

Paris, le 08 juin 2006

## Information presse

### Un effet de « jet-lag » induit par les anesthésies générales ?

**9 millions d'anesthésies générales sont pratiquées chaque année en France. Bien que les produits utilisés soient aujourd'hui éliminés très rapidement, de nombreux patients se plaignent de troubles du sommeil et d'une grande fatigue pouvant persister jusqu'à cinq jours. Grâce à une mise en commun de compétences en chronobiologie<sup>1</sup> et en modélisation des problématiques de l'anesthésie, des chercheurs de l'Inserm et du CNRS à Strasbourg démontrent pour la première fois qu'une anesthésie par propofol perturbe l'horloge interne cérébrale et induit un effet de type décalage horaire. Ces travaux sont publiés dans *Neuropsychopharmacology*.**

Les progrès réalisés en matière d'anesthésie ont permis d'assurer un maximum de sécurité pour les patients au bloc opératoire. Les recherches actuelles s'intéressent désormais aux conséquences désagréables de l'anesthésie et visent essentiellement à l'amélioration de la qualité dans ce domaine.

Ainsi, l'élimination plus rapide des produits utilisés permet aux patients de limiter leur séjour à l'hôpital, voire pour quelque 30% d'entre eux de bénéficier d'anesthésies en ambulatoire, c'est-à-dire sans hospitalisation.

Pourtant, un grand nombre de patients se plaignent encore d'une mauvaise qualité de sommeil, de troubles de l'attention, d'épisodes de somnolence et d'une fatigue inexplicable les jours suivant une anesthésie générale. Des symptômes qui surviennent même lorsque l'anesthésie est de courte durée (20 à 30 minutes) et ne s'accompagne pas de geste chirurgical (coloscopie par exemple). Ces perturbations qui persistent jusqu'à 5 jours après l'anesthésie limitent une reprise rapide des activités familiales et/ou professionnelles et peuvent provoquer des incidents du fait de troubles de l'attention.

Dès 2001, l'équipe de Laure Pain (unité Inserm 666/Hôpitaux universitaires de Strasbourg), suggérait un éventuel effet perturbateur de l'anesthésie sur les rythmes circadiens (qui régulent sur 24 heures l'alternance veille-sommeil), voire une action directe de l'anesthésie sur l'horloge biologique interne cérébrale (structure cérébrale qui régule ces rythmes). Après quelques études expérimentales pilotes menées chez le rat, avec le soutien de l'Institut Fédératif des Neurosciences à Strasbourg et du département de Neurobiologie des Rythmes de l'Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives (CNRS/Université Louis Pasteur), les premiers résultats ont confirmé une perturbation des rythmes circadiens après une anesthésie de courte durée (30 minutes) chez le rat. Ce qui a permis à l'équipe d'obtenir en 2004 un financement de l'European Society of Anesthesiologists afin de répondre à la question suivante : l'anesthésie a-t-elle un effet direct en soi sur l'horloge interne cérébrale ?

Pour cela, les chercheurs ont mis en commun leurs compétences en modélisation animale des problématiques cliniques de l'anesthésie (LaurePain/Inserm) et en chronobiologie

---

<sup>1</sup> Etude des rythmes biologiques auxquels sont soumis les êtres vivants

(Etienne Challet/CNRS) grâce à la mise à disposition d'un nouvel équipement spécifique, le « Chronobiotron<sup>2</sup>.

Les résultats sous presse dans *Neuropsychopharmacology*, montrent pour la première fois un effet direct sur le rythme circadien d'une anesthésie générale par le propofol. Cet anesthésique, utilisé en pratique courante chez les patients, induit une perturbation du rythme circadien chez le rat en décalant son horloge interne cérébrale. Une perturbation qui équivaut chez l'homme à un effet de type « jet-lag », par exemple décalage horaire engendré par un vol Paris-New-York.

Sur la base de ces résultats, se met actuellement en place en 2006-2007 une nouvelle approche en 3 phases :

- Chez les patients, pour évaluer l'importance et les conséquences (en termes de qualité de sommeil) du décalage de l'horloge interne provoqué par une anesthésie générale et ce, dans les conditions habituelles en pratique clinique de sa réalisation en ambulatoire.<sup>3</sup>
- Sur modèle animal, pour déterminer les conditions dans lesquelles la lumière, synchronisateur puissant de l'horloge interne pourrait contrecarrer les effets de l'anesthésie.
- Chez des patients, pour étudier cette fois les modalités d'une exposition à la lumière pour prévenir de façon simple et non agressive les perturbations du rythme veille-sommeil après anesthésie, et ainsi améliorer leur temps de récupération.

### **Les rythmes circadiens, régulateurs de l'alternance veille-sommeil**

Les rythmes biologiques sont un principe de régulation fondamentale de l'activité chez les mammifères. Ils sont dits circadiens (du latin *circa dies* ; environ un jour) si leur période s'étend sur une durée d'environ 24 heures. Les rythmes circadiens sont sous le contrôle d'une horloge interne, structure située dans le cerveau (hypothalamus) qui intègre des stimuli environnementaux (comme la lumière) et qui agit sur les autres systèmes cérébraux et endocriniens (comme la sécrétion journalière de cortisol et de mélatonine par exemple). L'horloge interne régule ainsi le rythme circadien activité-repos/veille-sommeil, facteur de bonne organisation temporelle.

Un sujet en bonne santé voit une synchronisation de ses rythmes biologiques au temps local. Chez l'homme, toute perturbation de la rythmicité circadienne (désynchronisation) s'accompagne d'un ensemble de symptômes tels que troubles du sommeil, de l'humeur, fatigue, somnolence diurne et troubles de l'appétit. Les facteurs de désynchronisation peuvent être externes (par exemple, décalage horaire du fait d'un voyage trans-atlantique, travail posté) ou internes (vieillesse, maladie cancéreuse). Toute substance ayant un effet sur le système nerveux central est susceptible d'avoir un effet sur l'horloge interne cérébrale.

#### **▪ Source**

<sup>2</sup> Chronobiotron : Unité d'expérimentation du CNRS destinée à l'étude des rythmes biologiques et à la manipulation des cycles lumineux et autres facteurs environnementaux. (Dirigé par Paul Pevet)

<sup>3</sup> En collaboration avec l'Institut de Médecine Aérospatiale du Service de Santé des Armées et le Centre Ambulatoire des Diaconesses, Strasbourg ; une demande de promotion est en cours auprès des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

## **“Reciprocal Relationship between General (Propofol) Anesthesia and Circadian Time in Rats”**

Etienne Challet<sup>1</sup>, Sylvaine Gourmelen<sup>1</sup>, Paul Pevet<sup>1</sup>, Philippe Oberling<sup>2</sup>&Laure Pain<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Département de neurobiologie des rythmes, Institut des neurosciences cellulaires et intégratives, CNRS (UMR 7168/LC2), Université Louis Pasteur, Strasbourg, France

<sup>2</sup>Laboratoire de neurosciences cognitives et du comportement, CNRS (FRE2855), Université Louis Pasteur, Strasbourg, France

<sup>3</sup>Inserm U666 (GRERCA) et Hôpitaux universitaires de Strasbourg, faculté de médecine, Strasbourg, France

### ***Neuropsychopharmacology (sous presse)***

doi:10.1038/sj.npp.1301081

#### ▪ **Contact chercheur**

##### **Laure Pain**

Unité Inserm 666 « Physiopathologie clinique et expérimentale de la schizophrénie »  
GRERCA, Groupe de Recherche expérimentale et d'Etudes sur les Répercussions  
Cognitivo-affectives de l'anesthésie

Faculté de médecine

11, rue Humann

67000 Strasbourg

Tel : 03 90 24 32 37/06 85 43 63 00

[Laurepain@aol.com](mailto:Laurepain@aol.com)

#### ▪ **Contact presse**

Inserm

Anne Mignot

Tel : 01 44 23 60 73

[presse@tolbiac.inserm.fr](mailto:presse@tolbiac.inserm.fr)

CNRS

Delphine Kaczmarek

Tel : 01 44 96 51 37

[Delphine.kaczmarek@cnrs-dir.fr](mailto:Delphine.kaczmarek@cnrs-dir.fr)