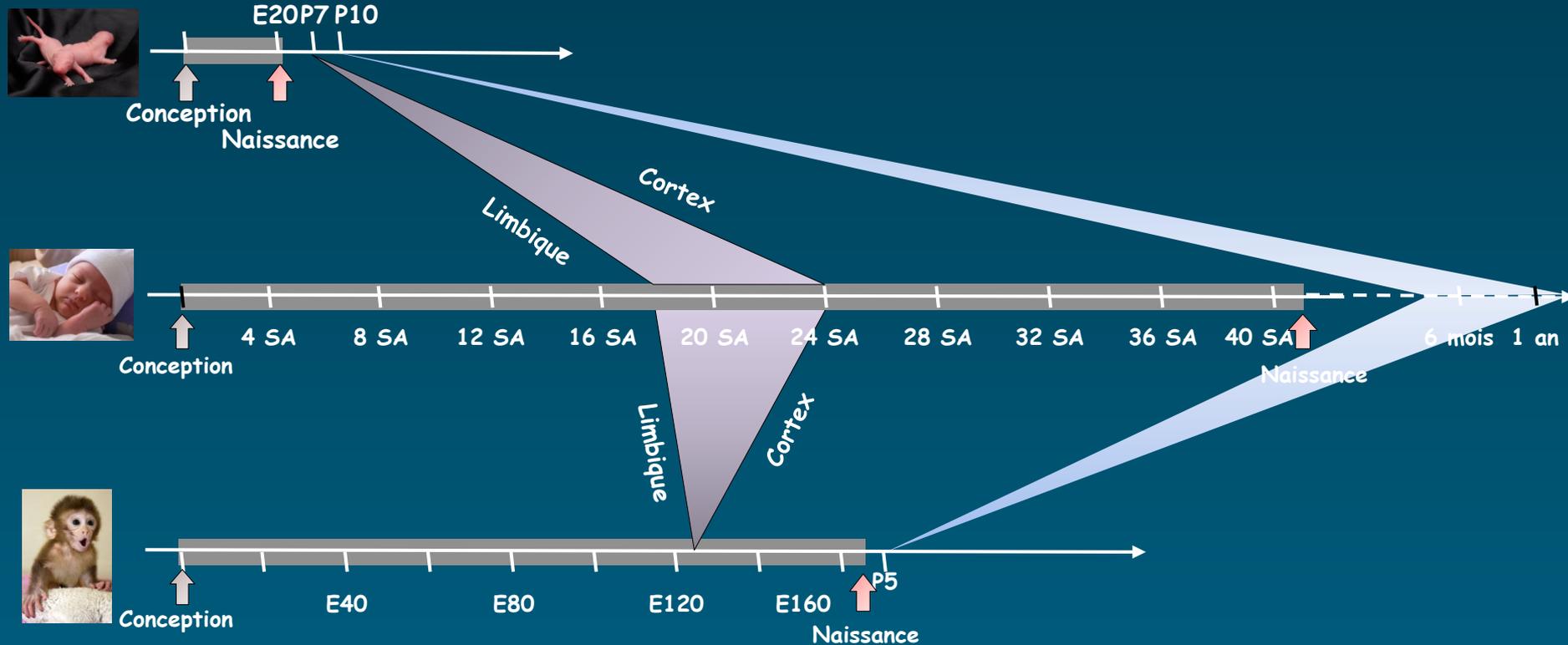


Difficulté d'extrapolation



Difficulté d'extrapolation

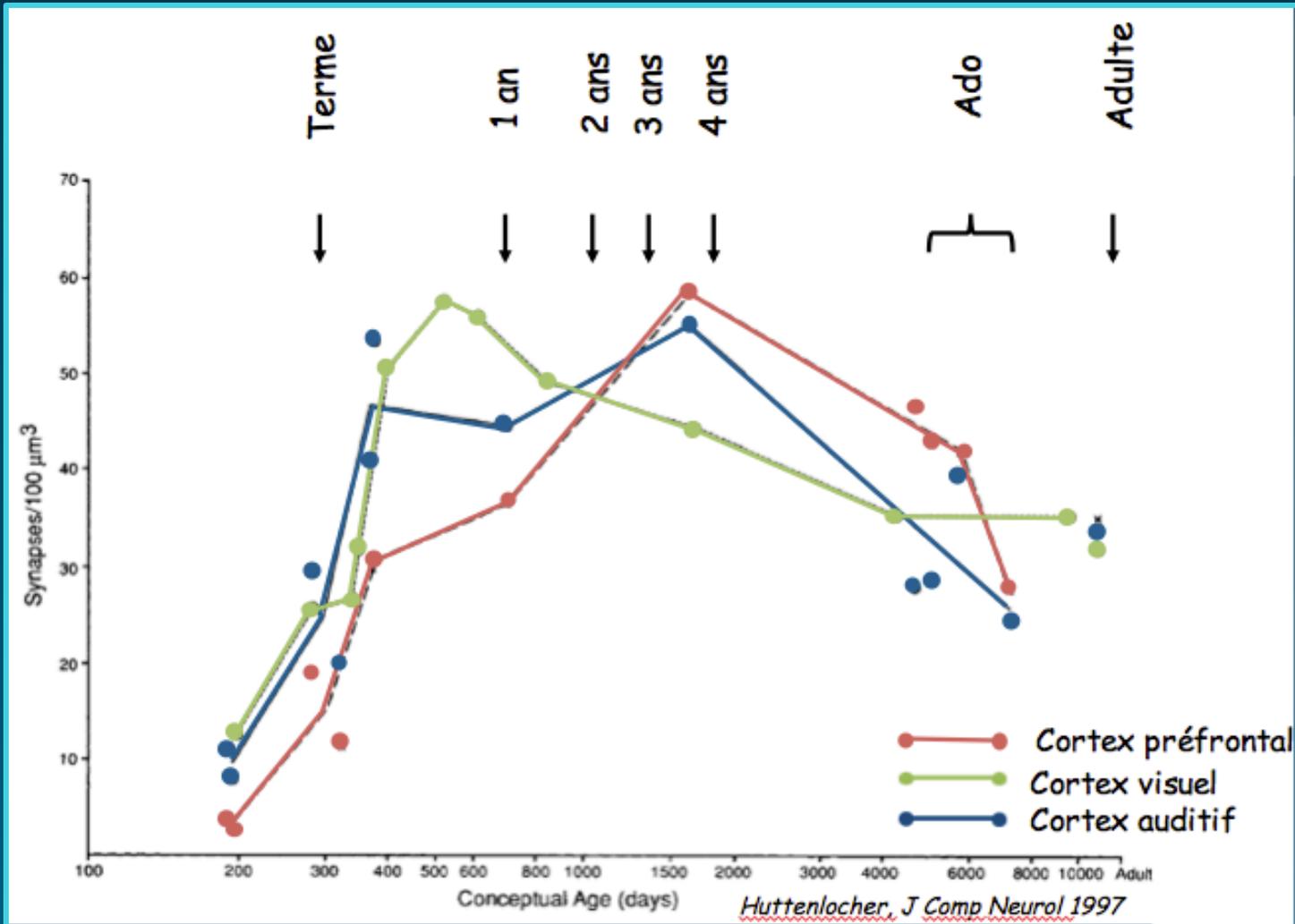
- Modèles bioinformatiques de comparaison du développement cérébral.



*Clancy, Neurotoxicology 2007
Anand, Anesthesiology 2007
Brambrink, Anesthesiology 2010*



Synaptogénèse chez l'homme



Éléments rassurants ...

Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood

Sun LS et al, JAMA 2016 Jun 7; 315 (21)

Among healthy children with a single anesthesia exposure before age 36 months, compared with healthy siblings with no anesthesia exposure, there were no statistically significant differences in IQ scores in later childhood

Early Exposure to Anesthesia and Learning Disabilities in a Population-based Birth Cohort

Robert T. Wilder, M.D., Ph.D.,* Randall P. Flick, M.D., M.P.H.,† Juraj Sprung, M.D., Ph.D.,‡ Slavica K. Katusic, M.D.,§ William J. Barbaresi, M.D.,|| Christopher Mickelson, M.D.,# Stephen J. Gleich, M.D.,** Darrell R. Schroeder, M.S.,†† Amy L. Weaver, M.S.,†† David O. Warner, M.D.‡

Anesthesiology, 2009

- Etude restrospective
- AG avant 4 ans
- Troubles de l'apprentissage (lecture, écriture, mathématiques) avant l'âge de 19 ans.
- Ajustement sur le poids de naissance, terme, sexe.
- n= 593 AG vs 4764 contrôles

	Adjusted*		
	Hazard Ratio	95% CI	P Value
Number of exposures			< 0.001
0, n = 4,764	Reference		
1, n = 449	1.00	0.79–1.27	
2, n = 100	1.59	1.06–2.37	
3 or more, n = 44	2.60	1.60–4.24	
Total duration of anesthesia exposure			
Continuous (per 30 min)	1.02	1.00–1.03	0.016
Categorical (30-min intervals)			0.027
No anesthesia, n = 4,764	Reference		
≤ 30 min, n = 95	0.94	0.56–1.60	
31–60 min, n = 135	0.74	0.46–1.20	
61–90 min, n = 135	1.40	0.97–2.02	
91–120 min, n = 87	1.36	0.89–2.10	
≥ 120 min, n = 141	1.56	1.11–2.19	
Any exposure			0.067
No, n = 4,764	Reference		
Yes, n = 593	1.20	0.99–1.46	

Éléments rassurants ...

Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial

Davidson A, Lancet 2016

- Prospective, randomisée
- Multicentrique internatl
- 26 à 60 SAC
- Hernie inguinale
- AG vs Rachi
- tests neuro-
développementaux et
cognitifs à 2 et 5 ans.

RESULTATS INTERMEDIAIRES

ALR : n= 238

SEVOFLURANE : n= 294

Pas d'évidence d'une différence entre

- anesthésie d'une heure avec du sévoflurane
- anesthésie sous ALR

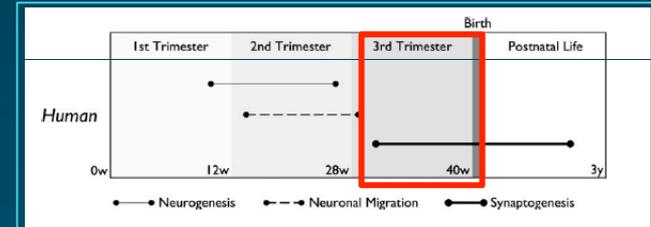
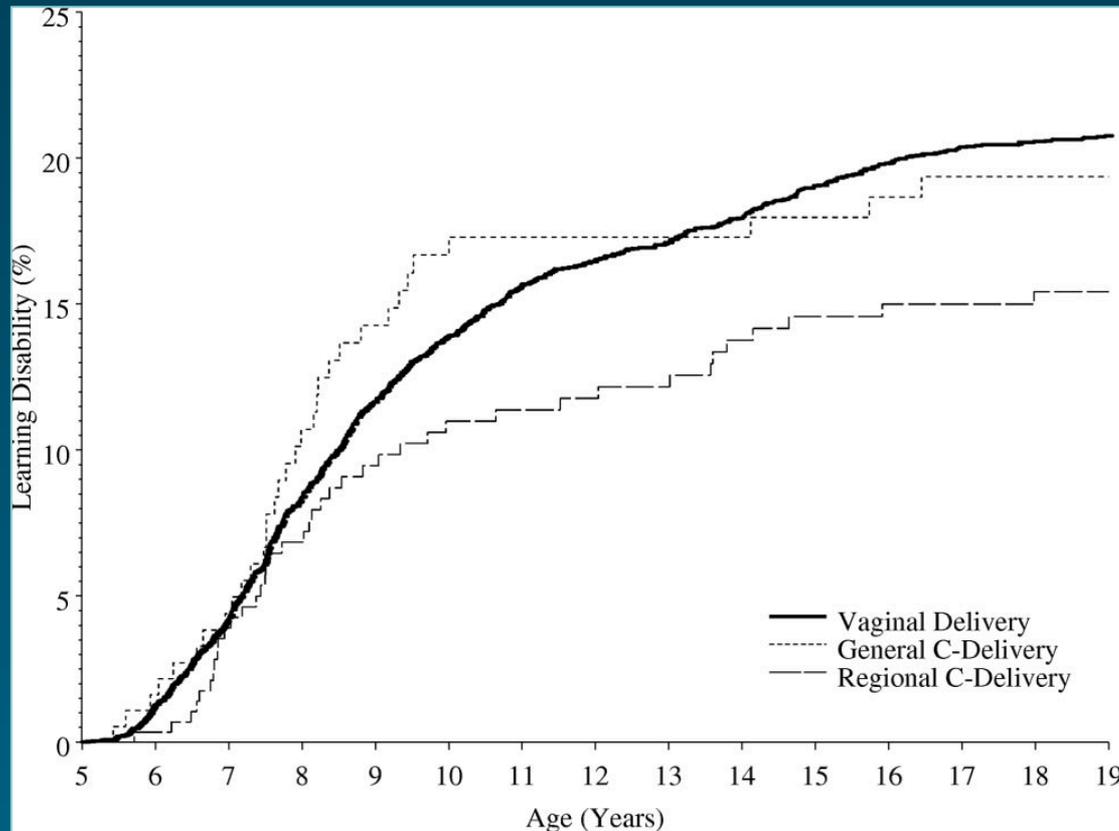
en terme de neurodéveloppement à l'âge de 2 ans

Anesthésie générale pour césarienne

Anesthesiology 2009; 111:302-10

Copyright © 2009, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Anesthesia for Cesarean Delivery and Learning Disabilities in a Population-based Birth Cohort



Anesthésie générale pour césarienne

Risk of Autism Associated With General Anesthesia During Cesarean Delivery: A Population-Based Birth-Cohort Analysis

Cohort mode of delivery	Adjusted*	
	HRs 95 % CI	<i>p</i>
Overall		
Vaginal deliveries (Ref.)	1.00	
C-section deliveries with RA	1.07 (0.96–1.19)	0.213
C-section deliveries with GA	1.52 (1.18–1.94)	0.001
Boys		
Vaginal deliveries (Ref.)	1.00	
C-section deliveries with RA	1.08 (0.96–1.21)	0.188
C-section deliveries with GA	1.44 (1.10–1.90)	0.008
Girls		
Vaginal deliveries (Ref.)	1.00	
C-section deliveries with RA	1.01 (0.75–1.36)	0.956
C-section deliveries with GA	1.96 (1.07–3.60)	0.030

Anesthésie maternelle pour chirurgie fœtale

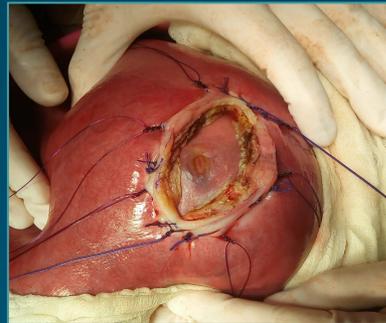
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 17, 2011

VOL. 364 NO. 11

A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele



Adzick NS, MOMS trial

- Tocolyse par concentrations élevées halogénés + IC
- Concentrations élevées hypnotiques
- Stress et douleur fœtales ?
- Hémodynamique maternelle ?

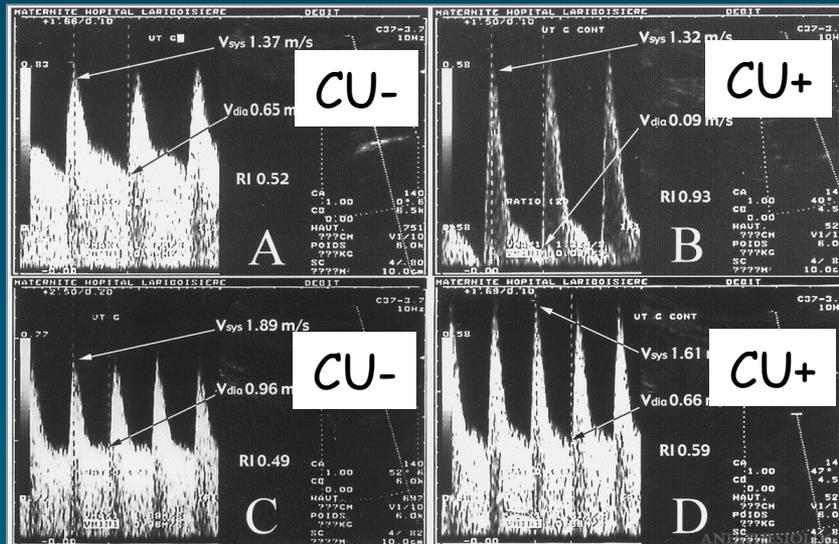
Stabilité hémodynamique maternelle

Flux sanguin utérin :

- 10-15% DC à terme
- 700 ml/min
- 80% DU perfuse le placenta
- Pas d'autorégulation
- Si baisse DUP \geq 50% : hypoxie fœtale puis acidose

Corke B, Anaesthesia 1982
Skillman C, Am J Physiol 1985

EPHEDRINE -



◆ **CU :**
→ V diast pendant CU : 15% Vdiast base

◆ Ephedrine

→ Augm PAM 17%

→ Vdiast pendant CU : 74% Vdiast base

Ducros et al, Anesthesiology 2002

EPHEDRINE +

Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery

➤ *Olutoyin A, AJOG 2017*

- Privilégier anesthésie loco-régionale pour la chirurgie obstétricale
- En cas de chirurgie non urgente au cours de la grossesse
 - Balance bénéfique/risque pour durées > 3H00
- En cas de chirurgie urgente sous AG
 - Réduire T (induction-incision)
- En cas de chirurgie fœtale
 - Balance bénéfique/risque pour durées > 3H00
 - Tocolyse complémentaire pour limiter concentration halogénés
 - Si sédation : morphiniques, Dexmetomedine ?

Conclusion

- Etudes animales suggèrent un effet des agents d'anesthésie sur le cerveau en voie de formation .
- Fœtus humain : données rares, extrapolation difficile mais vulnérabilité particulière potentielle au 2^{ème} trimestre de la grossesse .
- L'hypotension maternelle prolongée est associée à une acidose fœtale et le BD est corrélé à l'évolution neurologique néonatale :
la clé de la réanimation du fœtus reste la réanimation de la mère
- Etudes cliniques neuro comportementales humaines nécessaires ++

