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



*Andrew J Davidson, Nicola Disma, Jurgen C de Graaff, Davinia E Withington, Liam Dorris, Graham Bell, Robyn Stargatt, David C Bellinger, Tibor Schuster, Sarah J Arnup, Pollyanna Hardy, Rodney W Hunt, Michael J Takagi, Gaia Giribaldi, Penelope L Hartmann, Ida Salvo, Neil S Morton, Britta S von Ungern Sternberg, Bruno Guido Locatelli, Niall Wilton, Anne Lynn, Joss J Thomas, David Polaner, Oliver Bagshaw, Peter Szmuk, Anthony R Absalom, Geoff Frawley, Charles Berde, Gillian D Ormond, Jacki Marmor, Mary Ellen McCann, for the GAS consortium**

THE LANCET

DES Neuro-Réanimation
28 janvier 2016

Introduction

Evidence expérimentale:

« L' anesthésie générale affecte le développement neurologique »

Br J Anaesth. 2013 Aug

Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar

MAIS : Aucune évidences chez l'être humain

Recommandation : Report de la chirurgie

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



Andrew J Davidson, Nicola Disma, Jurgen C de Graaff, Davinia E Withington, Liam Dorris, Graham Bell, Robyn Stargatt, David C Bellinger, Tibor Schuster, Sarah J Arnup, Pollyanna Hardy, Rodney W Hunt, Michael J Takagi, Gaia Giribaldi, Penelope L Hartmann, Ida Salvo, Neil S Morton, Britta S von Ungern Sternberg, Bruno Guido Locatelli, Niall Wilton, Anne Lynn, Joss J Thomas, David Polaner, Oliver Bagshaw, Peter Szmuk, Anthony R Absalom, Geoff Frawley, Charles Berde, Gillian D Ormond, Jacki Marmor, Mary Ellen McCann, for the GAS consortium*

- Etude : - randomisée contrôlée
 - de 2007 à 2013
 - d'équivalence
 - en simple aveugle
 - Multicentrique et Internationale

- Objectif principal :

« Comparer le devenir neurologique des enfants de moins de 2 ans après anesthésie générale VERSUS anesthésie loco-régionale »

Méthodes

- 28 centres (Australie, Italie, USA, UK, Canada, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande)
- Population cible :
 - Enfant <60 semaines post menstruation
 - Né >26 SA
 - chirurgie uni-bilatéral d'hernie inguinale

Critères d'exclusion :

- Contre indications ou ATCD d' AG
- ATCD congénitaux/néonataux/chromosomiques
- Erreur ou impossibilité de suivi

- Randomisation : - (1:1) puis web -randomisation par bloc (2 ou 4)
- stratifiée par âge (26-29; 30-36; >37semaines)

- Procédure :

- AG : Sévoflurane (monitoring EtCO₂)

- ALR : Médullaire → 0,2ml/kg bupivacaine 0,5% isobare

- Caudale → 2,5 mg/kg bupivacaine 0,25%

- +/- bloc périphérique ilio-inguinale ou ilio-hypogastrique

- Aucune utilisation de sédatif/morphinique tolérée

- Protocole RESCUE : standardisée (hypotension, hypoxémie, hypoglycémie)

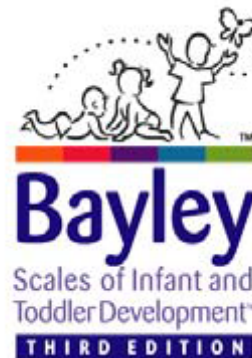
- Tests psychométriques :

- The Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Third Edition (WPPSI-III)

- THE BAYLEY III :

5 axes majeurs de développement

- Cognitive
- Communication
- Physique
- Social/Emotion
- Adaptation



- THE MacArthur – Bates CDI :

Langage



- Examen neurologique complet

- Analyse statistique:

Critère de jugement principal : *Composite cognitif score du BAYLEY-III à 2 ans*

Critère de jugement secondaire : *Mac arthur Bates*

Post-hoc analyse

Diagnostic de lésions cérébrales

Hypothèse : *Equivalence AG versus ALR à 2 ans sur score composite BAYLEY-II*
défini par une différence de moins de 5 points (1/3 DS)

Analyse en Intention de traiter

Analyse per-protocole (ajustée sur 3 groupes d'âge)

NSN = 598

Post-hoc analyse : OR sur déviation > 1 à 2 SD du score de BAYLEY-III

Résultats

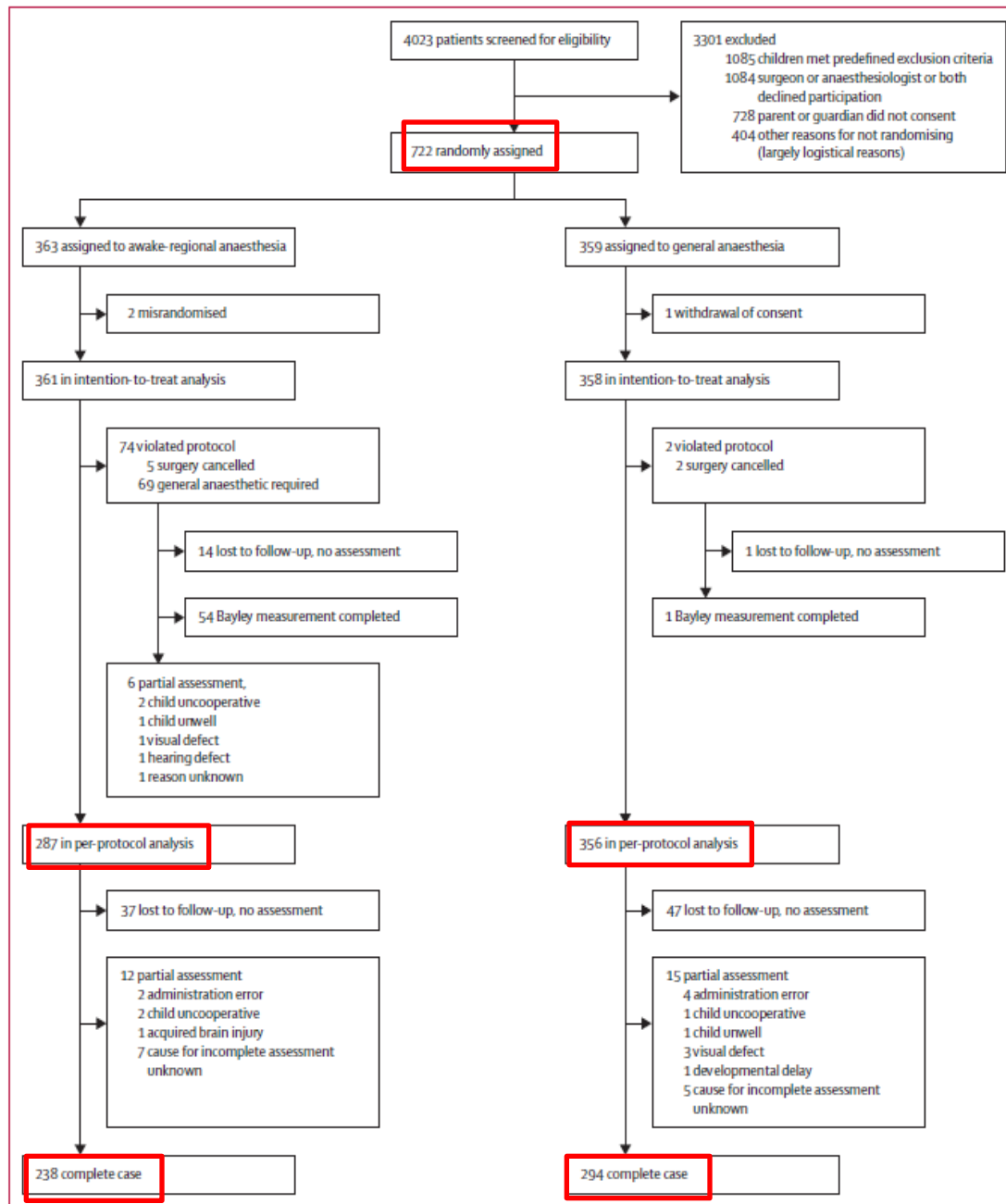


Figure: Trial profile

Analyse per protocole/ ITT

	Difference in RA-GA*	Difference in SE	95% CI for difference in RA-GA
Cognitive composite score			
APP multiple imputation	0.169	1.26	-2.30 to 2.64
APP complete case	0.458	1.26	-2.02 to 2.94
ITT multiple imputation	0.256	1.18	-2.06 to 2.57
ITT complete case	0.430	1.19	-1.90 to 2.76
Language composite score			
APP multiple imputation	1.146	1.39	-1.59 to 3.88
APP complete case	0.628	1.37	-2.07 to 3.32
ITT multiple imputation	1.454	1.32	-1.14 to 4.05
ITT complete case	0.942	1.30	-1.61 to 3.49
Motor composite score			
APP multiple imputation	0.598	1.20	-1.77 to 2.97
APP complete case	0.410	1.19	-1.92 to 2.74
ITT multiple imputation	0.143	1.13	-1.08 to 3.37
ITT complete case	1.031	1.14	-1.20 to 3.26
Social-emotional composite score			
APP multiple imputation	1.005	2.09	-3.12 to 5.13
APP complete case	2.012	1.70	-1.32 to 5.35
ITT multiple imputation	1.183	2.03	-2.82 to 5.19
ITT complete case	2.015	1.62	-1.17 to 5.20
Adaptive behaviour composite score			
APP multiple imputation	-0.893	1.34	-3.52 to 1.73
APP complete case	-1.223	1.33	-3.83 to 1.38
ITT multiple imputation	-0.502	1.28	-3.03 to 2.02
ITT complete case	-0.830	1.28	-3.34 to 1.68
MacArthur-Bates percentile score			
APP multiple imputation	-1.811	3.06	-7.85 to 4.23
APP complete case	-2.359	2.71	-7.69 to 2.98
ITT multiple imputation	-0.544	2.87	-6.20 to 5.11
ITT complete case	-1.113	2.57	-6.17 to 3.94

RA=awake-regional anaesthesia, GA=general anaesthesia, APP=as per protocol, ITT=Intention to treat. *Adjusted for gestational age at birth.

Table 4: Between-group comparisons in Bayley-III and MacArthur-Bates scores

Composite Score, Langage; moteur; adaptatif
 → EQUIVALENCE

Socio-émotionnel, Mac ArthurBates
 → Non EQUIVALENT

Critères secondaires

- Post Hoc analyse :

Table S5: Children with Cognitive Bayley-III one and two standard deviations below normal

	RA Arm APP (N=238)	GA Arm APP (N=294)	RA Arm ITT (N=292)	GA Arm ITT (N=295)
One standard deviation below normal	27 (11%)	32 (11%)	32 (11%)	32 (11%)
Two standard deviations below normal	5 (2%)	7 (2%)	7 (2%)	7 (2%)

Data are n(%), unless otherwise stated. APP= As Per Protocol; GA= General Anaesthesia; ITT= Intention to treat; RA= awake Regional Anaesthesia; SD= Standard Deviation

Table S6: Risk ratios between arms for children with Cognitive Bayley-III one and two standard deviations below normal

		*RR: RA/GA	95% CI for RR: RA/GA		P value
One SD below normal	APP	1.03	0.64	1.65	0.9073
	ITT	1.01	0.64	1.59	0.9663
Two SDs below normal	APP	0.87	0.28	2.71	0.8139
	ITT	1.00	0.36	2.82	0.9962

Complete case analysis adjusted for gestational age at birth. APP=As Per Protocol; CI=Confidence Intervals; GA= General Anaesthesia; ITT= Intention to treat; RA= Awake Regional Anaesthesia; RR=Risk Ratio; SD= Standard Deviation

- Lésions cérébrales :

	RA group as per protocol (N=287)	GA group as per protocol (N=356)	RA group intention to treat (N=361)	GA group intention to treat (N=358)
Child has a hearing defect				
Conductive	9 (3%)	6 (2%)	9 (2%)	6 (2%)
Sensorineural	0	3 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)
Hearing aid	1 (<1%)	3 (1%)	2 (1%)	3 (1%)
Legally blind (<6/60 in both eyes)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Cerebral palsy	1 (<1%)	4 (1%)	1 (0%)	4 (1%)
Autism spectrum disorder	2 (1%)	0	2 (1%)	0

Data are n (% of non-missing data). RA=awake-regional anaesthesia. GA=general anaesthesia.

Table 5: 2-year non-psychometric outcome data

Points forts

- Validité interne :
 - méthodologie robuste
 - 1^{ère} étude contrôlé randomisé
 - Bonne puissance
 - Peu de biais

- Tests psychométriques : validés

Points faibles

- Validité externe : → résultats alternatifs

[J Neurosurg Anesthesiol](#). 2014 Oct;26(4):349-57. doi: 10.1097/ANA.000000000000117.

Clinical research into anesthetic neurotoxicity: does anesthesia cause neurological abnormalities in humans?

[Lei SY](#)¹, [Hache M](#), [Loepke AW](#).

- Puissance suffisante? (14% de perdus de vue)
- Durée d'exposition suffisante? (durée moyenne=54min)
- Durée de l'étude suffisante?
- Faible extrapolation (effet toxique cumulatif?, 80% sexe masculin, sévoflurane)

Conclusion

« L'exposition au sévoflurane de moins de 1 h ne semble pas modifier le devenir neurocomportemental à 2 ans chez les enfants de moins de 60 semaines post menstruation »

Merci de votre attention