



HAL
open science

Conscience et anesthésie

Salah Boussen, Pierre-Yves Cordier

► **To cite this version:**

Salah Boussen, Pierre-Yves Cordier. Conscience et anesthésie. *Anesthésie & Réanimation*, 2020, 6 (3), pp.327-336. 10.1016/j.anrea.2020.04.004 . hal-03226855

HAL Id: hal-03226855

<https://amu.hal.science/hal-03226855>

Submitted on 15 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Conscience et Anesthésie

Salah Boussen, Pierre-Yves Cordier

Points Essentiels

L'Anesthésie générale (AG) reste mystérieuse par bien des aspects et la recherche actuelle est très active pour élucider ses mécanismes.

Selon la force de l'inhibition procurée par les agents anesthésiques, les réseaux de neurones fragmentent leur activité et se désynchronisent des uns des autres en observant des silences à intervalles chaotiques, puis progressivement ces périodes de silence durent plus jusqu'à extinction complète de l'activité électrique. Le résultat de ce comportement, c'est la perte de communication entre les aires cérébrales éloignées mais autorisant cependant une activité locale surtout dans les aires primaires et associatives de bas niveau. A ce stade, les aires primaires communiquent encore avec les aires frontales mais la rétro action a très nettement diminuée voir disparue. Le patient est alors non répondant mais il n'est pas impossible qu'une activité cérébrale de type onirique subsiste encore. L'action des agents anesthésiques pénalisent lourdement la propagation longue distance de l'information isolant les aires corticales les unes des autres. Le thalamus recevant moins d'influx et probablement aussi partiellement inhibé va accélérer le processus de déconnection corticale en freinant d'avantage la communication entre les aires distantes. En retour, soumises à la baisse de l'influx nerveux, à l'augmentation du tonus inhibiteur, les aires corticales vont progressivement s'éteindre conduisant à une AG profonde.

INTRODUCTION

Le sommeil et l'AG produisent un changement profond mais réversible des fonctions cérébrales, éteignant à la fois nos réactions au monde extérieur et notre état de conscience interne. Les transitions entre l'état d'éveil et l'état d'inconscience peuvent se produire en quelques secondes seulement, ce qui suggère que le cerveau peut passer d'un état à l'autre sans modification de sa structure anatomique. Comment ce phénomène se produit est une question non résolue en neurosciences : quels sont les changements qui interviennent dans le cerveau quand une personne perd conscience, et quel mécanisme produit cette transition vers l'inconscience ?

L'état d'inconscience le plus familier est le sommeil, qui se produit naturellement et a des effets réparateurs sur les fonctions cognitives et physiologiques. Cependant, il y a aussi beaucoup d'autres façons de perturber la conscience, comme l'AG, les crises de type absence ou convulsive et le coma. Chacun de ces états, marqués par la diminution de l'excitation s'accompagne non seulement par une diminution de la conscience, mais aussi par un ensemble d'effets physiologiques et neurologiques qui sous-tendent le changement de comportement. Bien que certains phénomènes neurophysiologiques sont en commun avec le sommeil physiologique, l'anesthésie et le coma, sont des états hétérogènes ; même un léger changement de posologie d'une drogue peut produire un état cérébral qualitativement différent. De plus, chacun des agents anesthésiques a ses effets propres mais dont le résultat macroscopique est le même. Un défi majeur pour la neuroscience des états inconscients a été d'identifier lequel de ces nombreux changements neurophysiologiques est lié au niveau d'éveil

ou de conscience d'un animal. La plupart des études ont comparé l'état d'éveil à un état profondément anesthésié, brouillant les nombreuses gradations différentes qui peuvent se produire entre la sédation, la perte de conscience et l'inactivation profonde. Cette approche ne permet pas d'identifier les dynamiques distinctes qui produisent l'inconscience par rapport à un état d'AG profond où l'inhibition est telle que l'ensemble du cerveau est mis au repos.

Depuis quelques années, la recherche sur les mécanismes de l'AG est très active et portée par le développement spectaculaire des neurosciences. On assiste à une moisson de résultats donnant à de nombreuses publications. Cependant, il est aujourd'hui très difficile de donner une cohérence à l'ensemble de ces résultats car nous n'avons aucun cadre théorique général pour se faire une idée précise de l'action des anesthésiques sur les structures cérébrales. Pis, nous n'avons toujours pas défini la conscience de manière précise, nous n'en connaissons ni les mécanismes ni la traduction physiologique. Il n'existe pas de théorie de la conscience, mais des théories encore mal définies et non consensuelles. Alors dans ce cas, comment expliquer ou même décrire l'action des anesthésiques sur la conscience lorsque l'on ne sait pas ce qu'est la conscience ?

Nous aborderons ici les résultats les plus importants de l'action des anesthésiques sur les réseaux neuronaux. Cependant, nous rappellerons d'abord l'action moléculaire des anesthésiques avant de voir leur action sur les structures cérébrales et aussi sur la communication entre les différentes aires cérébrales pour essayer de trouver une cohérence entre les différents résultats.

DISCUSSION

Quelques mots sur l'action moléculaire des anesthésiques

L'action moléculaire des anesthésiques est peut être le phénomène le mieux connu de l'anesthésie mais l'est-il vraiment ? En effet, trois théories se sont affrontées au cours du siècle dernier pour décrire la mécanistique des agents anesthésiques au niveau moléculaire(1). Il semble aujourd'hui assez clair que ses agents inhibent spécifiquement des protéines en se liant à des cibles spécifiques(2). Il apparaît même que ces interactions anesthésiques-ligands doivent relever des mêmes phénomènes car ces agents semblent inactiver les mêmes protéines. Cela avait d'abord été montré en 1984, où des agents divers inhibaient tous l'activité de la Luciférase, la protéine responsable de la fluorescence des lucioles(3). Il faut se représenter donc l'agent anesthésique comme une clé qui vient s'emboîter dans une serrure pour lui faire changer de conformation. Il semble que ces agents se lient à leurs ligands en utilisant la force de Van der Waals qui est une liaison chimique très faible nécessitant des molécules polaires(4). Une fois que l'agent se trouve dans sa cage protéique, il n'est pas exclu que d'autres forces comme l'interaction pi avec le nuage électronique des cycles aromatiques des acides aminés interviennent(5).

En liant les récepteurs cellulaires, les agents anesthésiques altèrent l'activité neuronale. Les mécanismes moléculaires spécifiques sont très variables d'un anesthésique à l'autre, les différentes classes de médicaments affectant différents récepteurs à des degrés divers. Cependant, les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau, constituent une cible importante. De nombreux anesthésiques potentialisent les effets du récepteur GABA-A (2) suggérant que l'amélioration

de la transmission synaptique GABAergique est un mécanisme puissant pour provoquer l'inconscience.

Cependant, des exceptions majeures telles que le protoxyde d'azote, la kétamine et le xénon ont peu d'effet sur la transmission de GABAergique et agissent plutôt par d'autres voies moléculaires notamment comme agoniste de la glycine sur les récepteurs NMDA. De plus, la plupart des médicaments et les agents inhalés en particulier sont non sélectifs et se lient à différents types de récepteurs à des concentrations cliniquement pertinentes(6). Par comparaison, le propofol est un médicament relativement sélectif au niveau moléculaire, agissant principalement comme agoniste du GABA-A. Le propofol se lie aux récepteurs GABA-A, ce qui entraîne une inhibition accrue(7, 8). À faibles doses, le propofol ne potentialise que les courants GABA-A, mais à doses élevées, il peut aussi activer directement ces courants(8). Cette augmentation du tonus GABA-A est l'un des principaux mécanismes par lesquels le propofol induit la perte de conscience, et les souris présentant une mutation ponctuelle dans le récepteur GABA-A sont très résistantes au propofol(9). Cependant, le propofol affecte également plusieurs autres récepteurs dans une moindre mesure, y compris les récepteurs de la glycine(10), les récepteurs AMPA (11). Les récepteurs GABA-A sont situés dans l'ensemble du système nerveux central, ce qui offre de multiples mécanismes de circuit potentiels par lesquels le propofol pourrait exercer ses effets hypnotiques. D'ailleurs d'autres anesthésiques ciblent ces récepteurs comme l'étomidate(12) ou le thiopental et dans une moindre mesure les halogénés (1)ou la kétamine(13) ce qui explique qu'elle a des vertus anti convulsivantes. Finalement seul le Xénon et le protoxyde d'azote ne sont pas des agonistes GABA-A et agissent sur les récepteurs NMDA autre cible majeur des anesthésiques (14).

A vrai dire, il n'y a pas aujourd'hui d'explications claires comment l'action sur ces récepteurs crée l'état d'inconscience et il reste un fossé à franchir pour parvenir à expliquer les observations nombreuses qui ont été effectuées autour de l'AG. Et pour compliquer la situation, deux études récentes ont montré que les agents anesthésiques avaient quelques choses à avoir avec le spin : en effet, la puissance anesthésique du Xénon dépend du spin des noyaux de Xénon(15), mais aussi divers agents anesthésiques comme le Xénon, le chloroforme, le SF6 changeait l'état de spin électronique des drosophiles(16). Ces résultats nous replongent dans une nuée de mystère rendant encore plus passionnante, le mystère de l'AG et donnant lieu à des explications très imaginatives mais aussi spéculatives comme la théorie de la conscience quantique(17).

Les outils d'études

Pour essayer de comprendre l'action des anesthésiques sur le système nerveux central, il existe finalement assez peu d'outils le permettant. L'étude clinique est très limitée à la présence ou non d'une réponse à l'ordre simple. La technique du bras garroté reste une technique clinique de référence.

En gros, il existe deux types d'outils pour ces études :

- L'électrophysiologie au sens large incluant l'EEG simples ou intracrânien, les potentiels évoqués et la MEG. Dans les deux premières modalités, c'est des analyses sophistiquées qui permettent de tirer des résultats dont l'interprétation est un peu gênée par la complexité du traitement du signal effectué. Ce type de modalité à

l'avantage de la résolution temporelle et permet une étude la connectivité fonctionnelle

- L'imagerie est surtout de l'IRM fonctionnelle ou parfois le TEP métabolique. Elle permet une visualisation de l'ensemble des structures y compris profonde mais sans la résolution temporelle de l'EEG. On peut aussi effectuer des analyses de connectivité fonctionnelle, étudier le mode par défaut ou faire de l'analyse de réponse aux stimuli.

Réponse à l'échelle des neurones

Dans un travail associant des électrodes de champ proches et des micro-électrodes unitaires Lewis et al ont montré que les décharges neuronales sous AG par propofol ne se produisent qu'à de courts intervalles d'activité entrecoupés de suppressions d'une durée de plusieurs centaines de millisecondes, interrompant périodiquement le traitement de l'information(18). Ces périodes pendant lesquelles l'activité peut se produire ne sont pas simultanées dans tout le cerveau, ce qui implique que le transfert d'information entre les réseaux corticaux distants de plus de 2 cm est altéré. Les réseaux corticaux sont donc fragmentés dans le temps et dans l'espace, ce qui perturbe les communications locales et à longue distance. Cependant, les mesures de connectivité fonctionnelle à petite échelle (<4 mm) restent similaires à l'état conscient, et les taux de décharge revient aux niveaux de base d'avant la perte de conscience alors que le patient est encore inconscient. On voit donc que si localement la dynamique est peu altérée par contre l'effet de la fragmentation de l'activité conduit à ce que les aires éloignées ne peuvent plus être activées en même temps.

En terme d'électrophysiologie, la modélisation montre que l'ajout d'un tonus GABA sur une population de neurones simulés conduit à l'apparition d'onde alpha et delta telles que l'on observe expérimentalement(19).

Réponse des aires cérébrales corticales à l'anesthésie

La réponse des aires cérébrales à l'anesthésie est bien connue en terme EEG et est à la base des moniteurs de profondeur d'anesthésie. Ce qui veut dire que ces modifications du fonctionnement cérébral se font par stade et il n'existe pas un état unique sous anesthésie général(20, 21). Au contraire, les premiers stades de l'anesthésie ressemblent à ceux du sommeil tandis que les deux derniers les plus profonds prennent la forme du coma le plus profond. Il est très clair que ces deux derniers stades, la régime de Burst suppression et le silence électrique sont très simples à comprendre et leur lien avec la conscience est évident : il s'agit d'un régime de surdosage ou l'inhibition est tellement forte qu'aucune activité électrique n'est possible et le cerveau est à l'arrêt. D'ailleurs, le métabolisme cérébral est très abaissé(22).

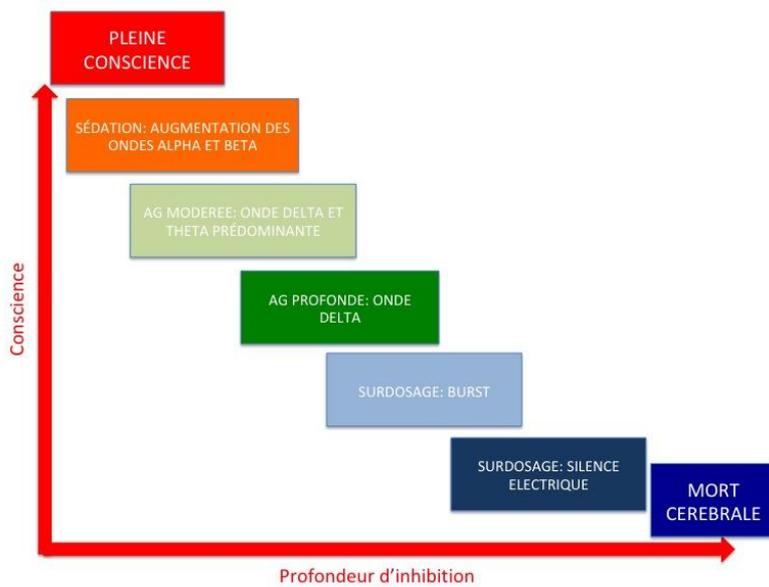


Figure 1 : aspect des modifications de l'EEG au cours l'approfondissement de l'AG

Les premiers stades l'électrogénèse est modifiée et ressemble à celle du sommeil(23) (figure 1). Le tracé est progressivement ralenti ce qui veut dire que l'on voit apparaître des ondes lentes et que les oscillations initialement dans le domaine β - γ du spectre EEG est abaissé vers les ondes α et β avec une majoration importante des ondes δ . Plus la profondeur d'anesthésie est importante plus le spectre se décale vers les ondes δ et plus les autres bandes disparaissent. L'interprétation de ses modifications est complexe d'autant que leur dynamique d'apparition n'est pas la même selon les aires cérébrales : L'apparition d'une onde alpha très intense et cohérente s'effectue surtout dans le cortex frontal tandis que le cortex occipital plonge plus vite dans les ondes delta. Ce cortex occipital se met à osciller en alpha dès que l'on les yeux fermé (effet Berger). Ce phénomène s'appelle l'antériorisation(24). Il a été montré que ces ondes alpha en frontal correspondent à un ralentissement global de l'activité mais le signal reste le même à un facteur d'échelle près. Ce qui veut dire que le lobe frontal inconscient reste le même mais plus lent comme si les oscillations du signal électrique étaient freinées(25).

Qu'en est-il des aires primaires cérébrales ? Il semble que sous AG peu profonde, ces aires sont fonctionnelles en partie : soumise à un stimulus auditif, l'aire corticale est activée mais le signal n'est pas transmis aux aires associatives ou frontale(26–28). De même, en faisant entendre des sons avec des déviants de type nouveau il a été montré que l'anesthésie semble préserver le traitement auditif initial, mais perturbe les mécanismes de codage prédictifs auditifs à court et à long terme. La désorganisation du traitement de la nouveauté auditive sous anesthésie est liée à une perte des réponses thalamiques à la nouveauté et à une perturbation des réseaux corticaux fonctionnels d'ordre supérieur dans les cortex pariétal, préfrontal et cingulaire(29). Lors d'une expérimentation concernant la parole pendant une sédation légère, l'activité associée à la perception de la parole et des sons restait robuste, mais la mémoire de reconnaissance des phrases était variable et l'activité liée au traitement des ambiguïtés sémantiques était absente. Au niveau plus profond de sédation testé, les participants étaient souvent plus difficiles à réveiller, présentaient des réponses substantiellement altérées à la parole conversationnelle et étaient incapables de coder des phrases(30).

Il existe une structure corticale qui semble jouer un rôle dans la perte de conscience sous AG. Il s'agit du précuneus, une aire centrale dans l'éveil et les processus conscients(31). Curieusement, il a été rapporté que le précuneus augmentait sa connectivité sous sédation par propofol(32) et cette connectivité fonctionnelle accrue pourrait refléter la persévérance d'un processus mental ou un rêve endogène déconnecté qui se poursuit à un niveau réduit d'activité métabolique. Ce résultat est cependant en contradiction avec une autre étude réalisée à plus haute posologie et où la perte de conscience s'accompagnait de la désactivation du précuneus (mais aussi du thalamus)(33).

En somme au niveau des structures corticales cérébrales, il n'y a pas une anesthésie mais des niveaux d'anesthésie qui vont du simple ralentissement à l'extinction complète du fonctionnement cérébral. Cependant, au niveau de l'AG modérée ou balancée, il est tout à fait possible d'avoir des aires corticales plus ou moins fonctionnelles.

Réponse des aires cérébrales sous corticales à l'anesthésie

La dynamique d'extinction des aires sous-corticales est différente de celles des aires corticales. Velly et al ont montré que lors d'une AG, le thalamus semble s'éteindre environ dix minutes après les aires corticales et la perte de conscience(34). Or le thalamus est une aire essentielle pour les processus conscients. C'est différent du sommeil physiologique où l'activité du thalamus décroît avant celle du cortex(35). Cela suggère d'ailleurs que le thalamus baisse son activité car il reçoit de moins en moins d'activité du cortex.

Le rôle central du thalamus dans les processus conscients et le sommeil font suspecter à de nombreux chercheurs qu'il peut être la cause de l'inconscience dans l'AG. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour cela. Pour certains, il existe une boucle thalamo-corticale qui se met en route lorsque l'on est inconscient(36). Cette boucle isolerait le cortex du monde environnant et serait la cause de l'onde alpha intense que l'on observe lors de l'AG sous propofol ou halogénés. Une équipe a réveillé de rats anesthésiés par isoflurane grâce à des micro-injections de nicotine spécifiquement dans le thalamus(37) et que donc que la suppression du système d'excitation cholinergique thalamique de la ligne médiane fait partie du mécanisme par lequel les anesthésiques produisent l'inconscience. Pour d'autre au contraire, l'AG semble déconnecter le thalamus du cortex ce qui entraîne de facto la perte de conscience car le thalamus connecte le cortex à l'environnement(38). A vrai dire, la différence de dynamique entre le cortex et le thalamus rapportée par Velly et al semble vraiment montrer que l'inactivation du thalamus est au mieux secondaire à celle du cortex ou nécessite des posologies plus fortes. Lorsque le thalamus est inactivé, le patient est déjà inconscient.

Rôle de l'AG sur la connectivité fonctionnelle entre aires cérébrales

Plusieurs travaux démontrent en effet que les agents anesthésiques même à des doses sub-anesthésiques perturbent le travail des aires cérébrales entre elles. Ainsi l'isoflurane à faible dose dégrade les aires associatives impliquant les tâches visuelles (sulcus pariétal et l'insula supérieure droite) sans pourtant perturber les cortex primaires visuels et moteurs ni les structures sous corticales comme le noyau géniculé latéral(39). Et comme nous l'avons déjà vu, les aires primaires auditives restent actives tandis que les tâches plus complexes d'intégration, de compréhension ou de mémorisation disparaissent partiellement sous AG(26–28).

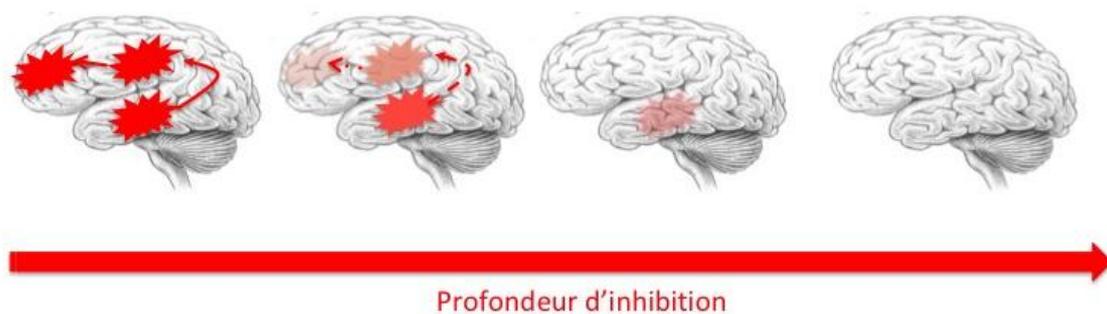


Figure 2: Plus la profondeur de l'AG est intense, et plus l'activation cérébrale reste localisée aux aires primaires. En pleine conscience, le sujet soumis à une stimulation active son aire primaire puis l'aire associative et les aires frontales. Lorsque la profondeur d'inhibition est importante, le stimuli reste localisé dans l'aire primaire.

Le résultat de cette perturbation des tâches complexes du fait de la diminution de la connectivité corticale est la dégradation de la mémorisation(40–42), processus représentatif d'une intégration d'un ensemble d'aires cérébrale ; cette dysfonction est bien sur un effet recherché de l'AG.

Une étude réalisée sous sédation par midazolam et l'où une stimulation magnétique transcranienne (SMT) était réalisé a constaté que, contrairement à l'état d'éveil, où la SMT déclenchait des réponses dans de multiples zones corticales pendant plus de 300 ms, l'activité provoquée par la SMT était locale et de plus courte durée après la perte de conscience induite par le midazolam(43). Le courant magnétique ne pouvait donc pas se propager loin sous AG et on retrouvait d'ailleurs le même phénomène que lors du sommeil paradoxal(44). Parmi les hypothèses expliquant ce défaut de propagation du signal électrique, c'est le déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition synaptique au profit de l'inhibition déterminé par une libération accrue de GABA, qui est le mécanisme le plus probable pour expliquer la réduction de la transmission cortico-corticale lors du sommeil(45). Sous AG, il est possible que l'on retrouve le même déséquilibre lorsque l'on utilise des agonistes GABA(46) mais il n'est pas exclu que l'AG emprunte les chemins du sommeil physiologique(47).

Pour résumer, il semble donc que sous anesthésie, les aires corticales primaires et les aires de bas niveau fonctionnent encore mais le signal a du mal à se propager (figure 2). En retour, les aires frontales semblent cesser de répondre aux sollicitations de ces aires : en effet, on observe une diminution très nette du « feedback » des aires antérieures aux signaux des aires pariétales et cela pour le propofol, le sevoflurane ou la kétamine malgré que ces agents ne visent pas les mêmes cibles protéiques(48). Ce fait est crucial car il semble montrer bien que quelque soit l'agent utilisé le résultat sur cette communication fronto-pariétal ou fronto-antérieur est le même et que donc l'inconscience semble provenir de la rupture de communication fronto-postérieur comme s'il n'y avait plus de pilote dans l'avion(49). Ce mécanisme est appelé inhibition TOP DOWN (figure 3).

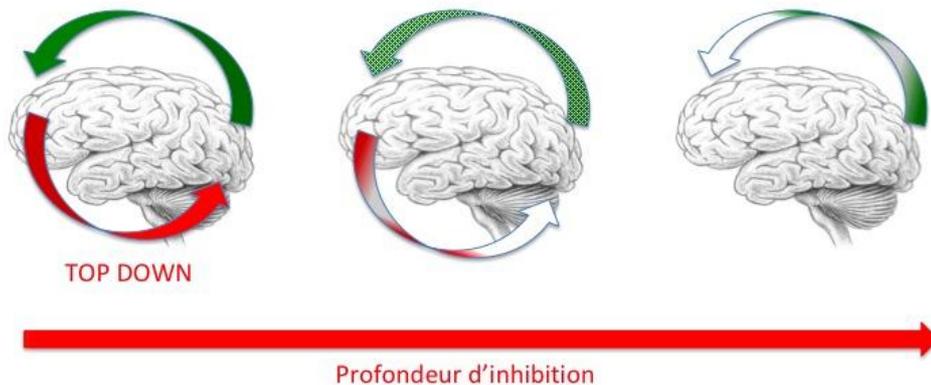


Figure 3 : Mécanisme TOP DOWN : sous l'effet de l'AG, la boucle de rétroaction des structures frontales disparaît .

Est-on vraiment inconscient sous anesthésie-générale ?

Comme nous l'avons vu plus haut, l'AG n'empêche pas complètement le système nerveux central de fonctionner mais perturbe sérieusement son efficacité. Une des justifications de ces travaux de recherche et au delà de l'intérêt scientifique incontestable, c'est de développer des outils de monitoring pour éviter la mémorisation per opératoire. Compte tenu que les aires corticales restent opérationnelles, on peut s'interroger sur le fait que le patient sous AG est vraiment inconscient. Après tout, l'AG peut parfois ressembler à un sommeil pharmacologique : il peut exister des activations cérébrales que nous mémorisons mal. D'autant plus que le fait de ne pas répondre aux ordres simples ne veut pas dire que le patient est inconscient(50). Dans la famille des agents anesthésiques, la kétamine est un petit peu le vilain petit canard et les praticiens connaissent ses effets oniriques bons ou mauvais(51). Pourtant ce n'est pas le seul agent qui autorise le rêve : dans une étude récente , une équipe finlandaise a montré que les patients placés progressivement sous AG par propofol ou dexmethomidine pouvaient rêver alors qu'ils ne répondaient plus aux ordres simples(18). Cette étude confirme une observation plus ancienne qui avait montré que près de 27 % des patients présentaient des phénomènes de rêve sous propofol et desflurane au moment du réveil et que ce phénomène s'accompagnait d'un aspect EEG de sommeil paradoxal(52). Ces phénomènes interviennent lorsque les patients sont légèrement anesthésiés (mais non répondant). Il est intéressant de noter que la kétamine perturbe de manière spécifique le mode par défaut mais l'altération de la communication fronto-pariétale et très semblable à celle induite par le propofol(53).

L'AG et les théories de la conscience

Il n'existe pas aujourd'hui de réel cadre théorique et plusieurs hypothèses restent d'actualité pour tenter d'expliquer l'anesthésie. La difficulté provient déjà du fait que la conscience est mal définie, que le cadre conceptuel reste flou, qu'il y a probablement différents stades avec chacun un mode de fonctionnement spécifique et que de plus tous les anesthésiques n'agissent pas de la même manière. Cette situation a donné lieu à plusieurs hypothèses théoriques dont aucune aujourd'hui n'est dominante(54–58). Chacune de ces théories peut être vraie dans un domaine particulier ou pour un anesthésique particulier. Il a par exemple été proposé que les anesthésiques dépriment globalement la fonction cérébrale par une hypothèse métabolique. Cela repose sur l'observation que la plupart des agents baissent le métabolisme cérébral(22, 59). Mais le contre-exemple de cette théorie est évidemment la kétamine qui augmente le

métabolisme cérébral (60, 61). Une autre théorie populaire est celle du « switch » avec deux candidats pour cet interrupteur de la conscience, le thalamus et le précuneus (31, 54). Mais il est assez peu probable qu'il n'existe qu'un seul interrupteur car les agents anesthésiques n'agissent pas tous de la même manière sur ces deux structures. Il est évident que ces deux structures jouent un rôle physiologique dans la conscience et que donc elles sont affectées lorsque l'on est sous AG mais il n'est pas clair qu'elles soient la cible des agents. Nous avons vu que l'AG altère fortement la communication entre les aires cérébrales mais qu'elle laisse les aires corticales relativement fonctionnelles en tous les cas à des doses modérées. Pour quelles raisons alors les patients sont inconscients ? Dans le cadre de la théorie de l'information intégrée développée par Tononi et Edelman de la conscience, pour que l'information soit consciente, il faut que l'activité « les groupes neuronaux impliqués soit intégrée rapidement et efficacement » et cela sur des régions étendues du cerveau(62). Nous avons vu que non seulement l'AG fragmente l'information(63) mais qu'elle retarde et empêche les aires distantes de communiquer entre elle rendant difficile d'élaborer une expérience consciente de la situation. Dans la théorie du réseau global (Global Network) pour qu'une information soit consciente, il faut que des aires corticales puissent échanger selon un processus de réverbération intense impliquant des va et viens avec des boucles entre différents réseaux distribués sur l'ensemble du cerveau(64) (figure 4). La difficulté de propager de l'information cortico-corticale et l'inhibition de la retroaction TOP-DOWN peuvent expliquer dans le cadre de cette théorie l'impossibilité de prendre conscience des informations présentes dans les aires de bas niveau. En effet, comme on peut le voir sur la figure 4 pour qu'un stimulus (ici visuel) puisse quitter le niveau subliminal, il faut que plusieurs aires cérébrales y accèdent et que l'information puisse réverbérer dans le réseau ainsi créé par toutes ces structures mises en jeu. Le stimulus, si il est faible reste cantonné dans les premières aires sans pouvoir réverbérer très loin. Or l'AG empêche la propagation de l'information sur de longue distance et donc cette réverbération ne peut avoir lieu.

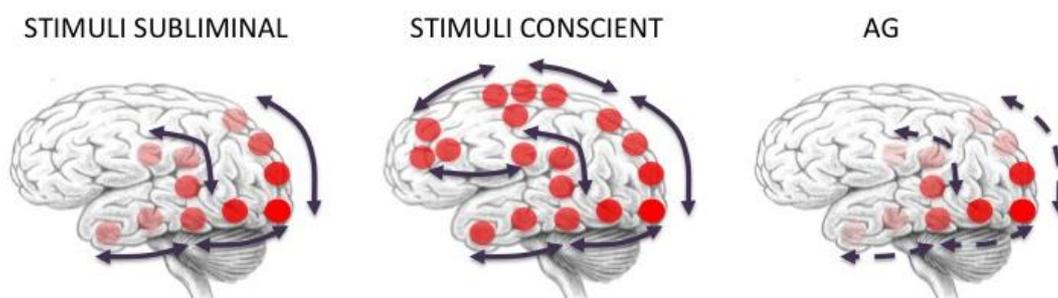


Figure : Del cul et al (65) ont montré que pour un stimuli soit conscient il faut qu'il mettent en jeu des aires corticales éloignées et que l'information puisse réverbérer pour pouvoir rester assez longtemps dans le réseau afin que les structures mises en jeu puissent en prendre connaissance. Dans le cas de l'AG cette réverbération ne peut avoir lieu car l'information s'atténue lors de la transmission et donc aucune réverbération n'est possible(figure inspirée de (65)).

CONCLUSION

Que sait-on finalement de l'AG ?

Même s'il n'existe pas de cadre théorique, les recherches actuelles permettent d'éclairer les mécanismes par lesquels l'AG agit sur le cerveau. On peut écrire un scénario qui semble se dérouler selon la force de l'inhibition et donc de la dose d'anesthésique mis en jeu.

A faible dose d'AG, les neurones continuent de décharger normalement par moment mais ils observent des pauses de manières erratiques. Les micro-réseaux restent cohérents entre eux mais ont du mal à communiquer à longue distance. L'EEG oscille en alpha ou en beta. Les aires primaires et associatives sont fonctionnelles mais l'intégration vers l'aire frontale devient difficile et celle-ci a du mal à répondre aux réseaux du cortex primaire et pariétaux. Le patient ne réponds plus mais il n'est pas exclu qu'il continue à percevoir le monde extérieur ou qu'il rêve, cependant l'encodage des émotions et des souvenirs et de plus difficile(40–42, 66, 67). En augmentant l'inhibition, les réseaux de neurones s'isolent les uns des autres de plus en plus, l'influx nerveux ne se propagent plus, les aires corticales primaires s'activent encore mais le signal ne parvient même plus au cortex frontaux et préfrontaux. Ces cortex ne sont plus actifs et l'EEG ne retrouve plus que des ondes delta ou theta en frontal. Le thalamus ne recevant plus d'information a basculé en ajoutant du tonus inhibiteur sur les aires corticales. A partir de là, les choses évoluent rapidement, le thalamus fermant la propagation du signal, les rares aires associatives encore en action cessent complètement de fonctionner et seul les aires primaires peuvent encore être faiblement actives. Enfin, lorsque l'inhibition est trop forte, plus aucune des aires cérébrales n'est encore active. L'EEG ne retrouve plus que des ondes delta non réactives et les neurones déchargent lentement en se synchronisant. Enfin à très forte inhibition, les neurones sont inactifs mais de temps ils présentent collectivement des bouffées d'activité résiduelles (les bursts).

Bien sur, ce scénario rassemble les données de la littérature mais n'est cependant pas une théorie, et il reste beaucoup à faire pour comprendre l'action des anesthésiques sur le système nerveux central, mais aussi le cerveau dans sa globalité. D'ailleurs, si la recherche sur les mécanismes de l'AG est aussi active c'est que l'AG est un excellent outil pour étudier les phénomènes de l'éveil et de la conscience.

1. N. P. Franks, Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br. J. Pharmacol.* **147 Suppl 1**, S72-81 (2006).
2. N. P. Franks, General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat. Rev. Neurosci.* **9**, 370–386 (2008).
3. N. P. Franks, W. R. Lieb, Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature.* **310**, 599–601 (1984).
4. R. J. Wulf, R. M. Featherstone, A CORRELATION OF VAN DER WAALS CONSTANTS WITH ANESTHETIC POTENCY. *Anesthesiol. J. Am. Soc. Anesthesiol.* **18**, 97–105 (1994).
5. N. N. Andrijchenko, A. Y. Ermilov, L. Khriachtchev, M. Räsänen, A. V. Nemukhin, Toward molecular mechanism of xenon anesthesia: a link to studies of xenon complexes with small aromatic molecules. *J. Phys. Chem. A.* **119**, 2517–2521 (2015).
6. U. Rudolph, B. Antkowiak, Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat. Rev. Neurosci.* **5**, 709–720 (2004).

7. A. Concas, G. Santoro, M. Serra, E. Sanna, G. Biggio, Neurochemical action of the general anaesthetic propofol on the chloride ion channel coupled with GABAA receptors. *Brain Res.* **542**, 225–232 (1991).
8. B. A. Orser, L. Y. Wang, P. S. Pennefather, J. F. MacDonald, Propofol modulates activation and desensitization of GABAA receptors in cultured murine hippocampal neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **14**, 7747–7760 (1994).
9. R. Jurd, M. Arras, S. Lambert, B. Drexler, R. Siegwart, F. Crestani, M. Zaugg, K. E. Vogt, B. Ledermann, B. Antkowiak, U. Rudolph, General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **17**, 250–252 (2003).
10. M. Pistis, D. Belelli, J. A. Peters, J. J. Lambert, The interaction of general anaesthetics with recombinant GABAA and glycine receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes: a comparative study. *Br. J. Pharmacol.* **122**, 1707–1719 (1997).
11. M. Haines, L. M. Mao, L. Yang, A. Arora, E. E. Fibuch, J. Q. Wang, Modulation of AMPA receptor GluR1 subunit phosphorylation in neurons by the intravenous anaesthetic propofol. *Br. J. Anaesth.* **100**, 676–682 (2008).
12. C. J. Weir, S. J. Mitchell, J. J. Lambert, Role of GABAA receptor subtypes in the behavioural effects of intravenous general anaesthetics. *Br. J. Anaesth.* **119**, i167–i175 (2017).
13. M. Irifune, T. Sato, Y. Kamata, T. Nishikawa, T. Dohi, M. Kawahara, Evidence for GABA(A) receptor agonistic properties of ketamine: convulsive and anesthetic behavioral models in mice. *Anesth. Analg.* **91**, 230–236 (2000).
14. S. L. de Sousa, R. Dickinson, W. R. Lieb, N. P. Franks, Contrasting synaptic actions of the inhalational general anaesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology.* **92**, 1055–1066 (2000).
15. N. Li, D. Lu, L. Yang, H. Tao, Y. Xu, C. Wang, L. Fu, H. Liu, Y. Chummum, S. Zhang, Nuclear Spin Attenuates the Anesthetic Potency of Xenon Isotopes in Mice: Implications for the Mechanisms of Anesthesia and Consciousness. *Anesthesiology.* **129**, 271–277 (2018).
16. L. Turin, E. M. C. Skoulakis, A. P. Horsfield, Electron spin changes during general anesthesia in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111**, E3524–3533 (2014).
17. S. Hameroff, R. Penrose, Consciousness in the universe: a review of the “Orch OR” theory. *Phys. Life Rev.* **11**, 39–78 (2014).
18. L. Radek, R. E. Kallionpää, M. Karvonen, A. Scheinin, A. Maksimow, J. Långsjö, K. Kaisti, T. Vahlberg, A. Revonsuo, H. Scheinin, K. Valli, Dreaming and awareness during dexmedetomidine- and propofol-induced unresponsiveness. *Br. J. Anaesth.* **121**, 260–269 (2018).

19. M. Hashemi, A. Hutt, J. Sleight, Anesthetic action on extra-synaptic receptors: effects in neural population models of EEG activity. *Front. Syst. Neurosci.* **8** (2014), doi:10.3389/fnsys.2014.00232.
20. P. L. Purdon, E. T. Pierce, E. A. Mukamel, M. J. Prerau, J. L. Walsh, K. F. K. Wong, A. F. Salazar-Gomez, P. G. Harrell, A. L. Sampson, A. Cimenser, S. Ching, N. J. Kopell, C. Tavares-Stoeckel, K. Habeeb, R. Merhar, E. N. Brown, Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **110**, E1142-1151 (2013).
21. P. L. Purdon, A. Sampson, K. J. Pavone, E. N. Brown, Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I. *Anesthesiology.* **123**, 937–960 (2015).
22. M. Alkire, Quantitative EEG Correlations with Brain Glucose Metabolic Rate during Anesthesia in Volunteers. *Anesthesiology.* **89**, 323–333 (1998).
23. S. R. Benbadis, in *Sleep: A Comprehensive Handbook*, T. Lee-Chiong, Ed. (John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2005; <http://doi.wiley.com/10.1002/0471751723.ch130>), pp. 989–1024.
24. A. Cimenser, P. L. Purdon, E. T. Pierce, J. L. Walsh, A. F. Salazar-Gomez, P. G. Harrell, C. Tavares-Stoeckel, K. Habeeb, E. N. Brown, Tracking brain states under general anesthesia by using global coherence analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 8832–8837 (2011).
25. Time rescaling reproduces EEG behavior during transition from propofol anesthesia-induced unconsciousness to consciousness | Scientific Reports, (available at <https://www.nature.com/articles/s41598-018-24405-z>).
26. G. Plourde, P. Belin, D. Chartrand, P. Fiset, S. Backman, G. Xie, R. Zatorre, Cortical Processing of Complex Auditory Stimuli during Alterations of Consciousness with the General Anesthetic Propofol. *Anesthesiology.* **104**, 448–457 (2006).
27. C. Kerssens, S. Hamann, S. Peltier, X. Hu, M. Byas-Smith, P. Sebel, Attenuated Brain Response to Auditory Word Stimulation with Sevoflurane: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study in Humans. *Anesthesiology.* **103**, 11–19 (2005).
28. W. Heinke, C. J. Fiebach, C. Schwarzbauer, M. Meyer, D. Olthoff, K. Alter, Sequential effects of propofol on functional brain activation induced by auditory language processing: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Br. J. Anaesth.* **92**, 641–650 (2004).
29. L. Uhrig, D. Janssen, S. Dehaene, B. Jarraya, Cerebral responses to local and global auditory novelty under general anesthesia. *NeuroImage.* **141**, 326–340 (2016).
30. R. Kallionpää, A. Scheinin, R. Kallionpää, N. Sandman, M. Kallioinen, R. Laitio, T. Laitio, K. Kaskinoro, T. Kuusela, A. Revonsuo, H. Scheinin, K. Valli, Spoken words are processed during dexmedetomidine-induced unresponsiveness. *Bja Br. J. Anaesth.* **121**, 270–280 (2018).
31. A. E. Cavanna, The Precuneus and Consciousness. *CNS Spectr.* **12**, 545–552 (2007).

32. X. Liu, S.-J. Li, A. G. Hudetz, Increased precuneus connectivity during propofol sedation. *Neurosci. Lett.* **561**, 18–23 (2014).
33. G. Xie, A. Deschamps, S. B. Backman, P. Fiset, D. Chartrand, A. Dagher, G. Plourde, Critical involvement of the thalamus and precuneus during restoration of consciousness with physostigmine in humans during propofol anaesthesia: a positron emission tomography study. *Br. J. Anaesth.* **106**, 548–557 (2011).
34. L. J. Velly, M. F. Rey, N. J. Bruder, F. A. Gouvitsos, T. Witjas, J. M. Regis, J. C. Peragut, F. M. Gouin, Differential Dynamic of Action on Cortical and Subcortical Structures of Anesthetic Agents during Induction of Anesthesia: *Anesthesiology*. **107**, 202–212 (2007).
35. T. C. Gent, C. L. Bassetti, A. R. Adamantidis, Sleep-wake control and the thalamus. *Curr. Opin. Neurobiol.* **52**, 188–197 (2018).
36. S. Ching, A. Cimenser, P. L. Purdon, E. N. Brown, N. J. Kopell, Thalamocortical model for a propofol-induced α -rhythm associated with loss of consciousness. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **107**, 22665–22670 (2010).
37. M. T. Alkire, J. R. McReynolds, E. L. Hahn, A. N. Trivedi, Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex in the rat. *Anesthesiology*. **107**, 264–272 (2007).
38. N. S. White, M. T. Alkire, Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. *NeuroImage*. **19**, 402–411 (2003).
39. W. Heinke, C. Schwarzbauer, Subanesthetic Isoflurane Affects Task-induced Brain Activation in a Highly Specific Manner: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Anesthesiology*. **94**, 973–981 (2001).
40. M. T. Alkire, R. Gruver, J. Miller, J. R. McReynolds, E. L. Hahn, L. Cahill, Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emotional memory. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **105**, 1722–1727 (2008).
41. G. D. Honey, R. a. E. Honey, C. O’Loughlin, S. R. Sharar, D. Kumaran, J. Suckling, D. K. Menon, C. Sleator, E. T. Bullmore, P. C. Fletcher, Ketamine Disrupts Frontal and Hippocampal Contribution to Encoding and Retrieval of Episodic Memory: An fMRI Study. *Cereb. Cortex*. **15**, 749–759 (2005).
42. R. Sperling, D. Greve, A. Dale, R. Killiany, J. Holmes, H. D. Rosas, A. Cocchiarella, P. Firth, B. Rosen, S. Lake, N. Lange, C. Routledge, M. Albert, Functional MRI detection of pharmacologically induced memory impairment. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **99**, 455–460 (2002).
43. F. Ferrarelli, M. Massimini, S. Sarasso, A. Casali, B. A. Riedner, G. Angelini, G. Tononi, R. A. Pearce, Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 2681–2686 (2010).
44. M. Massimini, F. Ferrarelli, R. Huber, S. K. Esser, H. Singh, G. Tononi, Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science*. **309**, 2228–2232 (2005).

45. S. K. Esser, S. Hill, G. Tononi, Breakdown of Effective Connectivity During Slow Wave Sleep: Investigating the Mechanism Underlying a Cortical Gate Using Large-Scale Modeling. *J. Neurophysiol.* **102**, 2096–2111 (2009).
46. J. Florian, M. Müller-Dahlhaus, Y. Liu, U. Ziemann, Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex a pharmacological TMS study. *J. Physiol.* **586**, 495–514 (2008).
47. G. A. Mashour, D. Pal, Interfaces of sleep and anesthesia. *Anesthesiol. Clin.* **30**, 385–398 (2012).
48. U. Lee, S. Ku, G. Noh, S. Baek, B. Choi, G. A. Mashour, Disruption of Frontal-Parietal Communication by Ketamine, Propofol, and Sevoflurane. *Anesthesiology.* **118**, 1264–1275 (2013).
49. G. A. Mashour, A. G. Hudetz, Bottom-Up and Top-Down Mechanisms of General Anesthetics Modulate Different Dimensions of Consciousness. *Front. Neural Circuits.* **11** (2017), doi:10.3389/fncir.2017.00044.
50. R. D. Sanders, G. Tononi, S. Laureys, J. W. Sleigh, Unresponsiveness ≠ unconsciousness. *Anesthesiology.* **116**, 946–959 (2012).
51. R. F. Grace, The effect of variable-dose diazepam on dreaming and emergence phenomena in 400 cases of ketamine-fentanyl anaesthesia. *Anaesthesia.* **58**, 904–910 (2003).
52. K. Leslie, J. Sleigh, M. J. Paech, L. Voss, C. W. Lim, C. Sleigh, Dreaming and electroencephalographic changes during anesthesia maintained with propofol or desflurane. *Anesthesiology.* **111**, 547–555 (2009).
53. V. Bonhomme, A. Vanhaudenhuyse, A. Demertzi, M.-A. Bruno, O. Jaquet, M. A. Bahri, A. Plenevaux, M. Boly, P. Boveroux, A. Soddu, J. F. Bricchant, P. Maquet, S. Laureys, Resting-state Network-specific Breakdown of Functional Connectivity during Ketamine Alteration of Consciousness in Volunteers. *Anesthesiology.* **125**, 873–888 (2016).
54. M. T. Alkire, R. J. Haier, J. H. Fallon, Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious. Cogn.* **9**, 370–386 (2000).
55. S. Hameroff, The Entwined Mysteries of Anesthesia and Consciousness: Is There a Common Underlying Mechanism? *Anesthesiology.* **105**, 400–412 (2006).
56. E. R. John, L. S. Prichep, The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology.* **102**, 447–471 (2005).
57. G. A. Mashour, Consciousness unbound: toward a paradigm of general anesthesia. *Anesthesiology.* **100**, 428–433 (2004).
58. H. Flohr, An information processing theory of anaesthesia. *Neuropsychologia.* **33**, 1169–1180 (1995).

59. M. Alkire, R. Haier, S. Barker, N. Shah, J. Wu, J. Kao, Cerebral Metabolism during Propofol Anesthesia in Humans Studied with Positron Emission Tomography. *Anesthesiology*. **82**, 393–403 (1995).
60. J. Långsjö, K. Kaisti, S. Aalto, S. Hinkka, R. Aantaa, V. Oikonen, H. Sipilä, T. Kurki, M. Silvanto, H. Scheinin, Effects of Subanesthetic Doses of Ketamine on Regional Cerebral Blood Flow, Oxygen Consumption, and Blood Volume in Humans. *Anesthesiology*. **99**, 614–623 (2003).
61. J. Långsjö, A. Maksimow, E. Salmi, K. Kaisti, S. Aalto, V. Oikonen, S. Hinkka, R. Aantaa, H. Sipilä, T. Viljanen, R. Parkkola, H. Scheinin, S-Ketamine Anesthesia Increases Cerebral Blood Flow in Excess of the Metabolic Needs in Humans. *Anesthesiology*. **103**, 258–268 (2005).
62. Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate | Nature Reviews Neuroscience, (available at <https://www.nature.com/articles/nrn.2016.44>).
63. L. D. Lewis, V. S. Weiner, E. A. Mukamel, J. A. Donoghue, E. N. Eskandar, J. R. Madsen, W. S. Anderson, L. R. Hochberg, S. S. Cash, E. N. Brown, P. L. Purdon, Rapid fragmentation of neuronal networks at the onset of propofol-induced unconsciousness. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109**, E3377-3386 (2012).
64. S. Dehaene, M. Kerszberg, J.-P. Changeux, A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **95**, 14529–14534 (1998).
65. A. Del Cul, S. Baillet, S. Dehaene, Brain dynamics underlying the nonlinear threshold for access to consciousness. *PLoS Biol.* **5**, e260 (2007).
66. M. P. Paulus, J. S. Feinstein, G. Castillo, A. N. Simmons, M. B. Stein, Dose-Dependent Decrease of Activation in Bilateral Amygdala and Insula by Lorazepam During Emotion Processing. *Arch. Gen. Psychiatry.* **62**, 282–288 (2005).
67. R. G. Wise, B. J. Lujan, P. Schweinhardt, G. D. Peskett, R. Rogers, I. Tracey, The anxiolytic effects of midazolam during anticipation to pain revealed using fMRI. *Magn. Reson. Imaging.* **25**, 801–810 (2007).