

36ème Congrès Annuel de l'ADARPEF

ESPA

L'étude GAS :
Qu'avons-nous appris jusqu'à présent?

Nicola Disma

Clinical Anesthesia Research Coordinator
ESA Pediatric Subcommittee
Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy

Istituto Giannina Gaslini

36ème Congrès Annuel de l'ADARPEF

1er et 2 Avril 2016

BORDEAUX

In association with

ESPA EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ANAESTHESIOLOGY



Istituto Giannina Gaslini



Déclaration

- Aucun conflit d'intérêt
- Investigateur principal de l'étude GAS

G - General anaesthesia

A - Apoptosis – Apnoea

S - Spinal anaesthesia

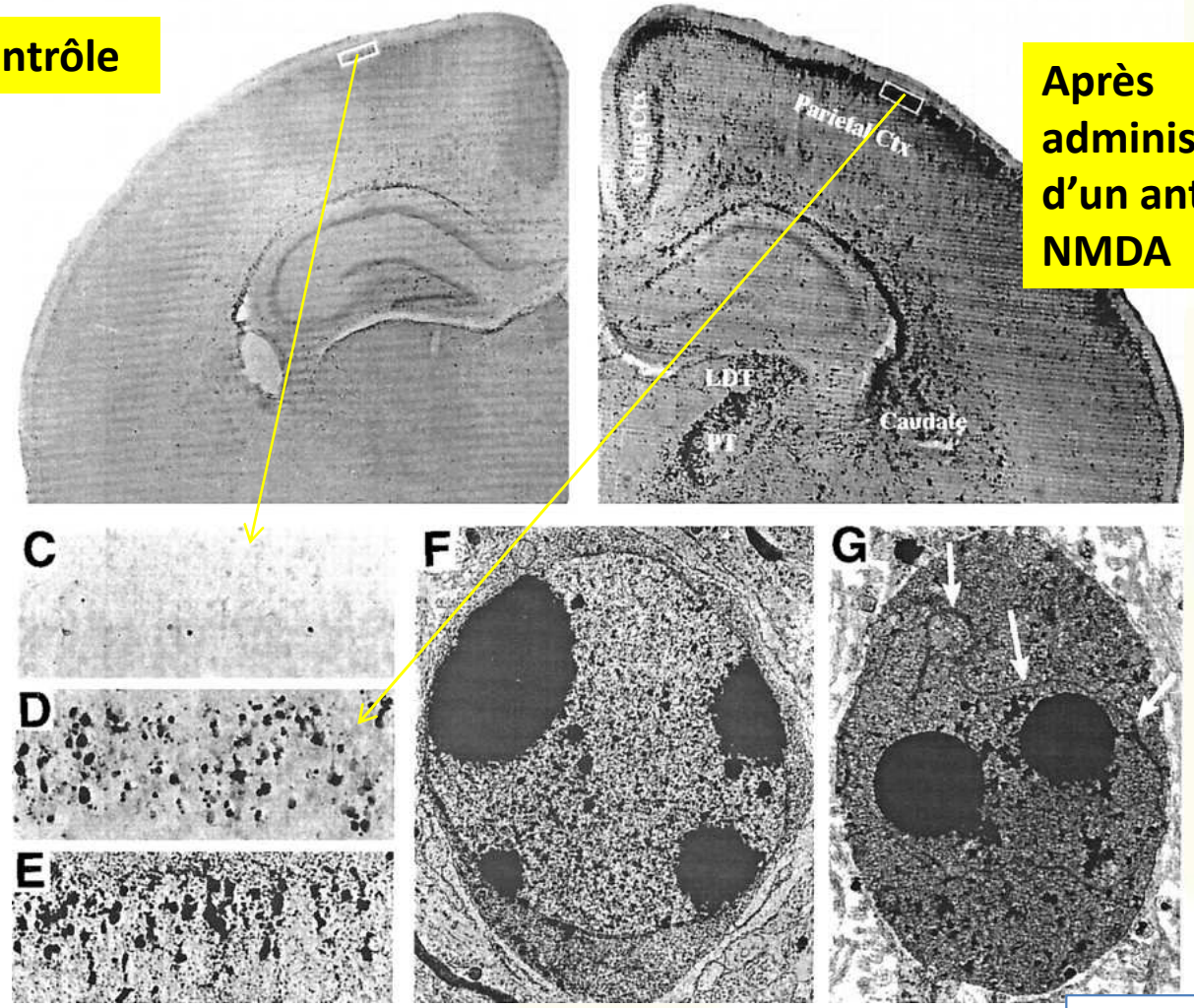
Une étude multicentrique, randomisée et contrôlée
qui compare l'effet d'une AG ou d'une ALR
sur l'incidence des apnées et du développement neurologique
des nouveau-nés et des petits nourrissons

Istituto Giannina Gaslini

Contexte

Contrôle

Après administration d'un antagoniste NMDA



C Ikonomidou et al. Science 1999;283:70-74

Contexte

- **Modèles animaux**
  - Les anesthésiques généraux ont des effets variables sur le cerveau en développement
  - Les effets dépendent de l'âge ET de la dose
  - Une exposition précoce entraîne des problèmes neuro-comportementaux chez l'adulte

- Chez l'homme, les **études de cohorte** publiées montrent des résultats mitigés quant à une association entre une chirurgie réalisée dans la petite enfance et un problème de développement neuro-comportemental

  - facteurs confondants

  - mesures imprécises des résultats

  - populations inhomogènes

Base de l'étude GAS

- **La rachianesthésie vigile et l'anesthésie générale** sont des techniques reconnues pour la cure de hernie inguinale du nourrisson
- **Les petits-nourrissons** représentent probablement la population à risque
- La durée de l'anesthésie pour cette intervention est **courte** mais la plupart des interventions chez l'enfant sont de courte durée
- Pas de raison de croire que la rachianesthésie puisse être nocive

- **Si on trouve une équivalence de ces 2 techniques d'anesthésie, on peut en déduire que la majorité des anesthésies générales chez l'enfant sont "sûres"**



L'étude GAS

Etude randomisée, multicentrique, où les évaluateurs sont "aveugles", à la recherche d'une équivalence de résultats

Objectif primaire

Determiner si deux techniques d'anesthésie [régionale vs générale] administrées à des nourrissons opérés de hernie inguinale produisent un développement neuro-comportemental identique à l'âge de 5 ans.

Istituto Giannina Gaslini

Participants

Critères d'inclusion

- nourrissons programmés pour une cure de hernie inguinale élective
- âge < 60 semaines d'aménorrhée

Critères d'exclusion

- naissance à < 26 semaines de gestation
- présence de facteurs de risque d'un développement neurologique anormal
- a déjà bénéficié d'une anesthésie générale auparavant (ou in utero)
- présence d'une contre-indication à une rachianesthésie ou à une anesthésie générale



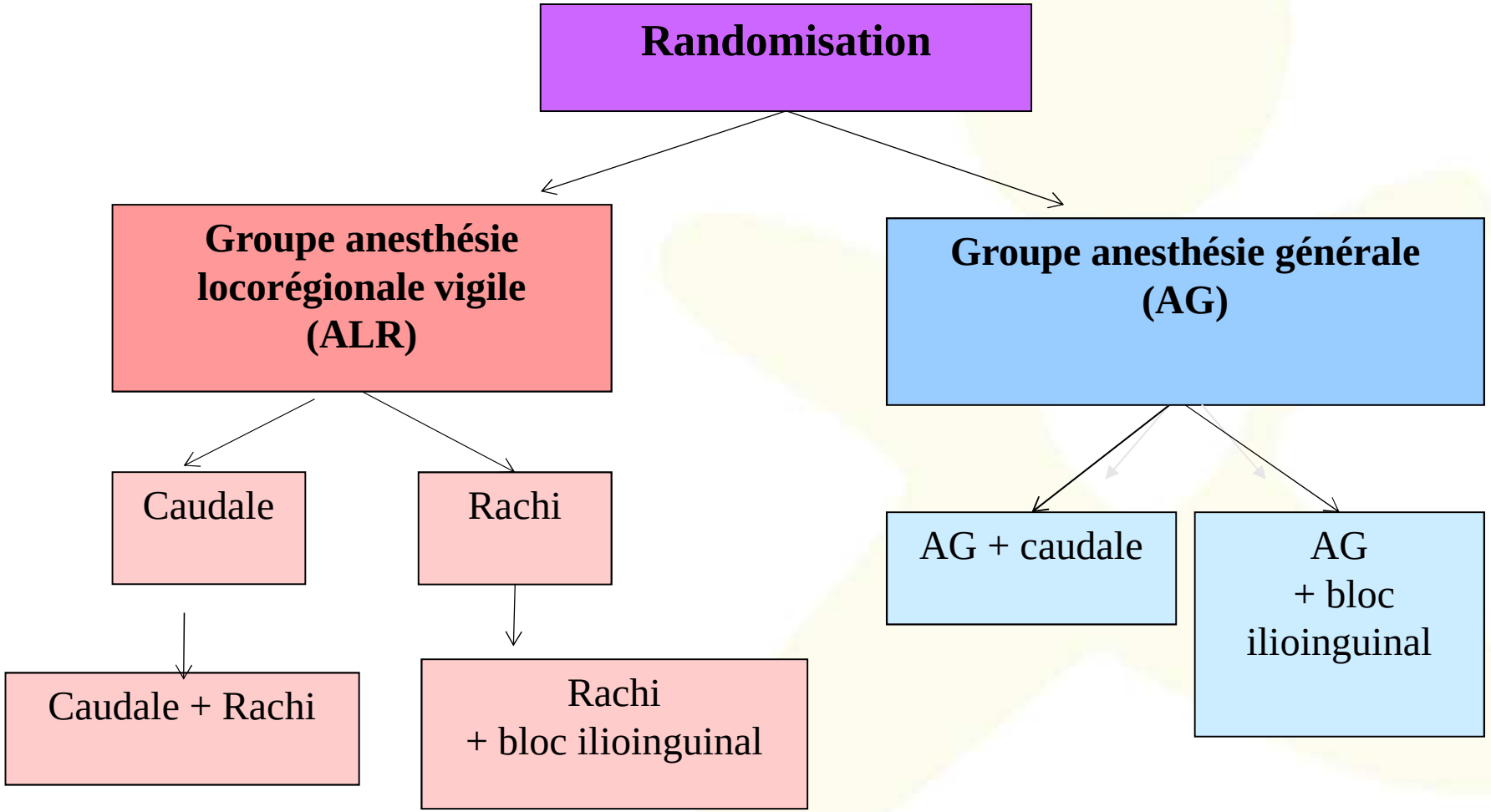
Calcul de la taille de l'échantillon

- Le calcul de la taille minimale del'échantillon est basée sur le score WPPSI-III Full Scale IQ

- Sur base d'une différence attendue de 1 point d'un score standardisé avec 90% de chance que l'intervalle de confiance de 95% exclue une différence de > 5 points (la + large différence acceptable pour démontrer l'équivalence des techniques), il faut inclure **598 nourrissons au total**.
- Enrôler environ **720 participants** permettrait
  - 10% de perte de suivi
  - et 10% de déviations du protocole

Istituto Giannina Gaslini

Randomisation (internet) stratifiée par centre et par âge gestationnel à la naissance



Groupe ALR

- Rachianesthésie vigile
  - Bupivacaïne or lévobupivacaïne 0,5% 0,2 ml/kg (min 0,5 ml)
  - +/- bloc caudal or ilioinguinal
  - Sans sédation

ou

- Bloc caudal vigile
  - Bupivacaïne 2,5mg/kg
  - Sans sédation

Groupe AG

- maximum 8% Sévoflurane dans un mélange oxygène/air
- ni N_2O ni morphiniques
- masque facial, masque laryngé ou intubation +/- curare
- ventilation mécanique ou spontanée
- Bloc caudal *ou* ilio-inguinal

Etudes GAS: objectifs

- **Objectif primaire**
  - Évaluation du développement neurologique/intellectuel à l'âge de 5 ans sur base des tests du WPPSI-III Full Scale IQ

    (données disponibles fin 2017)

- **Objectifs secondaires**
  - Développement neuro-comportemental à l'âge de 2 ans
  - Incidence des apnées post-opératoires (AG *vs* ALR)
  - Autres résultats liés à la technique d'anesthésie
  - Résultats chirurgicaux



4023 possibles

722 randomisés

363 ALR

359 AG

2 erreurs de randomisation

I retrait du consentement

361 intentions de traitement

358 intentions de traitement

74 déviations de protocole

2 déviations du protocole

287 protocoles effectifs

356 protocoles effectifs

45 pertes au suivi, évaluation partielle

62 pertes au suivi, évaluation partielle

238 évaluation complète

294 évaluation complète



Données démographiques	ALR prot (N=287)	AG prot (N=356)	ALR intention (N=361)	AG intention (N=358)
Sexe, masculin	232 (81%)	304 (85%)	294 (82%)	306 (86%)
Âge chronologique le jour opératoire (j)	68·9 (31)	71·1 (32)	70·1 (32)	71·0 (32)
Âge postconceptionnel le jour opératoire (j)	317·2 (32)	319·7 (32)	318·3 (33)	319·5 (32)
Poids le jour opératoire (kg)	4·2 (1·1)	4·3 (1·1)	4·2 (1·1)	4·3 (1·1)
Âge post-conceptionnel moyen (SD) à la naissance (j)	248·2 (29)	248·6 (27)	248.3 (29)	248.6 (27)
Prématurité (né à < 37 weeks gestation)	160 (56%)	195 (55%)	198 (55%)	196 (55%)
Poids de naissance (kg)	2·3 (0·9)	2·3 (0·9)	2·4 (0·9)	2·3 (0·9)
Z score du poids de naissance	-0.68 (1·3)	-0.69 (1·3)	-0.66 (1·2)	-0.69 (1·3)
Mode de naissance				
vaginal céphalique	135 (47%)	157 (44%)	169 (47%)	157 (44%)
vaginal siège	1 (<1%)	6 (2%)	3 (1%)	6 (2%)
vaginal complexe	2 (1%)	4 (1%)	3 (1%)	4 (1%)
Césarienne	149 (52%)	189 (53%)	185 (51%)	191 (53%)
Mère exposée au N_2O durant le travail/l'accouchement	48 (18%)	62 (18%)	61 (18%)	62 (18%)
Niveau d'éducation de la mère				
Completed tertiary studies	150 (52%)	171 (48%)	181 (51%)	171 (48%)
Continuing tertiary studies	50 (17%)	67 (19%)	68 (19%)	67 (19%)
Completed year 11 or 12	62 (22%)	83 (23%)	77 (22%)	84 (24%)
Did not complete year 11	25 (9%)	33 (9%)	32 (9%)	34 (10%)



Données démographiques	ALR prot (N=287)	AG prot (N=356)	ALR intention (N=361)	AG intention (N=358)
Sexe, masculin	232 (81%)	304 (85%)	294 (82%)	306 (86%)



Données démographiques	ALR prot (N=287)	AG prot (N=356)	ALR intention (N=361)	AG intention (N=358)
Âge post-conceptionnel moyen (sd) le jour de l'opération (jours)	317·2 (32)	319·7 (32)	318·3 (33)	319·5 (32)



Données démographiques	ALR prot (N=287)	AG prot (N=356)	ALR intention (N=361)	AG intention (N=358)
Prématurité (né < 37 semaines gestation) N	160 (56%)	195 (55%)	198 (55%)	196 (55%)
Poids de naissance (kg)	2·3 (0·9)	2·3 (0·9)	2·4 (0·9)	2·3 (0·9)
Z score pour le poids de naissance	-0.68 (1·3)	-0.69 (1·3)	-0.66 (1·2)	-0.69 (1·3)

Apnées

- Période d'observation: de la sortie de la salle d'opération jusqu'à la sortie de l'hôpital ou 12 heures
  - **précoce**: dans les 30 premières minutes après l'intervention
  - **tardive** : de 30 minutes à 12 heures après l'intervention

- Apnée cliniquement significative:
  - pause respiratoire > 15 secondes,
  - *ou* pause > 10 secondes et SpO_2 < 80% ou bradycardie (baisse de 20% de la fréquence cardiaque).

AG *vs* ALR: rapport des cotes pour une apnée

	Intention de traitement	Protocole observé
Toutes apnées	1,55 (0,77-3,13) P= 0.22	2,11 (0,85-5,28) P= 0.11
Apnée précoce	4,07 (1,37-12,06) P= 0.01	9,48 (1,72-52,39) P= 0.01
Apnée tardive	0,87 (0,37-2,07) P= 0.76	0,93 (0,43-2,02) P= 0.86
Apnée avec intervention	2,71 (1,37-5,36) P= 0.004	3,84 (1,54-9,58) P= 0.004



	Intention de traitement	Protocole observé
Toutes apnées	1,55 (0,77-3,13) P= 0.22	2,11 (0,85-5,28) P= 0.11
Apnée précoce	4,07 (1,37-12,06) P= 0.01	9,48 (1,72-52,39) P= 0.01
Apnée tardive	0,87 (0,37-2,07) P= 0.76	0,93 (0,43-2,02) P= 0.86
Apnée avec intervention	2,71 (1,37-5,36) P= 0.004	3,84 (1,54-9,58) P= 0.004

Evaluation neurologique et du comportement à 2 ans

- Objectifs secondaires
  - test de Bayley III à 2 ans
  - test de MacArthur Bates à 2 ans
  - diagnostic de “paralysie cérébrale” ou de toute autre anomalie neurologique ou comportementale

Score Bayley-III

- 5 scores
  - Cognitif
  - Moteur
  - Langage
  - Social/émotionnel
  - Comportement d'adaptation

- Score composite normalisé pour chaque pays
  - moyenne 100
  - DS 15

Analyse

- Primaire: cas où le protocole a été respecté
- Secondaire : cas randomisés en fonction de l'intention de traitement

- Ajustée en fonction de l'âge gestationnel à la naissance

- Imputations multiples
- Cas complets



Resultats à 2 ans	RA Arm APP (N=287)	GA Arm APP (N=356)	RA Arm ITT (N=361)	GA Arm ITT (N=358)
Âge corrigé (semaines) au moment de l'évaluation	108·9 (13·0)	108 (9·8)	108·7 (12·5)	108 (9·8)
Nombre d'anesthésies				
1	34 (14%)	36 (12%)	42 (14%)	36 (12%)
2	5 (2%)	6 (2%)	6 (2%)	6 (2%)
>2	4 (2%)	4 (1%)	4 (1%)	4 (1%)
Traumatisme crânien avec perte de conscience	7 (3%)	4 (1%)	7 (2%)	4 (1%)
Traumatisme cérébral acquis	1 (0%)	1 (0%)	1 (0%)	1 (0%)
Convulsions fébriles	8 (3%)	9 (3%)	10 (3%)	9 (3%)
Convulsions non-fébriles	1 (<1%)	4 (1%)	1 (<1%)	4 (1%)
L'enfant a été suivi pour des problèmes neuro-développementaux	46 (19%)	55 (18%)	54 (18%)	55 (18%)
orthophonie	22 (9%)	27 (9%)	28 (9%)	27 (9%)
physiothérapie	22 (9%)	27 (9%)	26 (8%)	27 (9%)
ergothérapie	9 (4%)	12 (4%)	12 (4%)	12 (4%)
soutien psychologique	1(<1%)	6 (2%)	1 (<1%)	6 (2%)
Intervention en médecine du développement	8 (3%)	7 (2%)	9 (3%)	7 (2%)



Resultats à 2 ans	ALR proto (N=287)	AG proto (N=356)	ALR intention (N=361)	AG intention (N=358)
Nombre d'anesthésies depuis				
1	34 (14%)	36 (12%)	42 (14%)	36 (12%)
2	5 (2%)	6 (2%)	6 (2%)	6 (2%)
>2	4 (2%)	4 (1%)	4 (1%)	4 (1%)



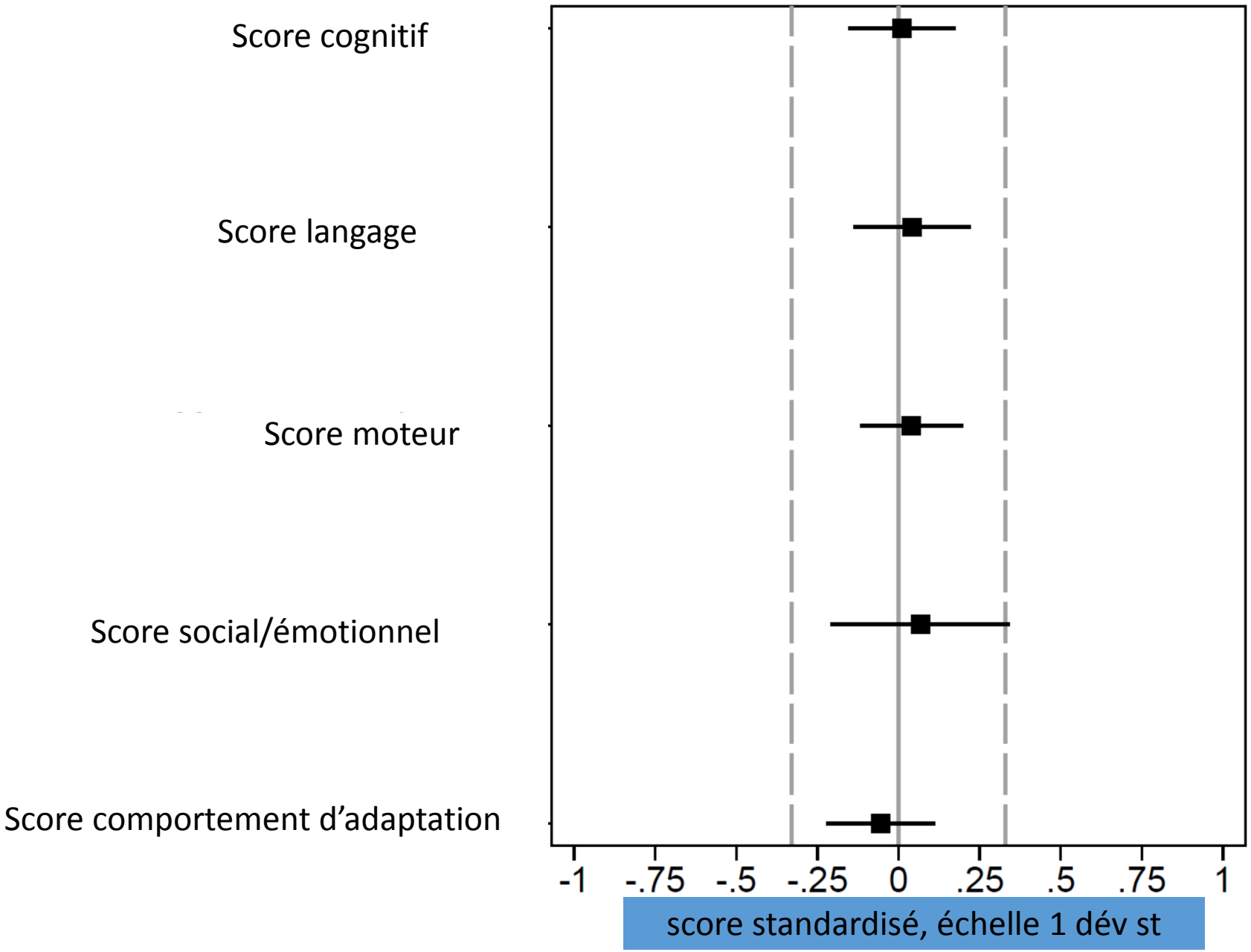
Scores composites - Résultats

	ALR proto	AG proto	ALR intention	AG intention
Cognitif, Score composite	98·6 (14·2)	98·2 (14·7)	98·6 (14·2)	98·2 (14·6)
Langage, Score composite	94·6 (15·4)	94·0 (15·6)	94·9 (15·5)	94·0 (15·6)
Moteur, Score composite	98·3 (13·2)	97·9 (13·4)	98·9 (13·5)	97·8 (13·4)
Social Emotionnel, Score composite	97·4 (19·0)	95·4 (18·3)	97·4 (19·2)	95·4 (18·3)
Comportement d'adaptation Score composite	93·1 (15·6)	94·3 (14·7)	93·4 (16·1)	94·3 (14·7)
MacArthur Bates Percentile du Score	32·4 (27·9)	34·7 (28·7)	33·6 (28·0)	34·7 (28·7)



Différence scores composites cognitifs ALR moins AG

Selon protocole imputations multiples	0,169 (-2,30 à 2,64)
Selon protocole cas complets	0,458 (-2,02 à 2,94)
Intention de traitement imputations multiples	0,256 (-2,06 à 2,57)
Intention de traitement cas complets	0,430 (-1,90 à 2,76)


Score cognitif
Score langage
Score moteur
Score social/émotionnel
Score comportement d'adaptation
-1
-.75
-.5
-.25
0
.25
.5
.75
1
score standardisé, échelle 1 dév st



Proportion en-dessous de 1 ou 2 déviations standard de la normale

	ALR proto (N=238)	AG proto (N=294)	ALR intention (N=292)	AG intention (N=295)
1 déviation standard sous la normale	27 (11%)	32 (11%)	32 (11%)	32 (11%)
2 déviations standard sous la normale	5 (2%)	7 (2%)	7 (2%)	7 (2%)

Rapport des risques

		RR: ALR/AG	Intervalle de confiance 95%		P value
1 déviation standard sous la normale	Proto	1,03	0,64	1,65	0,9073
	intention	1,01	0,64	1,59	0,9663
2 déviations standard sous la normale	proto	0,87	0,28	2,71	0,8139
	intention	1,00	0,36	2,82	0,9962



www.thelancet.com Published online October 25, 2015

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**

Conclusion

Une anesthésie générale réalisée dans la petite enfance et qui dure moins d'1 heure, n'entraîne pas, à l'âge de 2 ans, de différence cliniquement significative du développement neurologique par comparaison à une ALR vigile.

Istituto Giannina Gaslini



L'étude GAS, ce que nous j'ai appris jusqu'à présent

Istituto Giannina Gaslini

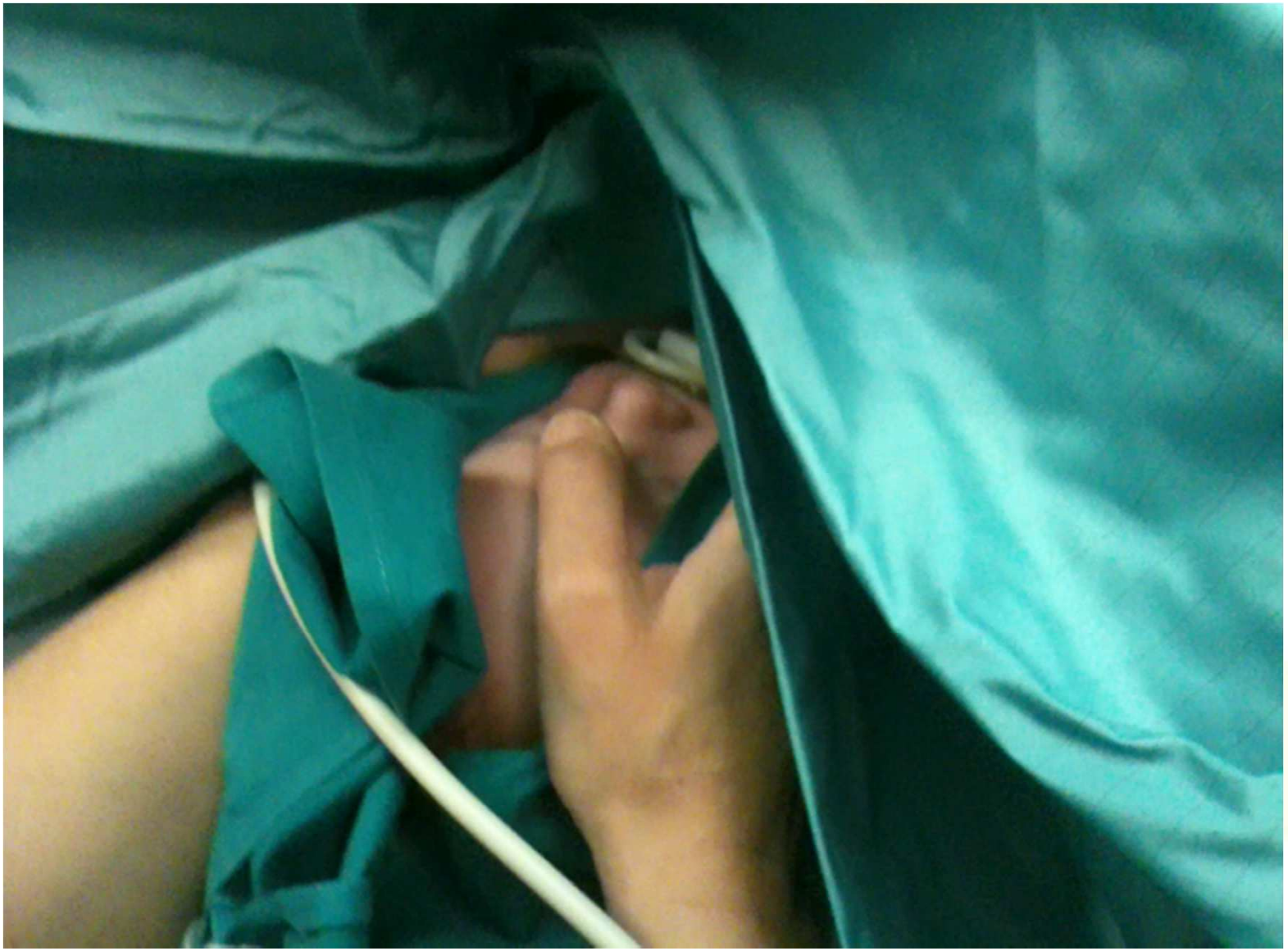
1ère leçon: le risque d'apnées

- Avec les agents anesthésiques modernes, il n'y a pas d'évidence que choisir une ALR vigile diminue le risque d'apnée
- Mais une ALR réussie diminue le risque d'apnée
- La rachianesthésie vigile est une bonne alternative à une AG
- La prématurité est le facteur de risque principal de présenter une apnée postopératoire: une surveillance cardio-respiratoire est donc fortement recommandée

THE WALL STREET JOURNAL.

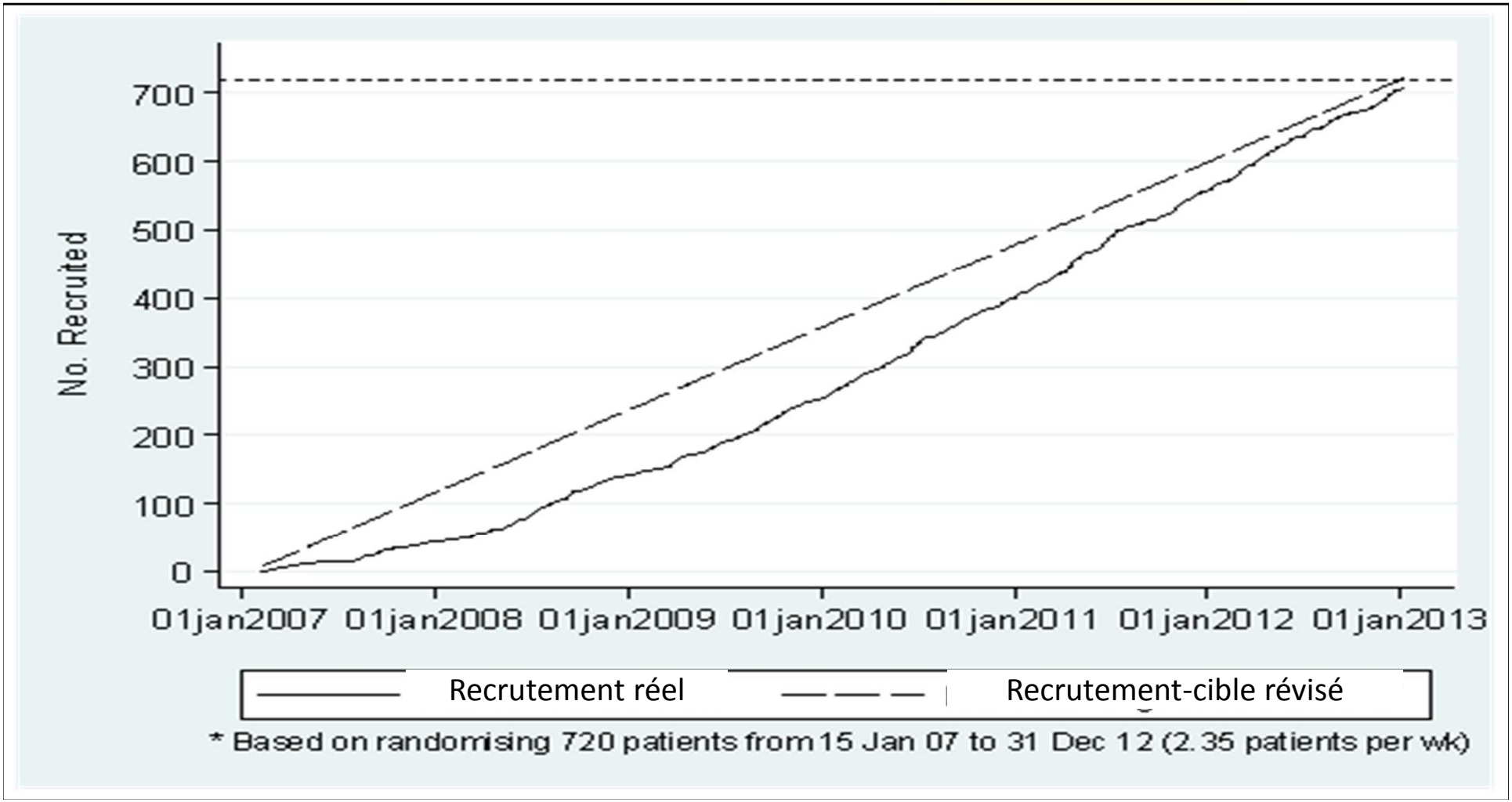
In association with
ESPA EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ANAESTHESIOLOGY

A Less Risky Anesthesia for Babies



2ème leçon – les défis d'une grande étude randomisée

Une étude de 10 ans!

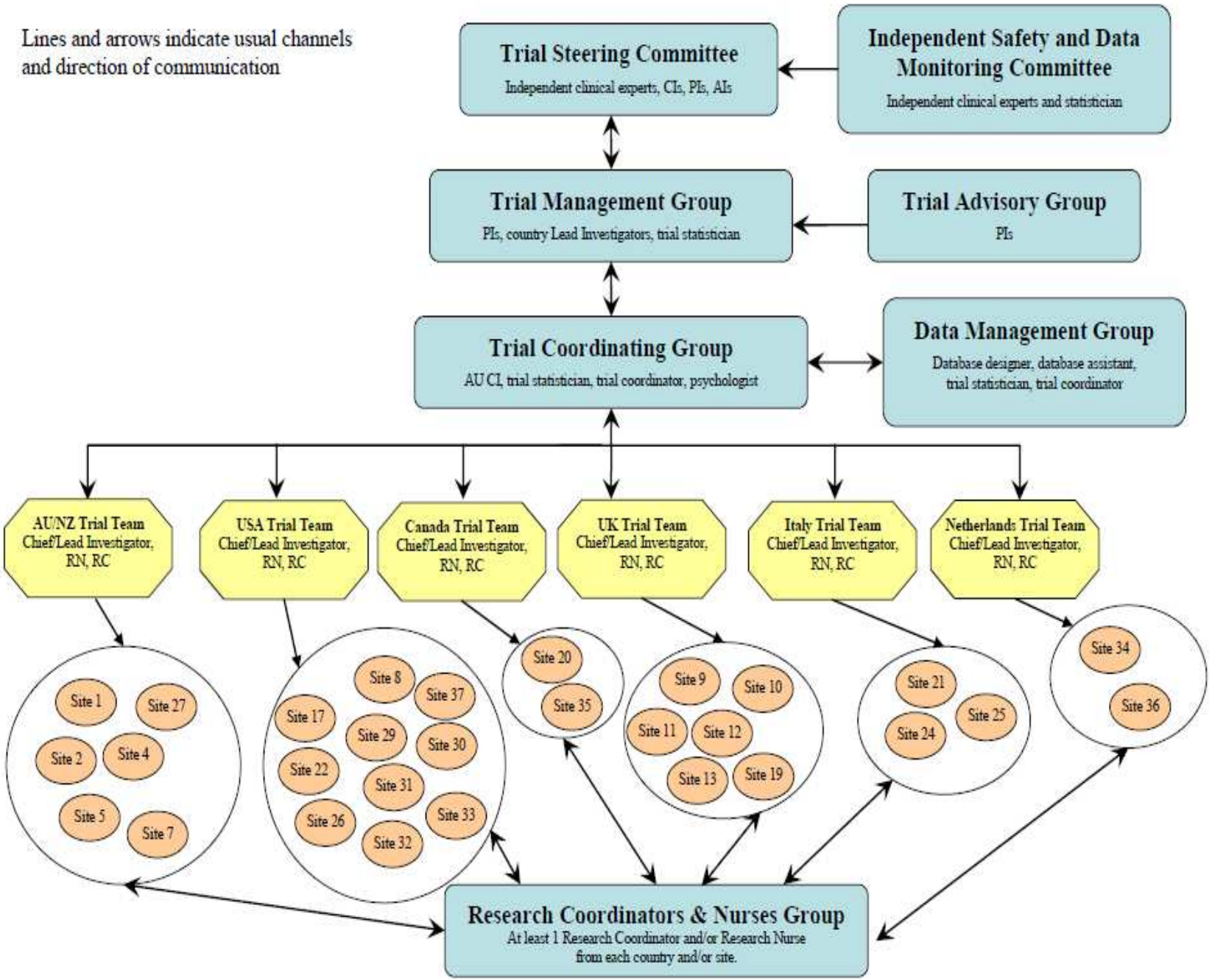


Délai d'approbation par les comités d'éthique 2007-2008

- Royaume-Uni: 2½ ans
- USA: 6-12 mois *(3 ans s'il fallait un financement)*
- Pays-Bas 9 mois
- NZ: 6 mois
- Australie: 4-6 mois
- Canada: 2-3 mois
- Italie: 2-3 mois



GAS – Organisational Structure





Investigateurs principaux

Leader local

statisticiens

Gestions des données

Gestionnaires des données

Encodage données

psychologues

pédiatres

infirmières

anesthésistes

coordinateurs

experts

- Leadership
- Communication
- Entretenir l'enthousiasme
- Qui doit être payé
- Qui est responsible de quoi
- Éducation de l'équipe
- Phases de l'étude



- L'étude GAS a coûté très cher
- Ne peut démarrer sans financement
- Le financement ne peut être obtenu si

  la faisabilité de l'étude n'est pas prouvée
- Les coûts et les sources de financement varient beaucoup





Le financement italien de GAS

Fonds des jeunes chercheurs 2012-14

Fonds d'essai clinique 2015-17

WPs	Sites	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Wp 1	1												
Wp 2	1												
Wp 2	2,3												
Wp 3	1,2,3												
Wp 4	1												
Wp 4	2,3												
Wp 5	1,2,3												
Wp 6	1												
Wp 6	2,3												
Wp 7	1,2,3												

Orange: recrutement

Jaune: suivi à 2 ans

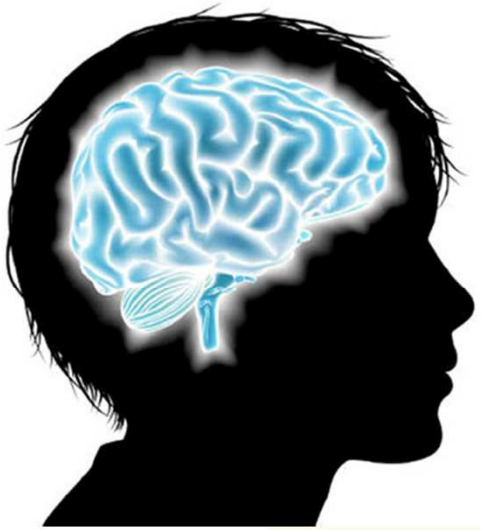
Bleu: suivi à 5 ans

Gris: analyse des données et publicati



Istituto Giannina Gaslini

Leçon 3: anesthésie et neurotoxicité



BMJ O

February 2

: final

te of

Box 1 Anaesthesia and Perioperative Care (May 2015)

Les dix priorités de recherche

What can we do to stop patients developing chronic pain after surgery?

How can patient care around the time of emergency surgery be improved?

Quels sont les effets délétères à long-terme de l'anesthésie, surtout si elle est répétée?

What outcomes should we use to measure the 'success' of anaesthesia and perioperative care?

How can we improve recovery from surgery for elderly patients?

For which patients does regional (local) anaesthesia give better outcomes than general anaesthesia?

Quels sont les effets de l'anesthésie sur le cerveau en développement?

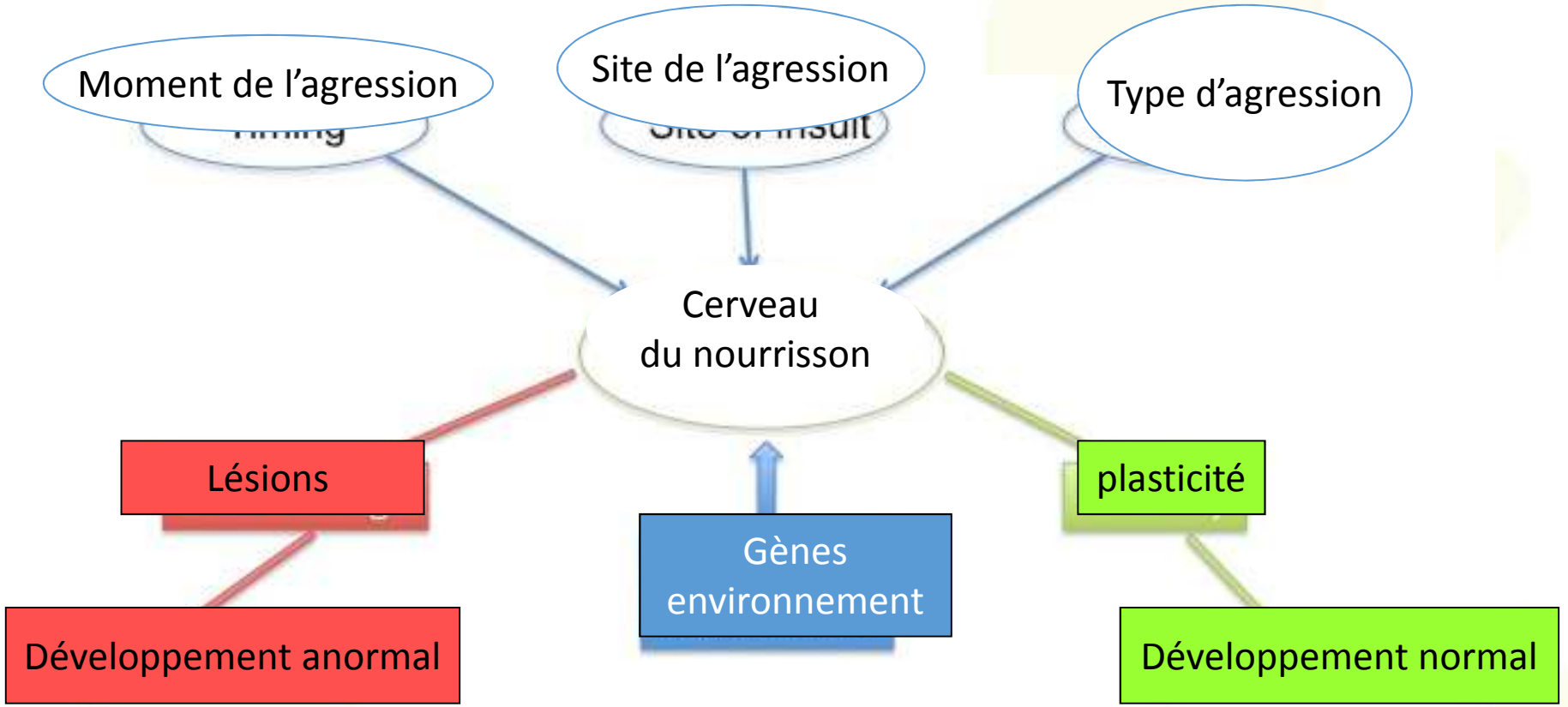
Do enhanced recovery programmes (fast-track surgery to speed up patient recovery) improve short and long-term outcomes?

How can preoperative exercise or fitness training, including physiotherapy, improve outcomes after surgery?

How can we improve communication between the teams looking after patients throughout their surgical journey?

Transposer les données animales à l'homme

Disma N, Hansen T. Minerva Anestesiologica 2016



SYSTEMATIC REVIEW

A systematic review of methodology applied during preclinical anesthetic neurotoxicity studies: important issues and lessons relevant to the design of future clinical research

Nicola Disma[1], Maria C. Mondardini[2], Niccolò Terrando[3], Anthony R. Absalom[4] & Federico Bilotta[5]

Andreas W. Loepke[1,2] & Laszlo Vutskits[3]

Par définition, les études animales n'auront jamais les mêmes objectifs que la recherche sur l'homme

. While definitive answers regarding human applicability of anesthetic exposure early in

La connaissance des effets à long-terme doit venir d'études cliniques humaines

fore have to come from clinical studies, properly assessed animal studies will contribute to advance patient safety and improve clinical outcomes by elucidating the phenomenon's mechanism, as envisioned by

Istituto Giannina Gaslini



Anesthetic Neurotoxicity — Clinical Implications of Animal Models

Bob A. Rappaport, M.D., Santhanam Suresh, M.D., Sharon Hertz, M.D., Alex S. Evers, M.D., and Beverley A. Orser, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 372;9 NEJM.ORG FEBRUARY 26, 2015

... en attendant des études cliniques
qui déterminent de façon certaine
que les agents anesthésiques ne sont pas toxiques pour l'homme,

les chirurgiens, les anesthésistes et les parents
doivent réfléchir soigneusement à l'urgence
de réaliser une intervention chez un enfant âgé de moins de 3 ans



Ce que j'ai appris jusqu'à présent: conclusions

- L'étude GAS a été une grande chance (recherche, vie personnelle)
- Travailler en réseau est essentiel
- Les conséquences neurologiques de l'anesthésie font partie des 10 priorités de recherche
- Une étude ne peut répondre à toutes les questions (anesthésies multiples, longue anesthésie etc.)
- Si les données à 5 ans confirment ce qui est déjà observé, GAS prouvera de manière incontestable la sécurité de l'anesthésie, ce qui pourra être étendu à la majorité des chirurgies réalisées dans la petite enfance.



Centres qui ont participé à l'étude GAS

Australie et Nlle Zélande:

•Royal Children's Hospital, Melbourne
•Monash Medical Centre, Melbourne
•Cabrini Hospital Melbourne
•Casey Hospital Melbourne
•Women's and Children's , Adelaide
•Princess Margaret Hospital, Perth
•Starship Children's Hospital, Auckland

USA

•Children's Hospital, Boston
•Children's Memorial Hospital Chicago
•Dartmouth Hitchcock Medical Centre
•Vanderbilt Children's Hospital, Nashville
•The University of Iowa Hospital,
•Children's Medical Centre, Dallas
•Children's Hospital of Philadelphia
•Seattle Children's Hospital
•The Children's Hospital, Denver
•The University of Vermont/Fletcher Allen Health Care in Burlington, Vermont

Royaume-Uni :

- Royal Hospital for Sick Children, Glasgow
- Bristol Royal Hospital for Children
- Birmingham Children's Hospital NHS Trust
- Royal Belfast Hospital for Sick Children
- Royal Liverpool Children's NHS-Alder Hay Hospital
- Sheffield Children's Hospital

Italie:

- Gaslini Hospital for Children, Genoa
- Buzzi Children's Hospital, Milan
- Ospedali Riuniti, Bergamo

Pays-Bas :

- Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Centre Utrecht, The Netherlands
- Universitair Medisch Centrum Groningen

Istituto Giannina Gaslini



- **Mary Ellen McCann**
- **Nicola Disma**
- **Jurgen De Graaff**
- **Davinia Withington**
- **Liam Dorris**
- **Graham Bell**

- Robyn Stargatt
- David Bellinger
- Tibor Schuster
- Sarah Arnup
- Pollyanna Hardy
- Rod Hunt
- Michael Takagi
- Gaia Giribaldi
- Penelope Hartmann

- Ida Salvo
- Neil Morten
- Britta von Ungern Sternberg
- Bruno Locatelli
- Niall Witon
- Anne Lynn
- Joss Thomas
- David Polaner
- Oliver Bagshaw
- Peter Szmuk
- Anthony Absalom
- Geoff Frawley
- Charles Berde
- Gillian Ormond
- Jacki Marmor
- **The GAS Consortium**



Comité de pilotage

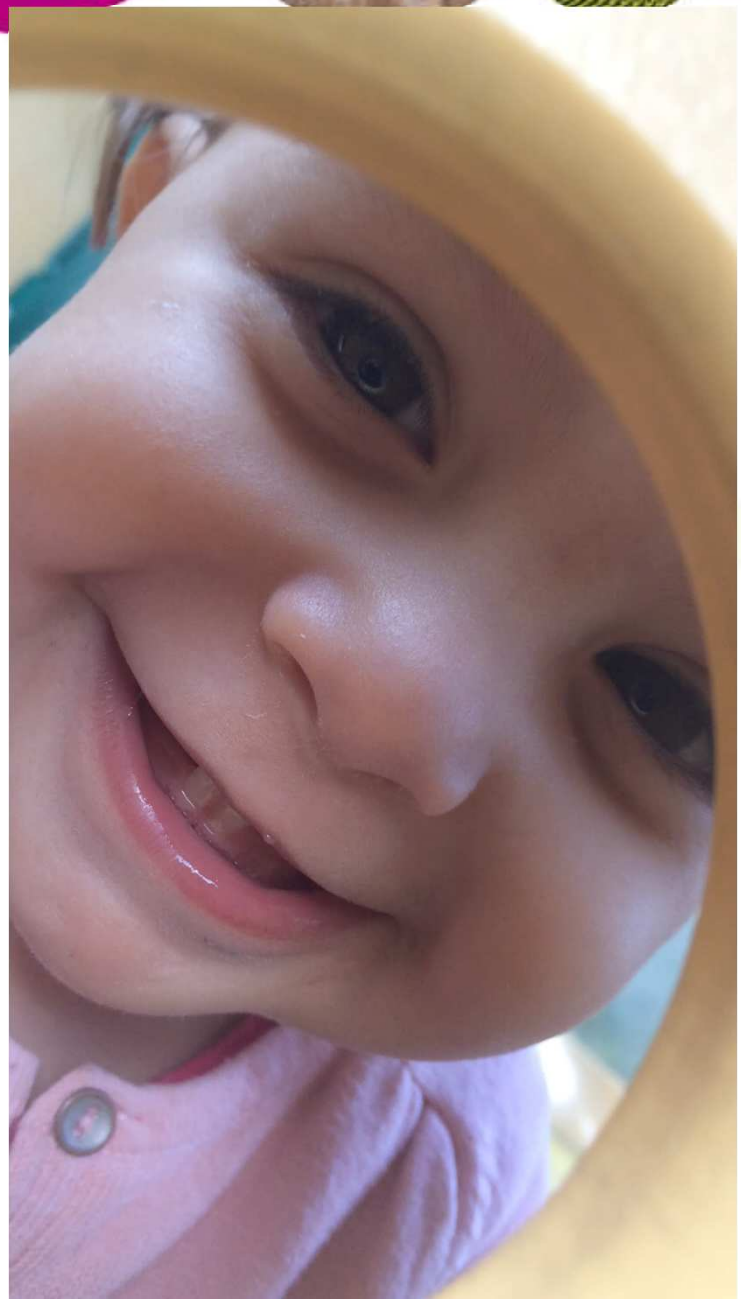
- Paul Myles
- Kate Leslie
- Neil McIntosh
- Andy Wolf
- John Carlin
- *Andrew Davidson*
- *Mary Ellen McCann*
- *Nicola Disma*
- *Davinia Withington*
- *Jurgen De Graaff*
- *Rod Hunt*
- *David Bellinger*
- *Charles Berde*

Comité de contrôle des données

- Jonathan de Lima
- Greg Hammer
- Val Gebski
- David Field
- Dick Tibboel

Istituto Giannina Gaslini





Grazie per l'attenzione

NicolaDisma@Gaslini.org



Authors of the GAS-Study. From left to right: Nicola Disma, Andrew Davidson and Jurgen de Graaff

Istituto Giannina Gaslini