HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON



Détermination de la dose optimale d'éphédrine dans le traitement de l'hypotension artérielle induite par l'induction anesthésique par sévoflurane chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de six mois

Dr Anne-Sarah SZOSTEK
Hôpital Femme Mère Enfant
Bron - Lyon
anne-sarah.szostek01@chu-lyon.fr

HCL
HOSPICES CIVILS DE LYON

39e CONGRÈS ANNUEL DE L'ADARPEF

Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française

25 & 26 MARS 2022
MONTPELLIER
Le Corum

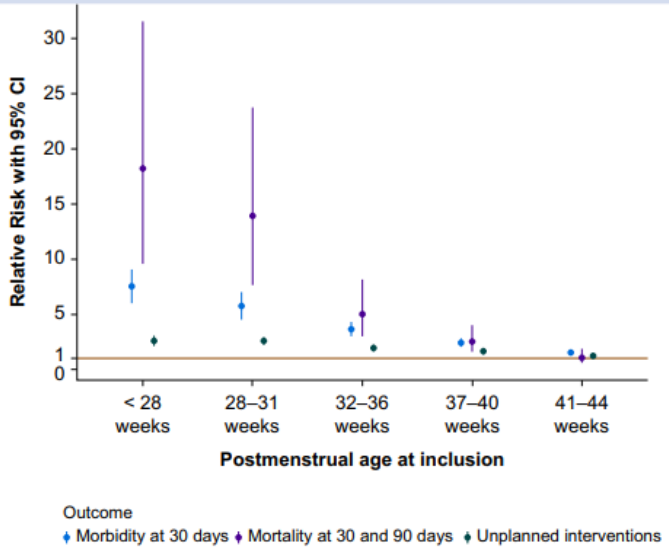


Fig 2. Relative risk and 95% confidence intervals (CI) for the three outcomes: interventions, morbidity, and mortality, stratified by post-menstrual age (PMA) at inclusion. PMA 45–60 weeks is considered the reference category (red line).

Lancet Respir Med 2017;
5: 412–25

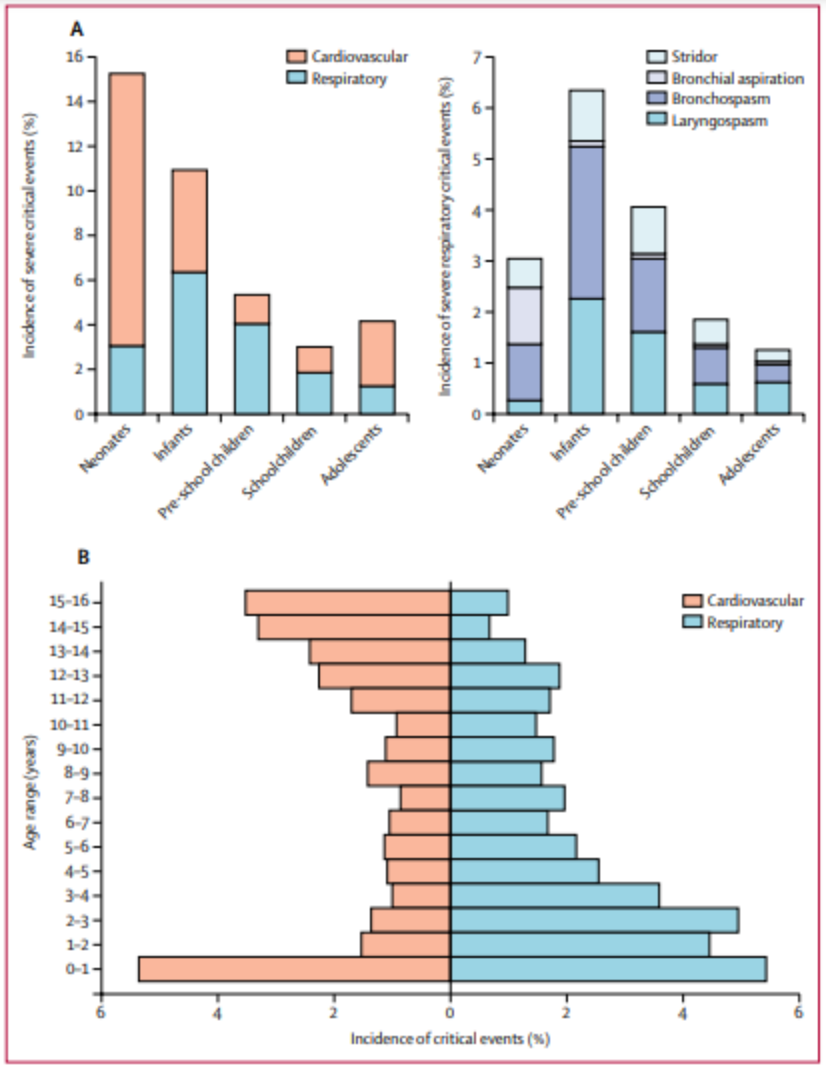


Figure 2: Distribution of severe critical events throughout the age groups
(A) Relative incidence and of respiratory and cardiovascular events (%) and the relative distribution of the four respiratory critical events (%). (B) Age distribution of cardiovascular (orange) and respiratory (blue) critical events.

BJA

British Journal of Anaesthesia, 126 (6): 1157–1172 (2021)
doi: 10.1016/j.bja.2021.02.016
Advance Access Publication Date: 1 April 2021
Paediatric Anaesthesia

PAEDIATRIC ANAESTHESIA

Morbidity and mortality after anaesthesia in early life: results of the European prospective multicentre observational study, neonate and children audit of anaesthesia practice in Europe (NECTARINE)

Nicola Disma[1,*], Francis Veyckemans[2], Katalin Virag[3], Tom G. Hansen[4,5], Karin Becke[6], Pierre Harlet[7], Laszlo Vutskits[8,9], Suellen M. Walker[10], Jurgen C. de Graaff[11], Marzena Zielinska[12], Dusica Simic[13], Thomas Engelhardt[14] and Walid Habre[8,9], for the NECTARINE Group of the European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network[†]

Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe

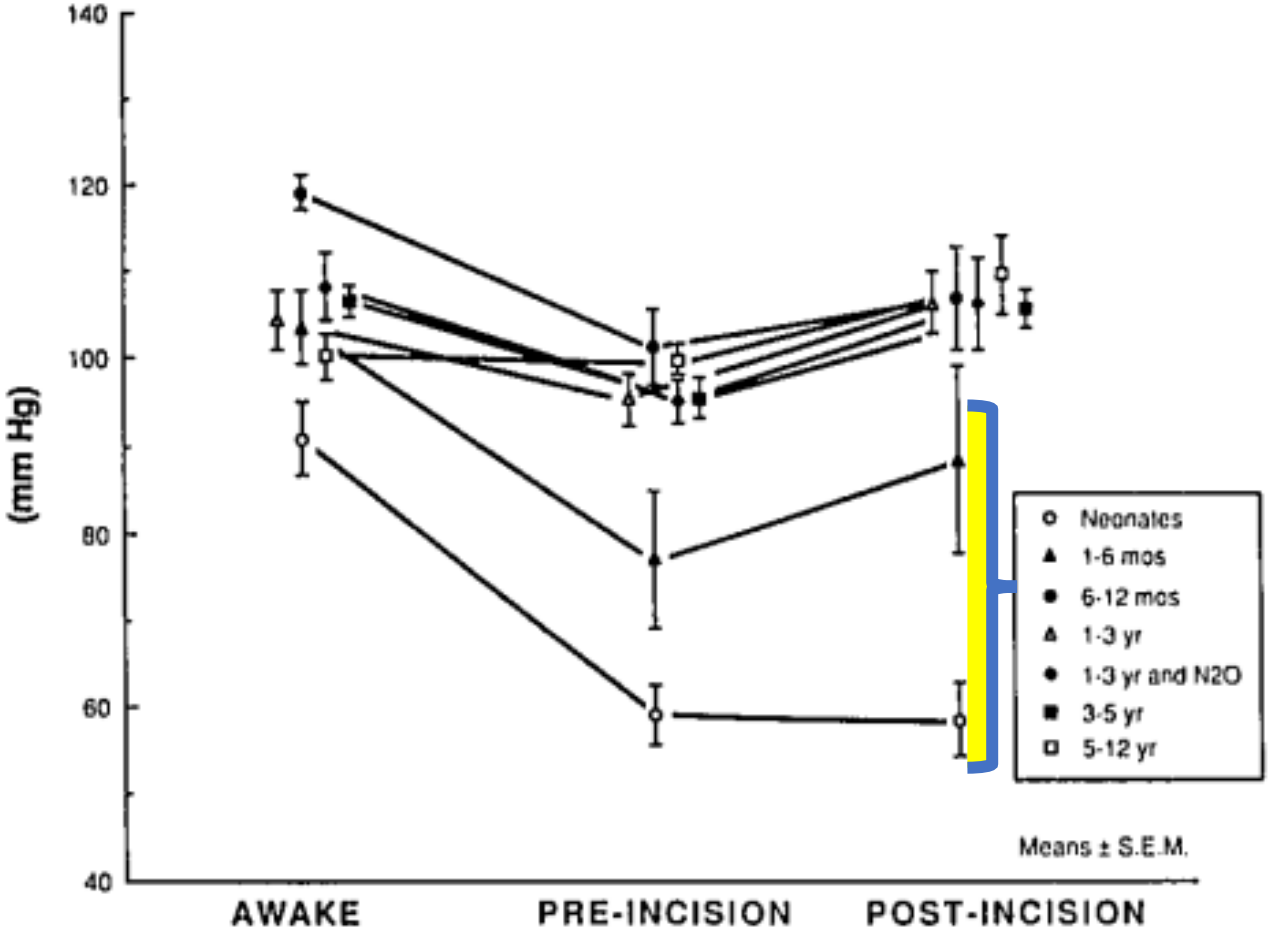
*Walid Habre, Nicola Disma, Katalin Virag, Karin Becke, Tom G Hansen, Martin Jöhr, Brigitte Leva, Neil S Morton, Petronella M Vermeulen, Marzena Zielinska, Krisztina Boda, Francis Veyckemans, for the APRICOT Group of the European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network**

HCL
HOSPICES CIVILS DE LYON

39e CONGRÈS ANNUEL DE L'ADARPEF

Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française

25 & 26 MARS 2022
MONTPELLIER
Le Corum



Anesthesiology
80:814–824, 1994
© 1994 American Society of Anesthesiologists, Inc.
J. B. Lippincott Company, Philadelphia

The Pharmacology of Sevoflurane in Infants and Children

Jerrold Lerman, B.A.Sc., M.D., F.R.C.P.C., Nancy Sikich, R.N.,†*
Sam Kleinman, M.D.,‡ Steve Yentis, M.B., F.R.C.P.‡

Journal of Perinatology (2007) 27, 469–478
© 2007 Nature Publishing Group All rights reserved. 0743-8346/07 $30
www.nature.com/jp

STATE-OF-THE-ART

Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review

EM Dempsey[1,2] and KJ Barrington[1,2]

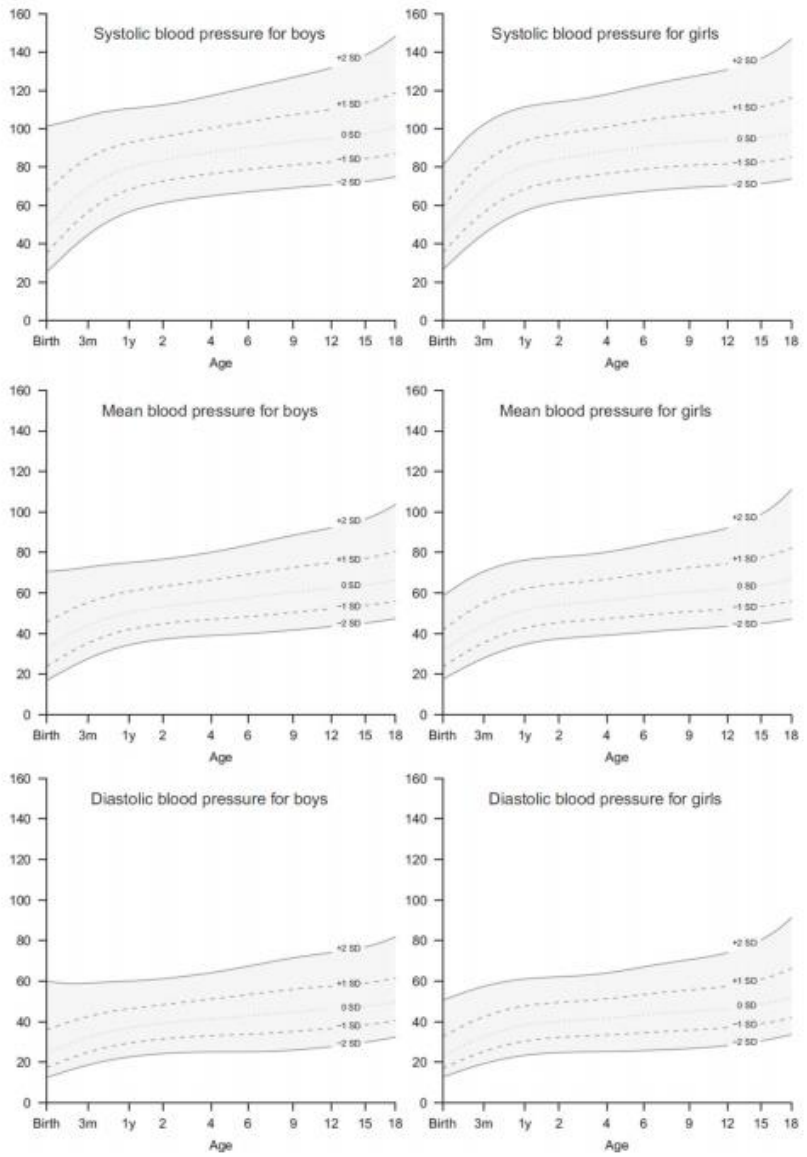


Fig. 2.
Reference curves for noninvasive blood pressure for boys and girls during anesthesia during the preparation phase in relation to age.

39e CONGRÈS ANNUEL DE L'ADARPEF

Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française

25 & 26 MARS 2022 MONTPELLIER Le Corum

Systolic Blood Pressure in a Population of Infants in the First Year of Life: The Brompton Study

Michael de Swiet, MD, MRCP, Peter Fayers, BSc, and Elliot Anthony Shinebourne, MD, FRCP

From the Department of Paediatrics, Cardiothoracic Institute, and the Medical Research Council, Tuberculosis and Chest Diseases Unit, Brompton Hospital, Fulham Road, London

ELSEVIER

Clinics in Perinatology
Volume 47, Issue 3, September 2020, Pages 469-485

Neonatal Blood Pressure Standards: What Is "Normal"?

Beau Batton MD ✉

Pediatric Anesthesia 2009 **19**: 1048–1053 doi:10.1111/j.1460-9592.2009.031

How do pediatric anesthesiologists define intraoperative hypotension?

OLUBUKOLA O. NAFIU MD FRCA, TERRI VOEPEL-LEWIS MSN RN, MICHELLE MORRIS MS, WILSON T. CHIMBIRA MD FRCA, SHOBHA MALVIYA MD, PAUL I. REYNOLDS MD AND KEVIN K. TREMPER MD PHD
Department of Anesthesiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

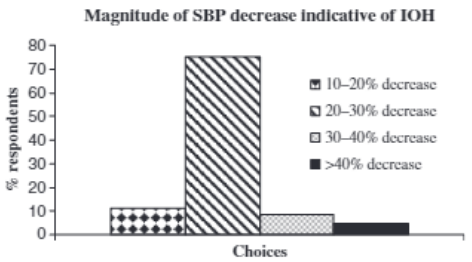


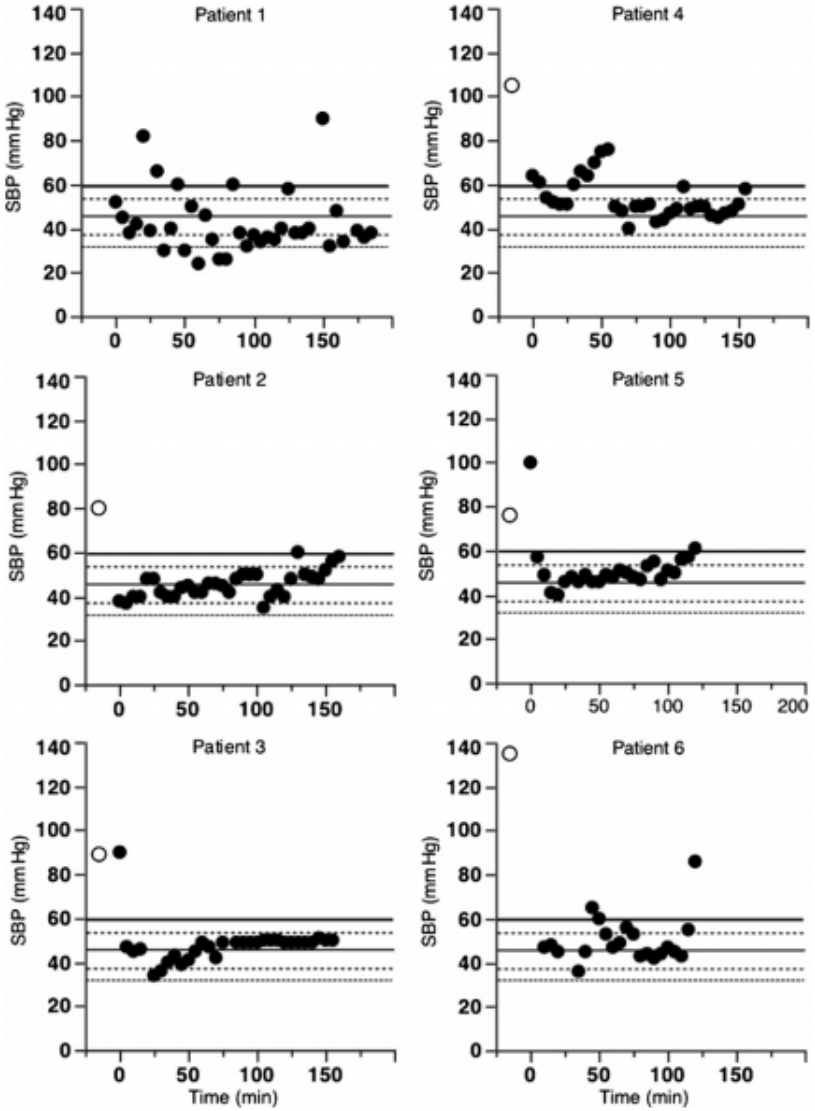
Figure 2
Histogram showing decreases in SBP value from baseline that is considered indicative of hypotension. All observations are proportion of respondents. SBP, systolic blood pressure.

Reference Values for Noninvasive Blood Pressure in Children during Anesthesia:

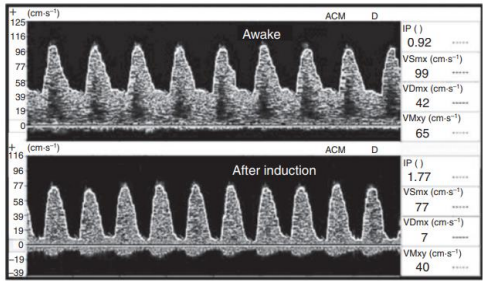
A Multicentered Retrospective Observational Cohort Study

Jurgen C. de Graaff, M.D., Ph.D., Wietze Pasma, D.V.M., Stef van Buuren, Ph.D., Jesse J. Duijghuisen, M.D., Olubukola O. Nafiu, M.D., Sachin Kheterpal, M.D., and Wilton A. van Klei, M.D., Ph.D.

Anesthesiology. Author manuscript; available in PMC 2017 November 01.



McCann ME, Schouten ANJ, Dobija N, Munoz C, Stephenson L, Poussaint TY, et al. **Infantile postoperative encephalopathy: perioperative factors as a cause for concern**. *Pediatrics. mars 2014;133(3):e751-757*.



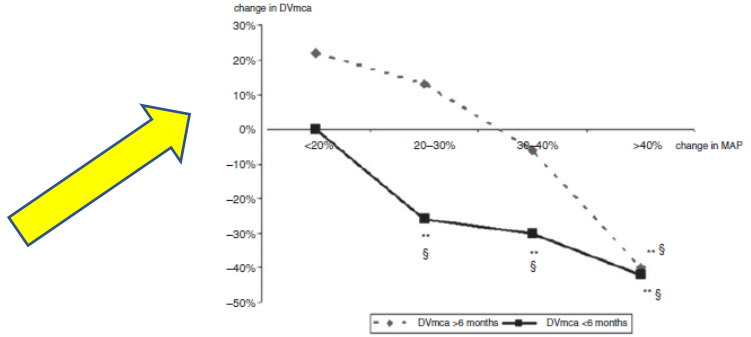
39e CONGRÈS ANNUEL DE L'ADARPEF

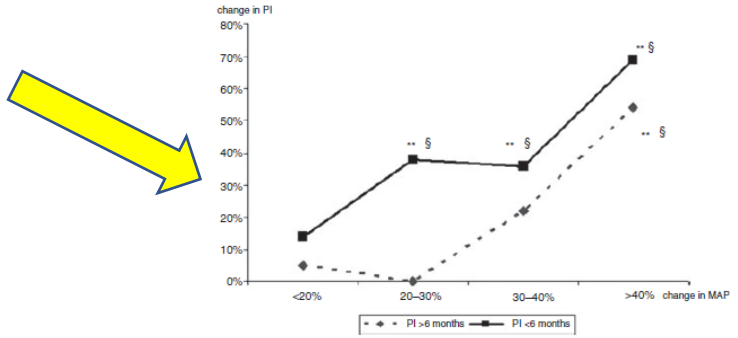
Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française

25 & 26 MARS 2022 MONTPELLIER Le Corum

- < 2 ans, DTC et NIRS, sous-groupe < 6 mois
- Chute du DSC pour chute de **PAM > 20 %** ou seuil de **38 mm Hg**
- Diminution de l'oxygénation cérébrale pour une PAM **< 33 mm Hg**

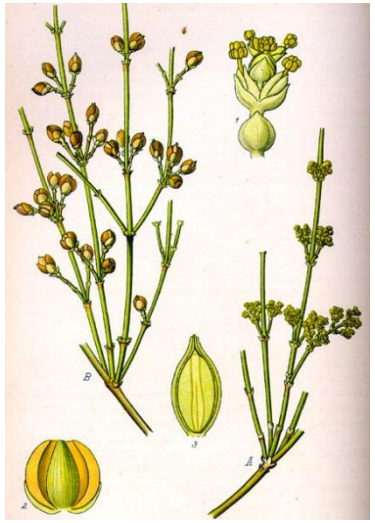
=> La baisse du DSC et l'augmentation de l'IP sont en relation avec la baisse de PAM (et c'est plus marqué chez le – de 6 mois)





- Rhondali O, Mahr A, Simonin-Lansiaux S, De Queiroz M, Rhzioual-Berrada K, Combet S, et al. **Impact of sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in children younger than 2 years**. *Paediatr Anaesth. oct 2013;23(10):946-51.*
- Rhondali O, Juhel S, Mathews S, Cellier Q, Desgranges F-P, Mahr A, et al. **Impact of sevoflurane anesthesia on brain oxygenation in children younger than 2 years**. *Paediatr Anaesth. juill 2014;24(7):734-40.*
- Rhondali O, André C, Pouyau A, Mahr A, Juhel S, De Queiroz M, et al. **Sevoflurane anesthesia and brain perfusion**. *Paediatr Anaesth. févr 2015;25(2):180-5.*





39e CONGRÈS ANNUEL DE L'ADARPEF
Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française

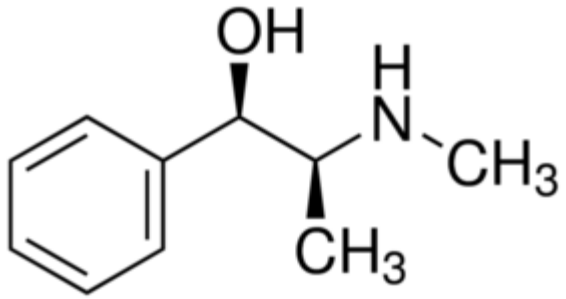


ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé



Amine sympathomimétique : action directe sur α et β (post-synaptiques) + indirecte (↑ libération noradrénaline et dopamine par terminaisons nerveuses sympathiques)

VIDAL



Hemodynamic Effects of Intravenous Ephedrine in Infants and Children Anesthetized with Halothane and Nitrous Oxide

Anesth Analg 1996;82:568–73

Noriko Taguchi, MD, Toshiaki Nishikawa, MD, Shinichi Inomata, MD, Masakazu Taguchi, MD, Soichiro Yamashita, MD, and Hiroshi Naito, MD

Department of Anesthesiology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba City, Ibaraki, Japan

Table 3. Hemodynamic Responses to Intravenous Ephedrine 0.2 mg/kg in Patients Anesthetized with 1 MAC Halothane and Nitrous Oxide in Oxygen

	Group				
	A (<1.0 yr)	B (1–1.99 yr)	C (2–5.99 yr)	D (6–9.99 yr)	E (≥10 yr)
No. of patients	8	11	20	11	5
Mean blood pressure (mm Hg)					
Baseline	52 ± 7	56 ± 6	60 ± 7	65 ± 3†	68 ± 11†
Maximum change from baseline	10 ± 5	13 ± 3	15 ± 5	18 ± 3*	23 ± 7‡
Heart rate (bpm)					
Baseline	135 ± 16	126 ± 11	101 ± 15†	76 ± 8‡	65 ± 12‡
Maximum change from baseline	7 ± 2	8 ± 3	8 ± 5	6 ± 3	7 ± 4

Values are mean ± SD.
* $P < 0.05$ versus Group A.
† $P < 0.05$ versus Groups A and B.
‡ $P < 0.05$ versus Groups A, B, and C.



Boucher P, Desgranges F-P, De Quieroz Siqueira M, Rhondali O. Utilisation de l'éphédrine pour le traitement de l'hypotension artérielle per anesthésique chez l'enfant de moins de six mois. Ann Fr Anesth Reanim 2013;32(Suppl 1),A43, 2013 SFAR; Paris

Dose (mg/kg)	< 0,3 (n=88)	0,3-0,6 (n=36)	≥ 0,6 (n=17)	p
ΔPAS (%)	17±16	25±18	44±37	< 0.001
ΔPAM (%)	16±19	28±21	42±41	< 0.001

⇒ **↑ significative PAS/PAM/PAD**

⇒ **Doses significativement + hautes chez les succès thérapeutiques**

⇒ **Effet dose-dépendant**

⇒ **Aucun EIG (notamment Tachycardie majeure)**

- Rétrospective monocentrique, 18 mois, HFME (Bloc opératoire de pédiatrie)
- AG / Hypotension peropératoire / Injection d'éphédrine
- Augmentation de la PAM initiale > 80% (succès thérapeutique)
- 141 enfants âgés de 0-196 jours
- Ephédrine = 0,07 à 1,33 mg/kg

- Travail de modélisation non linéaire
- Simulations d'essais cliniques (100 réplications de 200 patients)

Dose (mg/kg)	% de patients pour lesquels la PAM post éphédrine est > 80 % de la PAM basale (Médiane [IC 90%])
0	0.5 [0.0-1.0]
0.1	3.0 [1.5-6.0]
0.2	9.5 [5.5-1.2]
0.4	21 [16-26]
0.6	34 [28-39]
0.8	43 [39-50]
1	51 [45-57]
1.2	57 [52-62]
1.4	63 [56-67]
1.6	66 [60-71]
1.8	69 [65-75]
2	72 [67-77]

HCL
HOSPICES CIVILS DE LYON



ETUDE EPHEDRINE



- **Prospective, randomisée, contrôlée, en ouvert, en escalade de dose, multicentrique**

(Hôpital Estaing -CHU de Clermont-Ferrand; Hôpital Nord – CHU de St-Etienne; Hôpital Femme Mère Enfant – CHU de Lyon)

- **Inclusion** : NN et NRS < 6 mois, AG induction sévoflurane
- **Randomisation**: si ***chute de plus de 20 % de leur PAM avant induction***, malgré un remplissage vasculaire de 10 ml/kg de NaCl 0,9%.
- Informatisée entre 0,1 mg/kg et doses testées
- Taux de refus initialement estimé à 20%
- Période totale de recrutement initiale prévue de 24 mois



Dose (mg/kg)	0,1	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4
Cohort 1	10	10	0	0	0	0
Cohort 2	5	5	10	0	0	0
Cohort 3	3	3	4	10	0	0
Cohort 4	2	2	3	3	10	0
Cohort 5	2	2	2	2	2	10
Cohort 6	2	2	2	2	5	7
Total	24	24	21	17	17	17

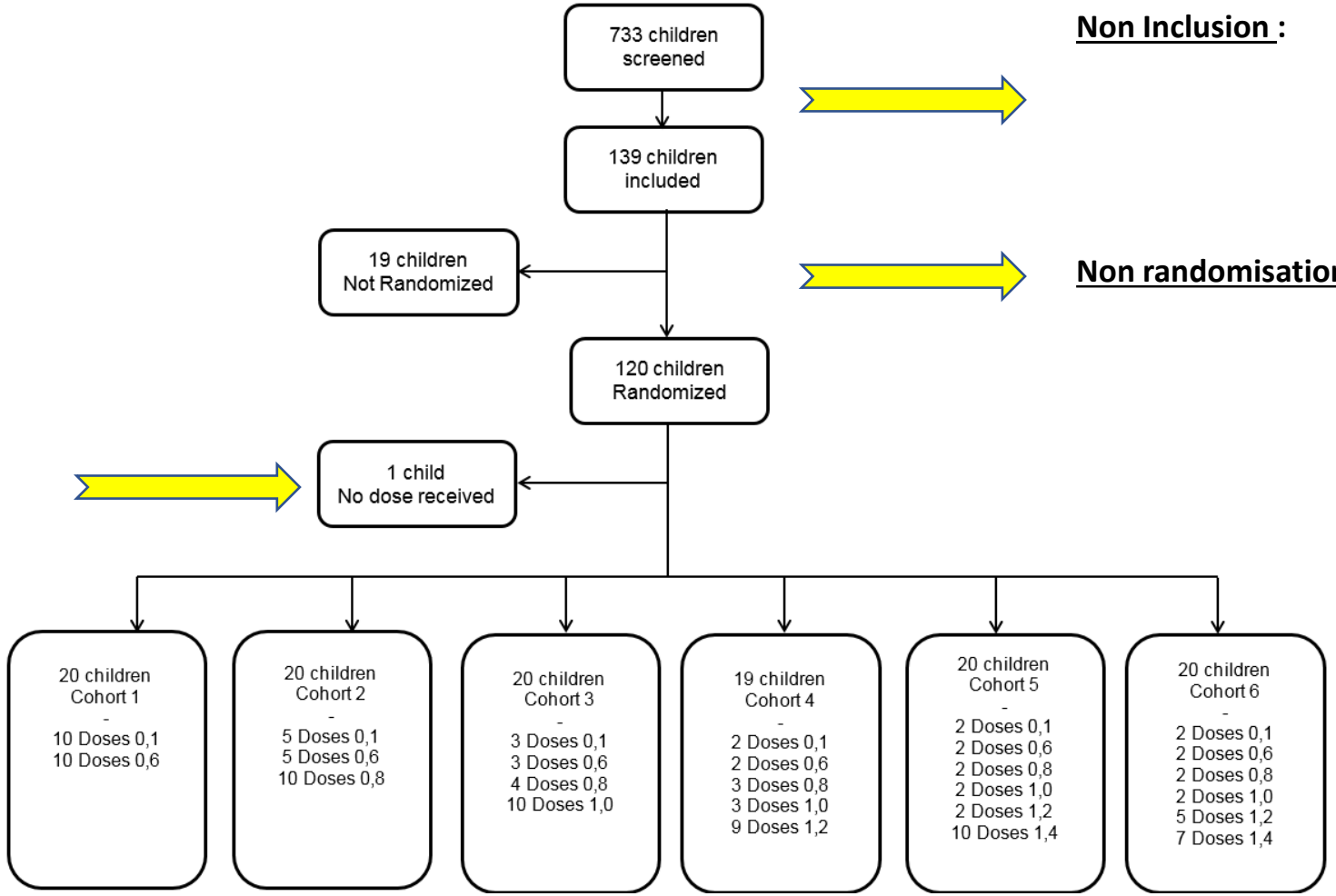
- **Cohortes** de 20 patients
- Pause entre chaque cohorte
- Pour analyse par comité indépendant



- **<u>Critère de jugement principal :</u>** Variation de la PAM dans les 10 minutes post injection d'éphédrine
- **<u>Succès thérapeutique</u>** : restauration de > 80% PAM basale
- Objectif d'obtenir un écart d'efficacité de 55% par rapport à la dose de référence
- **<u>Critères secondaires</u>** :
  - Retour à une valeur seuil de 38 mm Hg
  - Variations de la rSO_2c
  - Tolérance
- Pas d'analyse intermédiaire prévue


39e CONGRÈS ANNUEL DE L'ADARPEF
Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française
25 & 26 MARS 2022
MONTPELLIER
Le Corum

RESULTATS



Non Inclusion :

Refus parental +++++

Etude non proposée en CPA

Personnel disponible

Impossibilité de prendre une TA basale

Non randomisation :

12 Pas de chute de PAM

2 Ephedrine avant rando

4 Problème informatique (connexion internet)

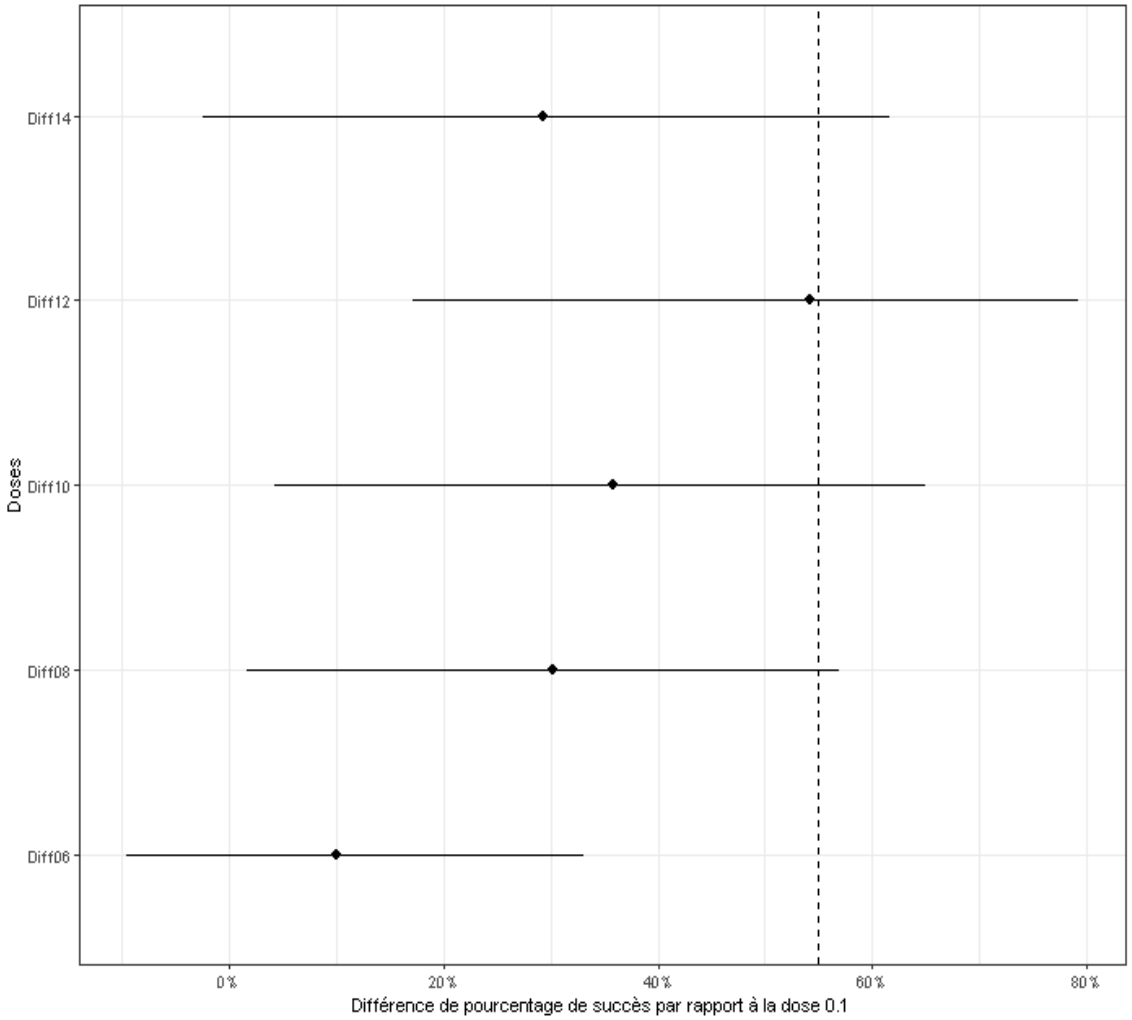
1 annulation AG en salle

Juin 2015 – Septembre 2020

		Ephedrine – randomized dose (mg/kg)						All
		0.1	0.6	0.8	1	1.2	1.4	
	N	24	24	21	17	16	17	119
Sex								
Male	N (%)	15 (63)	22 (92)	14 (67)	14 (82)	11 (69)	13 (76)	89 (75)
Female	N (%)	9 (37)	2 (8)	7 (33)	3 (18)	5 (31)	4 (24)	30 (25)
Age at randomization (months)	Mean (+/- Std)	3.05 (+/- 1.49)	2.73 (+/- 1.13)	2.59 (+/- 1.32)	2.59 (+/- 1.29)	2.81 (+/- 1.54)	2.60 (+/- 1.17)	2.74 (+/- 1.31)
Corrected age at randomization (months)	Mean (+/- Std)	2.32 (+/- 1.75)	1.74 (+/- 1.43)	1.90 (+/- 1.42)	1.61 (+/- 1.65)	2.02 (+/- 1.78)	1.70 (+/- 1.31)	1.90 (+/- 1.55)
Age < 3 months	N (%)	10 (41.7)	17 (70.8)	13 (61.9)	11 (64.7)	10 (62.5)	12 (70.6)	73 (61.3)
Age ≥ 3 months	N (%)	14 (58.3)	7 (29.2)	8 (38.1)	6 (35.3)	6 (37.5)	5 (29.4)	46 (38.7)
Birth term (weeks of amenorrhea)	Mean (+/- Std)	37.83 (+/- 3.17)	36.71 (+/- 3.50)	37.95 (+/- 3.19)	36.71 (+/- 4.63)	37.56 (+/- 3.22)	37.06 (+/- 3.78)	37.32 (+/- 3.54)
Most recent weight (kg)	Mean (+/- Std)	5.38 (+/- 1.59)	5.11 (+/- 1.36)	4.89 (+/- 1.05)	4.70 (+/- 1.40)	4.85 (+/- 1.43)	4.61 (+/- 1.01)	4.96 (+/- 1.33)
Reference mBP (mm Hg)	Mean (+/- Std)	69 (+/- 12)	69 (+/- 11)	68 (+/- 11)	69 (+/- 11)	70 (+/- 9)	72 (+/- 11)	70 (+/-11)
mBP justifying randomization/ reference mBP	Mean (+/- Std)	0.63 (+/- 0.09)	0.59 (+/- 0.09)	0.59 (+/- 0.11)	0.62 (+/- 0.11)	0.58 (+/- 0.09)	0.62 (+/- 0.11)	0.61 (+/- 0.10)

		Ephedrine – randomized dose (mg/kg)						All
		0.1	0.6	0.8	1	1.2	1.4	
TYPE OF SURGERY	N	24	24	21	17	16	17	119
Orthopedic surgery	N (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
Urovisceral surgery	N (%)	17 (70.8)	20 (83.3)	18 (85.6)	15 (88.2)	15 (93.8)	14 (82.4)	99 (83.2)
Neurosurgery	N (%)	5 (20.8)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5.0)
Thoracic surgery	N (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (6.2)	0 (0)	2 (1.7)
Gastroenterological surgery	N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.9)	1 (0.8)
Maxillofacial surgery	N (%)	2 (8.4)	3 (12.5)	1 (4.8)	2 (11.8)	0 (0)	1 (5.9)	1 (0.8)
DURATION OF SURGERY								
Duration (minutes)	Mean (+/- Std)	56 (+/- 50)	59 (+/-60)	49 (+/-37)	56 (+/-53)	43 (+/- 32)	58 (+/- 48)	54 (+/- 48)
Associated regional anesthesia (yes)	N (%)	17 (70.8)	21(87.5)	19 (90.5)	13 (76.5)	16 (100)	14 (82.3)	100 (84.0)

Main demographics and baseline characteristics



1.2 mg/kg (**OR=19.9, CI [3.1-175.8], P=0.003**).



- Pas d'EIG (7 EI dont 3 EIG sans pertinence clinique et non relié à éphédrine)
- Tendance doses sup < 3 mois-préma


39e CONGRÈS ANNUEL DE L'ADARPEF
Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française
25 & 26 MARS 2022
MONTPELLIER
Le Corum

DISCUSSION



- 1ère étude montrant que des doses d'éphédrine supérieures à celles recommandées sont nécessaires chez le moins de 6 mois
- Dose optimale : 1,2 mg / kg
- Quasiment tous les patients sont revenus au dessus de la valeur seuil de 38 mm Hg (109)
- Nouvelle étude avec < 3 mois/préma ?
- Dose optimale à déterminer seule chute de PAM initiale ?
- Surestimation initiale de la PAM ?


39e CONGRÈS ANNUEL DE L'ADARPEF
Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française
25 & 26 MARS 2022
MONTPELLIER
Le Corum

CONCLUSION



- La dose optimale d'éphédrine à administrer lors d'une chute de la PAM après induction anesthésique au sévoflurane chez l'enfant de moins de 6 mois est de ***1,2 mg/kg***.
- Cette dose est environ ***10 fois supérieure*** à la dose recommandée chez l'adulte.
- Une densité plus faible de récepteurs à l'éphédrine-immaturité système sympathique-stocks chez les jeunes enfants est connue et explique sans doute nos résultats.



Merci de votre attention