

SESSION IADE	<i>Aivoc et Propofol en neurochirurgie réglée</i>
Anne Marie DEBAILLEUL Hôpital Salengro(Lille)	

Le propofol ou 2,6 diisopropylphénol est un agent hypnotique intraveineux, commercialisé depuis 1986, caractérisé par une induction et un réveil rapides, associés à une faible incidence de nausées et de vomissements post-opératoires. Il réduit le débit sanguin cérébral, la pression intracrânienne et le métabolisme cérébral. Cette réduction de la pression intracrânienne est plus importante chez les patients ayant une pression intracrânienne initialement élevée. Ces effets positifs sur le cerveau font de cet hypnotique un agent très intéressant et très utilisé en neurochirurgie traditionnelle, mais aussi en neurochirurgie fonctionnelle ainsi qu'en neuroradiologie interventionnelle.

Pharmacocinétique – Métabolisme

La décroissance des concentrations plasmatiques de propofol après administration d'une dose en bolus ou après la fin d'une perfusion continue, est décrite au mieux par un modèle ouvert à trois compartiments. L'âge et le poids sont les principaux facteurs qui vont modifier la pharmacocinétique du produit [1]. A un moindre degré, le sexe intervient également au niveau de la distribution du propofol et non pas au niveau de son métabolisme [2]. La grande lipophilie du produit permet un passage rapide de la barrière hémoméningée, avec un délai d'obtention du pic d'action de 1,7 minutes dans l'étude pharmacodynamique de Schnider [3]. La cinétique cérébrale du propofol dépend directement du débit sanguin cérébral : après un bolus IV, les plus hauts pics cérébraux sont atteints lorsqu'il existe un flux sanguin cérébral maximal [4]. Il persiste de nombreuses inconnues sur la répartition du propofol dans le système nerveux central. Il a été montré lors d'une administration en AIVOC, avec des cibles plasmatiques constantes, une décroissance progressive des concentrations du produit dans le LCR, après la mise en place d'un drainage ventriculaire externe. Ceci prouve une variabilité dans la composition chimique du LCR et une répartition très inégale du propofol selon les différentes régions cérébrales [5]. Le métabolisme du produit est essentiellement hépatique : glucuronidation du produit parent et sulfo et glucuroconjugaison d'un métabolite hydroxylé au niveau du cytochrome P450, ce qui produit trois autres conjugués. Le ratio entre hydroxylation et glucuronidation dépend d'une variabilité inter-individuelle et ne dépend pas

de la dose administrée [6]. Le 2,6 diisopropyl – 1 – 4 quinol dosé dans le sang veineux pulmonaire prouve qu'il existe un certain métabolisme au niveau du poumon [7].

L'hypoxie ainsi que tout phénomène inflammatoire prolongent la demi vie du produit [8]. Chez les patients atteints de cirrhose modérée, à l'état d'équilibre, le volume de distribution est significativement plus élevé ; cependant, cette différence ne modifie pas la demi vie terminale d'élimination du produit [9].

Tous les métabolites du propofol sont inactifs et sont éliminés au niveau des urines. Une insuffisance rénale n'affecte pas la production des conjugués, mais ils s'accumulent dans le sang en cas de défaillance rénale sévère. Le temps de réveil reste inchangé ce qui prouve l'absence d'effet clinique de ces métabolites [10].

Propriétés pharmacodynamiques

La perte de connaissance qui est la propriété principale du propofol, est rapide et corrélée directement à la vitesse d'injection, 30" en moyenne pour un bolus de 2,5 mg/kg injecté en 20". La susceptibilité inter-individuelle de l'induction anesthésique est importante puisque la CE₅₀ disparition de la réponse aux stimuli verbaux ou tactiles varie entre 2,7 et 3,4 µg/ml. La récupération des fonctions cognitives et psychomotrices est rapide, qu'il s'agisse d'une administration en bolus ou d'une perfusion continue de longue durée : la CE₅₀ réveil après chirurgie varie entre 0,8 et 1,5 µg/ml. Le retour à des performances psychomotrices antérieures correspond à des concentrations moyennes de 0,38 à 0,43 µg/ml [11].

Ceci permet chaque fois que possible, un réveil et une extubation rapide permettant une évaluation neurologique précoce, ce qui est particulièrement intéressant en neurochirurgie. Il a été montré que pour un réveil au bloc opératoire par rapport à une extubation en unités de soins intensifs, la consommation d'oxygène et les concentrations sanguines d'adrénaline sont moindres [12].

A l'effet hypnotique s'associe un effet amnésiant. L'identification des structures neuro-anatomiques impliquées dans l'acquisition des processus de mémorisation a été réalisée grâce au PET Scan. Il s'agirait plutôt de structures corticales distributives du cortex préfrontal (aire de Brodmann 46) plus que de zones temporales médianes [13]. Le propofol possède des propriétés favorables au métabolisme cérébral, propriétés qui sont connues depuis longtemps et qui font de cet agent un hypnotique de choix pour la neuro-anesthésie et la neuro-sédation en réanimation [14] : diminution du débit sanguin cérébral par vasoconstriction artérielle, diminution de la consommation d'oxygène avec maintien du couplage débit métabolique, maintien de l'auto-régulation du DSC et de la réactivité au CO₂ [15].

Dans une étude publiée en février 2003 comparant trois groupes de patients anesthésiés avec du propofol, de l'isoflurane ou du sévoflurane, il a été montré que la PIC mesurée en sous dural est plus basse en cas de propofol et que la détente cérébrale et la PPC sont meilleures dans ce groupe [16]. Cependant, en cas de traumatisme crânien sévère, de fortes doses de

propofol injectées trop rapidement peuvent détériorer l'auto-régulation du DSC et rendre ces patients vulnérables aux agressions hémodynamiques secondaires (ACSOS) [17].

Plusieurs études ont montré des épisodes de désaturation veineuse jugulaire en oxygène (SjO_2 50%) chez des patients anesthésiés au propofol et modérément hyper-ventilés ($Pa\text{ Co}_2$ 30 mmHg). Cette constatation fait reconsidérer l'idée de l'hypocapnie en neuro-anesthésie. L'addition de N_2O ne peut prévenir les désaturations veineuses jugulaires en oxygène des patients hyper-ventilés. Par contre, aucune saturation basse n'a été observée chez les patients en normocapnie [18]. Chez l'animal opéré de tumeur cérébrale, les débits sanguins cérébraux régionaux sont majorés en péri tumoral et sous isoflurane plutôt que sous propofol, mais cette augmentation reste sensible à une $\downarrow Pa\text{ Co}_2$ [19]. Comme tous les anesthésiques généraux, le propofol réalise un effet biphasique sur l'EEG qui est initialement une augmentation de l'amplitude des ondes dans toutes les bandes de fréquence suivie d'une dépression de l'activité avec obtention de burst suppression puis d'un tracé iso-électrique lors de concentrations élevées [20].

Pour une protection cérébrale maximale, un tracé iso-électrique est préférable à 50% de burst suppression [21]. Ceci est utilisé en chirurgie anévrysmale lorsqu'un clamage temporaire est requis [22]. Le bispectral index qui est un dérivé direct de l'EEG et les potentiels évoqués auditifs sont des outils très intéressants et très utilisés pour surveiller la perte de conscience et la profondeur de l'effet hypnotique du propofol [23]. Au stade de burst suppression, une quantification de l'EEG est au mieux réalisée par l'électroencéphalogramme entropie [24].

La plupart des agents anesthésiques et analgésiques ont une activité pro et anti-convulsivante [25]. Le propofol a ainsi pu être utilisé avec succès dans le traitement d'épilepsies réfractaires [26].

En induisant le sommeil, de faibles doses de propofol augmentent le nombre de pointes ondes chez les patients atteints d'épilepsie temporale et ceci sans manifestation clinique [27].

Le propofol induit un certain degré de relaxation musculaire [28]. En électromyographie et en méchanographie, on peut observer qu'il n'y a aucun effet sur la transmission neuromusculaire ou sur la contractilité musculaire, mais une action directe sur la partie centrale de motoneurone spinal avec une dépression des ondes spinales F parallèlement aux concentrations de propofol administrées en AIVOC [29]. Ce relâchement musculaire facilite la ventilation manuelle au masque facial et l'intubation sans curare. Un enregistrement électrophysiologique est souvent requis dans les procédures chirurgicales spinales ou crâniennes. Le propofol affecte peu l'enregistrement des potentiels évoqués somesthésiques [30]. Par contre, l'amplitude des potentiels évoqués moteurs décroît en fonction des concentrations croissantes du produit : en dessous de 3 $\mu\text{g/ml}$ qui est la Cp_{50} absence de

réponse à la commande verbale, le PEM au train de quatre est obtenu avec un maximum d'amplitude avec une stimulation de 100 Hz.

Au delà de 3 µg/ml, la réponse maximum au train de quatre nécessite une stimulation de 200 Hz. Cela s'explique vraisemblablement par une action spécifique du propofol sur les inter-neurones corticaux [31]. Les craniotomies surtout infratentorielles se compliquent souvent de nausées et de vomissements post-opératoires [32]. Le propofol présente l'avantage d'un effet anti-émétique qui a été confirmé par deux méta-analyses [33]. L'absence de protoxyde d'azote diminue également les NVP [32]. Le bénéfice du propofol serait moins net sur les nausées que sur les vomissements. La concentration médiane de propofol efficace est de 0,34 µg/ml [35]. Cette concentration est très inférieure à celle nécessaire à l'obtention de l'ouverture des yeux. Cette relation concentration – effet explique que l'efficacité du propofol s'observe essentiellement pendant les premières heures et s'estompe avec le temps. Cet effet anti-émétique du propofol s'exerce par dépression de l'area postrema en sérotonine et aussi par inhibition directe des récepteurs GABA (A) [36]. Dans les pain climics, le propofol a été proposé et utilisé avec succès à des doses subanesthésiques dans le traitement de migraines réfractaires à tout autre traitement [37].

Mécanismes d'action

Deux études de PET scan publiées en 1999 et 2001 ont montré que le propofol, à des concentrations sanguines correspondant à une sédation légère (