



41^{ème}
congrès annuel
de l'**ADARPEF**



Adjuvant (s) et ALR

Utile(s)? Futile(s) ? ... Dangereux?



Chrystelle SOLA
Département Anesthésie – Réanimation
Femme - Mère - Enfant
CHU Montpellier

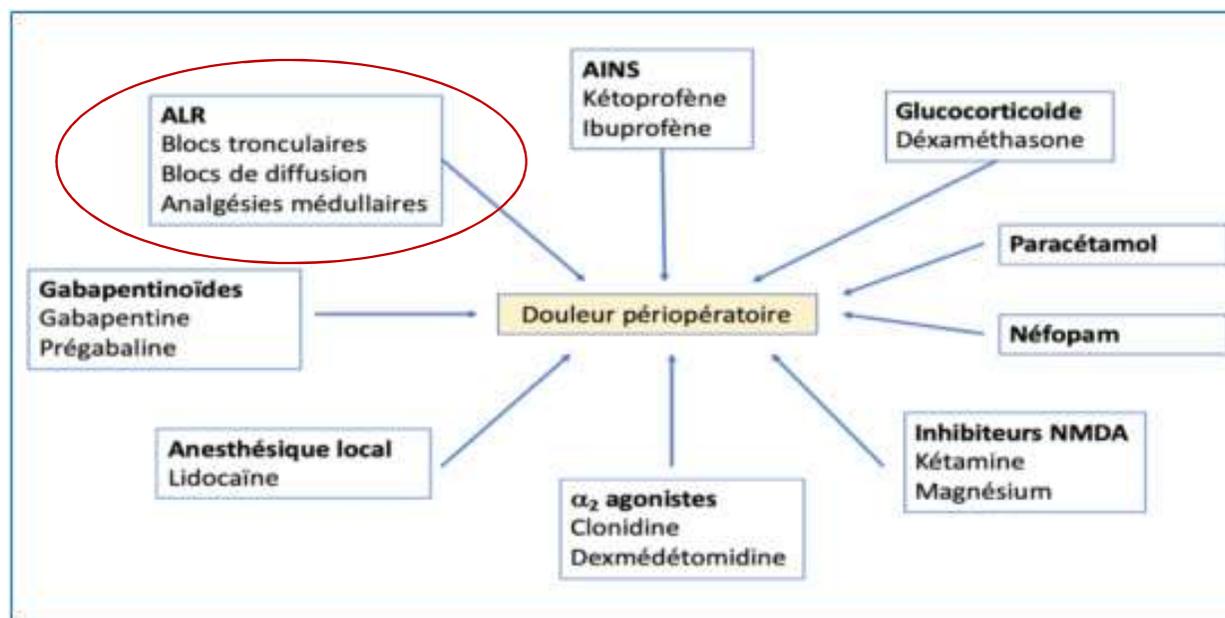
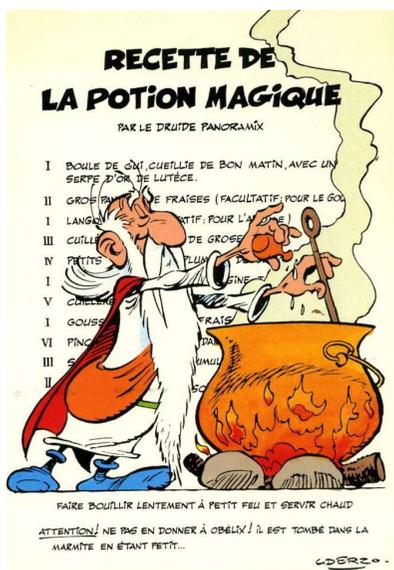
AUCUN CONFLIT D'INTÉRÊT



Analgésie multi-modale



- Association de médicaments
- Avec des mécanismes d'action et des voies d'administration différents
- Objectifs: Améliorer PEC de la douleur / limiter effets aderses de chaque molécule



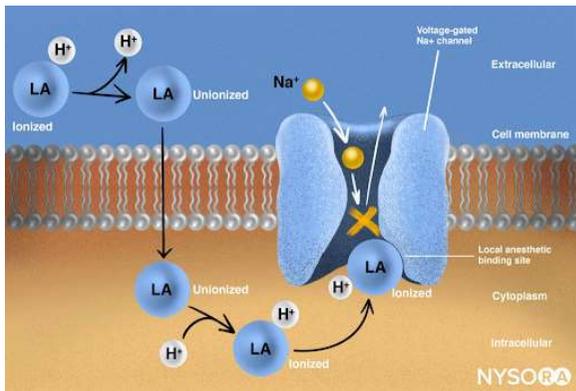


Définition ...



ANESTHÉSIQUE LOCAL

= blocage réversible de la propagation des potentiels d'action par interaction directe avec les canaux sodiques.



ADJUVANT

= molécules dont l'action est complémentaire ... ici de celle des anesthésiques locaux

→ Mécanisme d'action différent

→ Modification des propriétés pharmacodynamiques des AL

→ Effets secondaires limités



Rationnel ...



ANESTHÉSIQUE LOCAL

à longue durée d'action (bupivacaïne racémique, lévo-bupivacaïne et ropivacaïne)
= durée d'action limitée (généralement de **4 à 12 h**)



DOULEUR POST-OPÉRATOIRE

associée à une chirurgie modérée ou majeure
= prolongée (généralement **24-72 h**)

Augmenter
les doses d'AL

Nouvelles
Molécules ??



Cathéter d'ALR

Adjuvants



Cahier des charges ...



- Renforcer l'effet de l'AL
- Limiter les effets secondaires
- Diminuer les doses d'AL (\searrow le risque de toxicité)

- Allonger l'analgésie post-opératoire (sans \uparrow la toxicité)

Durée cliniquement pertinente???

+ 20 à 50 % ??? – + 2h ???

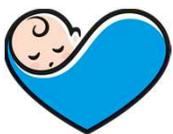


Cahier des charges ...



- Effet bénéfique rapporté par les **données de méta-analyses**
- **Mécanisme d'action** de l'adjuvant suffisamment bien compris
 - Profil des **effets secondaires tolérable**
- Disponible en préparation **SANS conservateur**
 - **SÉCURITÉ GLOBALE ACCEPTABLE**





Adjuvants ...



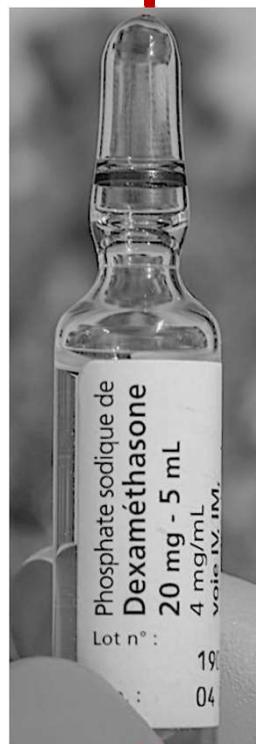
Ac. Hyaluronique



Néostigmine



Buprénorphine,



Morphine
Fentanyl
Sufentanil





Adrénaline ...



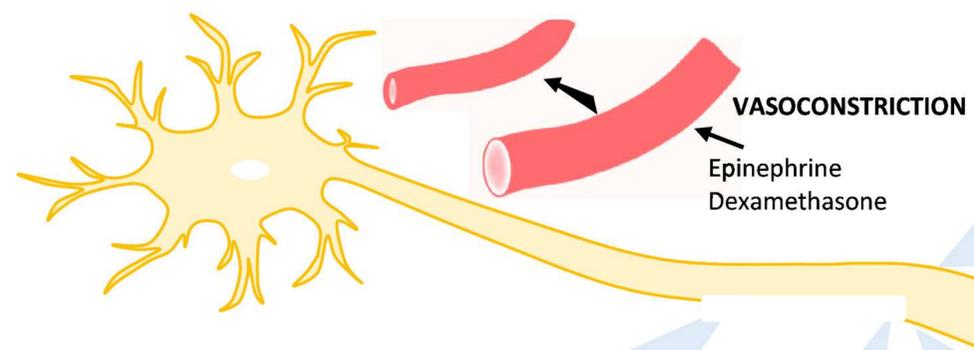
- Le plus ancien des adjuvants
- Co-administration avec AL
-  Prolonger le bloc ?? Avec AL de courte durée d'action : lidocaïne



-  Dose test (passage intravasculaire / intratechale)

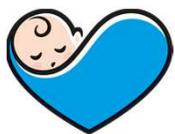
→ 5 µg/mL (1/200 000) → 0,1 ml/kg

- Effet vasoconstricteur α_1
 - ↳ la vitesse de résorption systémique
 - ↳ le pic plasmatique
 - ↳ le risque de toxicité



- +/- Effet analgésique α_2
- WALANT (Wide Awake Local Anesthesia No Tourniquet) : Garrot chimique en pédiatrie ???

⚠ vascularisation terminale → Antidote = Phentolamine

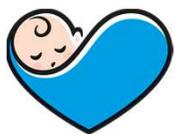


Opiacés ...et ALR centrales



- Solubilité = Facteur déterminant pour **ALR centrale**
 - Hydrophile : Morphine → effet lent et long : Injection unique
 - Lipophile : Fenta/Sufenta → effet rapide et court : Administration continue
- agoniste μ
 - Effets locaux (corne dorsale), supra-spinaux et systémiques
- Beaucoup de données pédiatriques → **effet d'épargne des AL en APD**
 - Pas d'effet sur le bloc moteur
- Effets secondaires = systémiques
 -  Sédation , NVPO, prurit,
 - Dépression respitoire (retardée jusqu'à 24 heures ⚠)



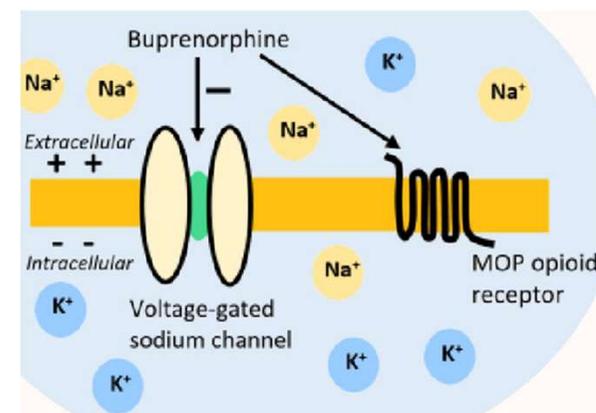
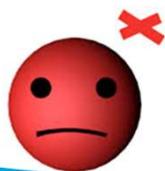


Opiacés ... et ALR Périph



- Seule la Buprénorphine a montré son intérêt pour **l'ALR Périphérique**
agoniste μ partielle et antagoniste kappa
blocage des canaux sodiques voltage-dépendant
inhibant le potentiel d'action des fibres non myélinisées C

- Très peu de données pédiatriques
Chez l'adulte: bloc sensitif prolongé de 8h !
Pas d'effet sur le bloc moteur
NVPO (RR 5) et prurit (RR 6) +++



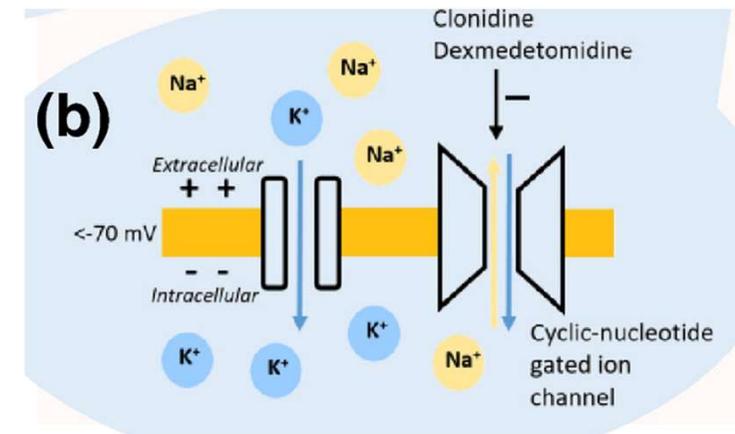


Agonistes $\alpha 2$...



CLONIDINE ET DEXMEDETOMIDINE

- Via Récepteurs $\alpha 2$ au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière
→ Inhibition libération présynaptique de transmetteurs excitateurs (Sb P / glutamate ...)
- Via hyperpolarisation des fb A δ et C
→ Inhibition de la génération de potentiels d'action
- Via effet vasoconstricteur $\alpha 1$ (Clo >>>> Dexmed)
- **PAS DE NEUROTOXICITÉ**





Dexaméthasone...



- Via Récepteurs glucocorticoïdes situés sur la membrane neuronale
Atténuation de la libération de médiateurs inflammatoires locaux, systémiques
↳ excitabilité des fibres C médiée par ↑ des canaux potassiques inhibiteurs.

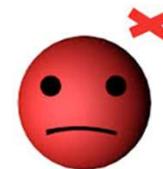
⚠ Toxicité ??? +/- Réduction de la décharge neuronale ectopique +/- vasoconstriction locale

Néostigmine ...

- Inhibiteur de la cholinestérase au niveau central et périphérique
↑ niveaux d'acétylcholine dans les fentes synaptiques
activent les voies cholinergiques ascendantes et descendantes
effet dose-dépendant

⚠ Toxicité

- Pas d'efficacité en périphérique
- Activation du SN parasympathique → nombreux effets secondaires : NVPO, diarrhée et diaphorèse

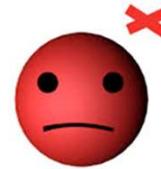




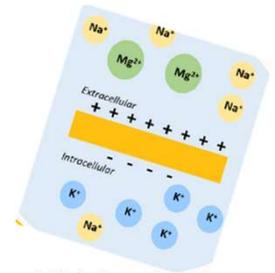
Kétamine ...



- Via blocage récepteurs NMDA au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière
Via blocage des canaux sodiques (à haute concentration)
Via récepteurs muscarinique et nicotinique (Acétylcholine) et opioïdes
- ⚠ SANS CONSERVATEUR
- ⚠ Toxicité démontrée



Magnésium ...



- Bloqueur NMDA → Hyperpolarisation de la membrane → ↑ seuil excitabilité des fibres myélinisées A β et A δ > C
- Co-administration avec AL → Prolongerait le bloc moteur et sensitif de 2h
- ⚠ Aucune donnée sur la neurotoxicité en périneural





ALR centrale ...



The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on Local Anesthetics and Adjuvants Dosage in Pediatric Regional Anesthesia *Reg Anesth Pain Med.* 2018
Feb;43(2):211-216.



Caudal epidural blocks in paediatric patients: a review and practical considerations

Br J Anaesth. 2019 Apr;122(4):509-517

Adjunct analgesic drugs to local anaesthetics for neuroaxial blocks in children *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016
Oct

INTRATHÉCALE
 $\alpha 2$ -agonistes
Morphine sans conservateur

PÉRIDURALE / CAUDALE
 $\alpha 2$ -agonistes
+/- Opiacés
~~Kétamine sans conservateur si > 1an~~

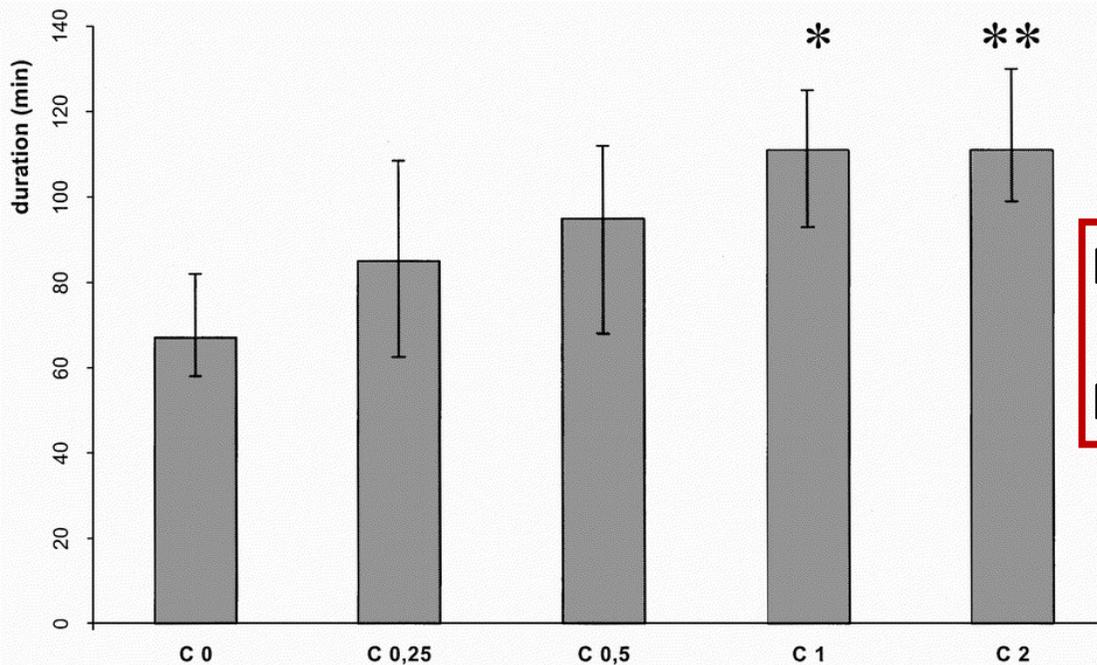


ALR centrale ... Rachi



ANESTHESIA &
ANALGESIA

Clonidine Prolongs Spinal Anesthesia in Newborns: A Prospective Dose-Ranging Study



Pas de gain à faire 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en termes de durée
Mais effets adverses (apnées) majorés



ALR centrale ... Rachi



Effectiveness and Safety of Intrathecal Morphine for Pediatric Patients Undergoing Scoliosis Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis



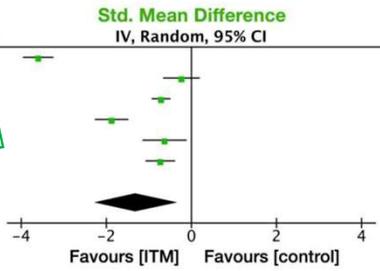
Cureus
Publishing Beyond Open Access

A Mean Pain Scores (SMD)

Study or Subgroup	ITM			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Tripi 2008	0.459	1.09	339	5.1	2	68	16.7%	-3.60 [-3.96, -3.24]	2008
Milbrandt 2009	3.28	1.44	42	3.64	1.6	41	16.6%	-1.30 [-2.29, -0.31]	2009
Sarwahi 2021	6.25	1.5	123	7.1	1	250			2021
Poe-Kochert 2021	1.55	1.59	578	4.6					2021
Jeandel 2023	2.57	1.3							2023
Lebel 2023	3.46								2023
Total (95% CI)							100.0%	-1.30 [-2.29, -0.31]	

Heterogeneity: Tau² = 1.48; Chi² = 15.24, df = 5 (P < 0.00001); I² = 98%
Test for overall effect: Z = 2.59 (P = 0.010)

Score de douleur

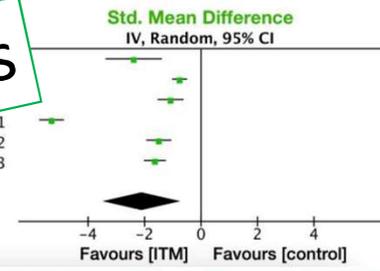


E Total Opioid Usage Reported (SMD)

Study or Subgroup	ITM			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Gall 2001	15.9	11.49	20	4.9	1.9	49	43.3%	3.01 [0.40, 22.40]	2001
Tripi 2008	1.49	0.5	339	1.9					2008
Milbrandt 2009	0.0236	0.01	42						2009
Sarwahi 2021	2.15								2021
Feltz 2022									2022
Lebel 2023									2023
Total (95% CI)							100.0%	-2.10 [-3.48, -0.73]	

Heterogeneity: Tau² = 1.48; Chi² = 15.24, df = 5 (P < 0.00001); I² = 98%
Test for overall effect: Z = -3.00 (P = 0.003)

Consommation d'opiacés



A Nausea/Vomiting

Study or Subgroup	ITM		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Tripi 2008	88	339	19	68	25.3%	0.93 [0.61, 1.42]	2008
Poe-Kochert 2021	133	578	8	28	12.3%	0.81 [0.44, 1.47]	2021
Sarwahi 2021	47	123	104	250	62.4%	0.92 [0.70, 1.20]	2021
Total (95% CI)		1040		346	100.0%	0.91 [0.73, 1.12]	

Total events: 268 (ITM), 131 (Control)
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.17, df = 2 (P = 0.92); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.91 (P = 0.36)

Effets secondaires NS



C Respiratory Depression

Study or Subgroup	ITM		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Tripi 2008	15	339	1	68	43.3%	3.01 [0.40, 22.40]	2008
Milbrandt 2009	1	42	0	41	17.3%	2.93 [0.12, 69.92]	2009
Sarwahi 2021	0	123	1	250	17.1%	0.67 [0.03, 16.44]	2021
Poe-Kochert 2021	12	578	0	28	22.2%	1.25 [0.08, 20.63]	2021
Total (95% CI)		1082		387	100.0%	1.91 [0.51, 7.15]	

Total events: 28 (ITM), 2 (Control)
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.77, df = 3 (P = 0.86); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.96 (P = 0.34)



ALR centrale ... Caudale



Clonidine as an Additive to Local Anesthetics in Caudal Block for Postoperative Analgesia in Pediatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis

Méta-analyse – Caudale

19 RCT – 1190 enfants – Caudale

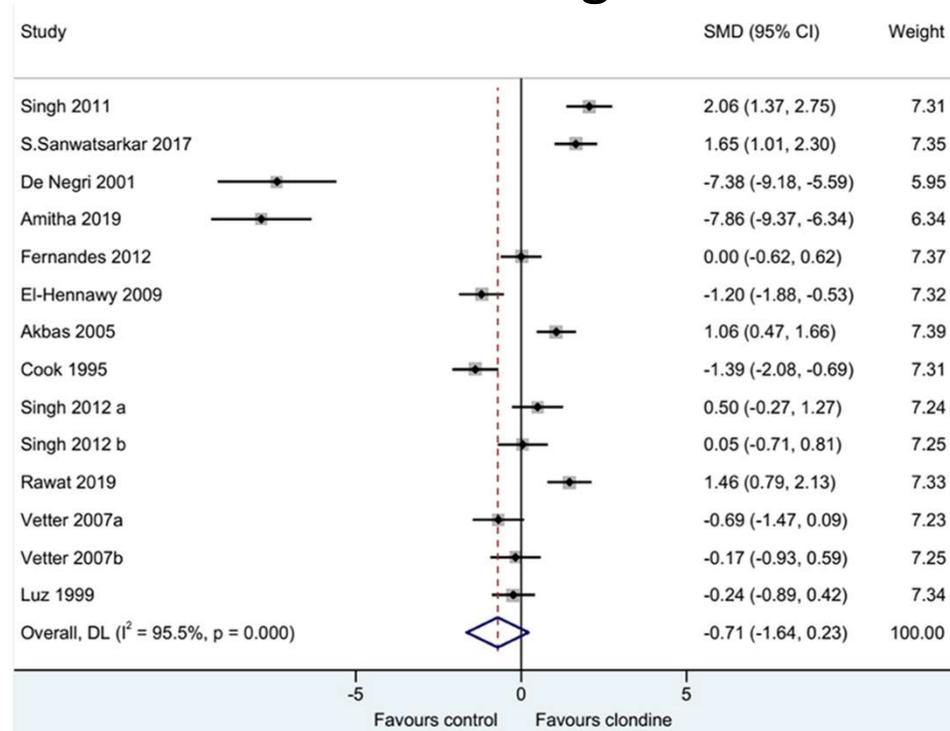
Clonidine Vs autre adjuvants : opiacés, kétamine, MDZ

Durée analgésie = NS

MOINS de complications avec clonidine



Durée analgésie





ALR centrale ... Caudale



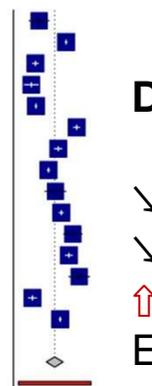
Efficacy and safety of caudal dexmedetomidine in pediatric infra-umbilical surgery: a meta-analysis and trial-sequential analysis of randomized controlled trials

Dexmedetomidine as an adjunct for caudal anesthesia and analgesia in children

Méta-analyse – dexmédétomidine Vs Placebo
19 RCT – 1190 enfants – Caudale

Revue de la littérature
21 RCT – 1590 enfants – Caudale
14 : dexméd Vs placebo
7 : dexméd Vs clonidine/Fenta/Morphine/Dexa

Ratio of Means



**Dexméd = allongement de la durée analgésie
X 1,8 à 2,5**

- ↳ 50% des besoins en antalgique
- ↳ Emergence délirium

↑ sédation / tps de réveil

Effet hémodynamique : NS (\neq adultes)

Dexméd = allongement de la durée analgésie
>> Morphine et fentanyl
= Clonidine et Dexa

- ↳ sévoflurane
 - ↳ Emergence délirium
- ↑ sédation / tps de réveil
Effet hémodynamique : NS (\neq adultes)



ALR centrale ... Caudale



Durée d'analgésie

Comparison of adjuvant pharmaceuticals for caudal block in pediatric lower abdominal and urological surgeries: A network meta-analysis

Méta Analyse bayésienne ou en réseau

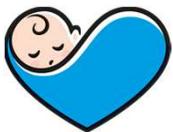
112 RCT – 6800 enfants – Caudale Bupi / Lévocabupi / Ropi + Adjuvants

→ Adjuvants : Morphine, fentanyl, sufentanil, buprénorphine, tramadol
Kétamine, magnésium, midazolam, néostigmine
Dexaméthasone
Clonidine, dexmédétomidine,

Analgésie de secours → Dexdor / Dexa
Conso Antalgique → Néo / Clonidine / Dexdor

NVPO → Néo et Morphine
Détrousse respi → fentanyl
Prurit → Morphine
Hypo TA et Brady = NS

Neo										
1.61 (-0.62,3.83)	Dexm									
3.02 (0.50,5.53)	1.41 (-0.75,3.57)	Dexa								
3.27 (0.52,6.02)	1.66 (-0.93,4.25)	0.25 (-2.65,3.15)	Mid							
3.80 (1.71,5.90)	2.20 (0.51,3.88)	0.79 (-1.33,2.90)	0.54 (-1.92,3.00)	Clo						
4.18 (1.86,6.50)	2.57 (0.53,4.62)	1.16 (-1.25,3.58)	0.91 (-1.66,3.48)	0.38 (-1.50,2.25)	Ket					
4.36 (1.13,7.58)	2.75 (-0.14,5.64)	1.34 (-1.90,4.58)	1.09 (-2.29,4.47)	0.55 (-2.17,3.28)	0.17 (-2.92,3.27)	Mor				
4.56 (2.31,6.82)	2.96 (1.06,4.85)	1.55 (-0.74,3.83)	1.30 (-1.35,3.94)	0.76 (-1.05,2.57)	0.38 (-1.62,2.39)	0.21 (-2.84,3.26)	Tra			
5.18 (1.65,8.72)	3.58 (0.34,6.82)	2.17 (-1.26,5.59)	1.92 (-1.85,5.68)	1.38 (-1.86,4.62)	1.00 (-2.28,4.29)	0.83 (-3.23,4.89)	0.62 (-2.73,3.97)	Mag		
7.04 (4.39,9.70)	5.44 (3.05,7.83)	4.03 (1.33,6.72)	3.78 (0.76,6.80)	3.24 (1.00,5.48)	2.86 (0.33,5.40)	2.69 (-0.46,5.84)	2.48 (-0.03,4.99)	1.86 (-1.81,5.53)	Fen	
8.91 (7.09,10.73)	7.31 (6.00,8.61)	5.89 (4.04,7.75)	5.64 (3.39,7.90)	5.11 (3.95,6.27)	4.73 (3.12,6.34)	4.56 (1.84,7.27)	4.35 (2.90,5.80)	3.73 (0.67,6.79)	1.87 (-0.21,3.95)	Pla



ALR centrale ... Caudale



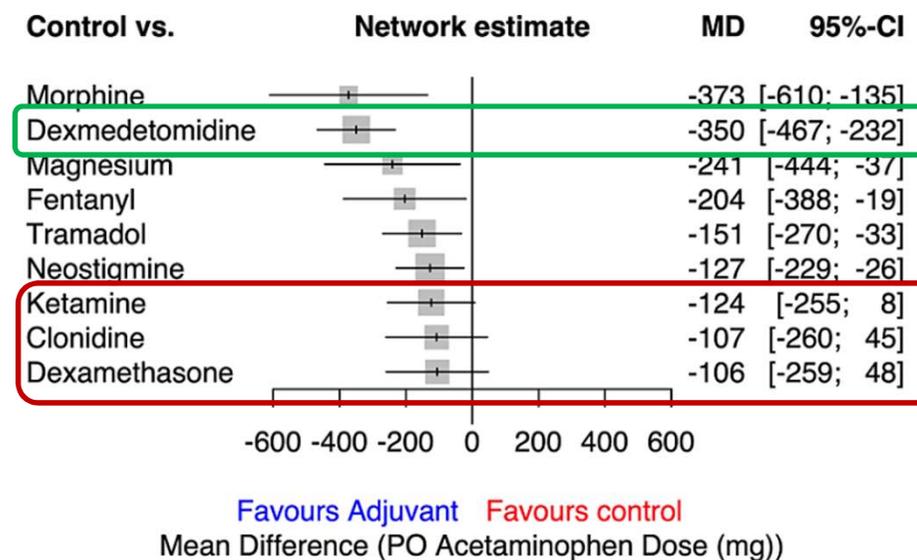
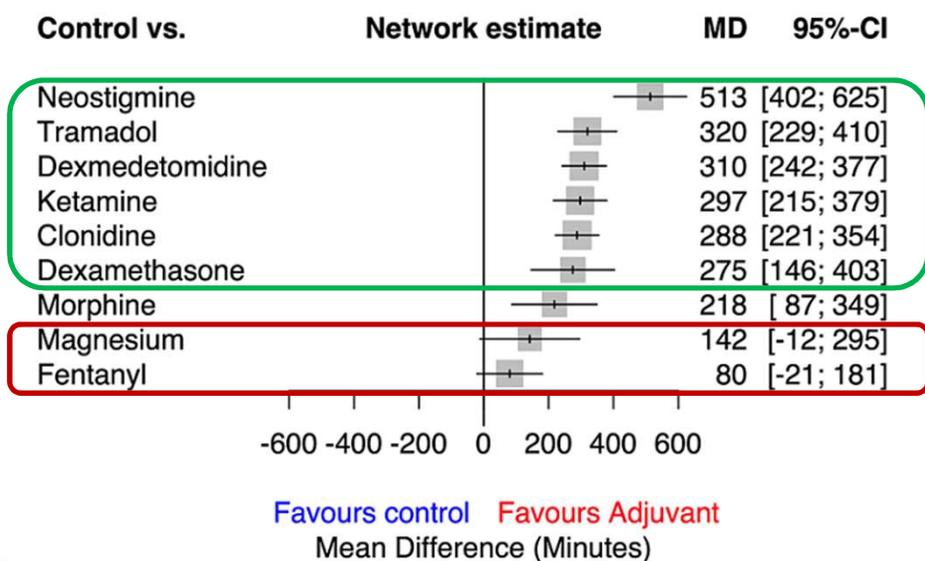
Analgesic Efficacy of Adjuvant Medications in the Pediatric Caudal Block for Infraumbilical Surgery: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials



Méta Analyse bayésienne ou en réseau
89 RCT – 5285 enfants

durée de l'analgésie

dose totale d'acétaminophène





Sécurité Adjuvants... ??



Neuraxial Analgesia in Neonates and Infants: A Review of Clinical and Preclinical Strategies for the Development of Safety and Efficacy Data

Suellen M. Walker, MBBS, PhD, FANZCA, FFPMANZCA,* and Tony L. Yaksh, PhD†

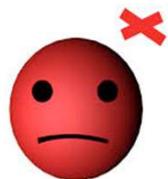
Définir un ratio
thérapeutique chez le NN
Dose toxique
Dose analgésique



Morphine > 300

Clonidine > 300

Ketamine < 1



MDZ, Neostigmine, Epinephrine,

.... ?????

« Nous devons évaluer les anciens
et les nouveaux agents administrés
par voie intrathécale
en matière de sécurité et d'efficacité
avant leur introduction dans la
pratique clinique de routine. »

« Gupta (2014) »

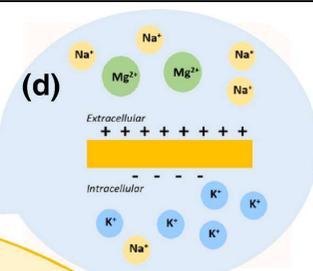
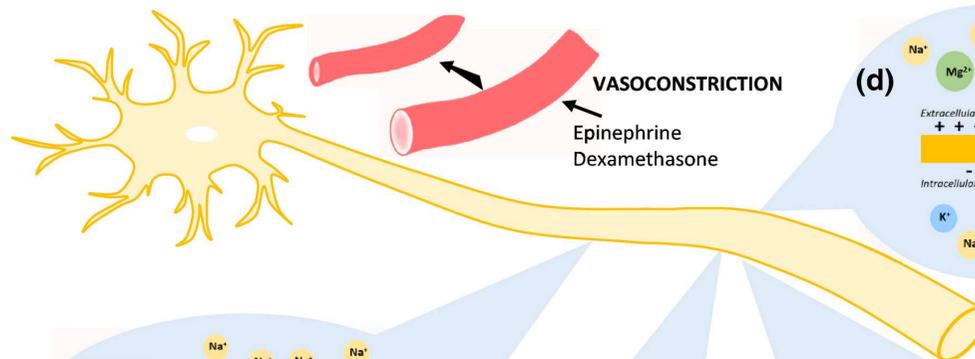


ALR périphérique ...



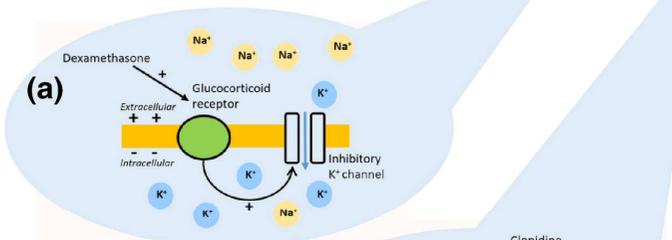
Anaesthesia

Local anaesthetic adjuncts for peripheral regional anaesthesia: a narrative review

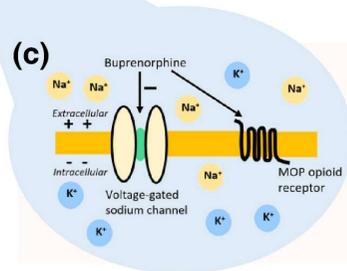
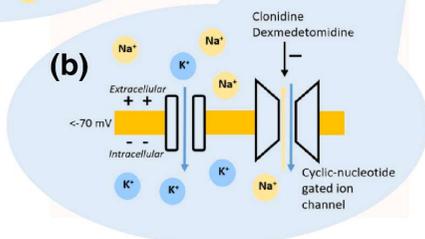


Magnésium

Dexaméthasone



$\alpha 2$ -agonistes



Bruprénorphine



ALR périphérique ...



The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on Local Anesthetics and Adjuvants Dosage in Pediatric Regional Anesthesia

α 2-agonistes

**Recommandations Formalisées d'Experts
Anesthésie loco – régionale en pédiatrie**



ALR périph ...



The Use of Multimodal Perineural Adjuvants in Pediatric Peripheral Nerve Blocks: Technique and Experiences

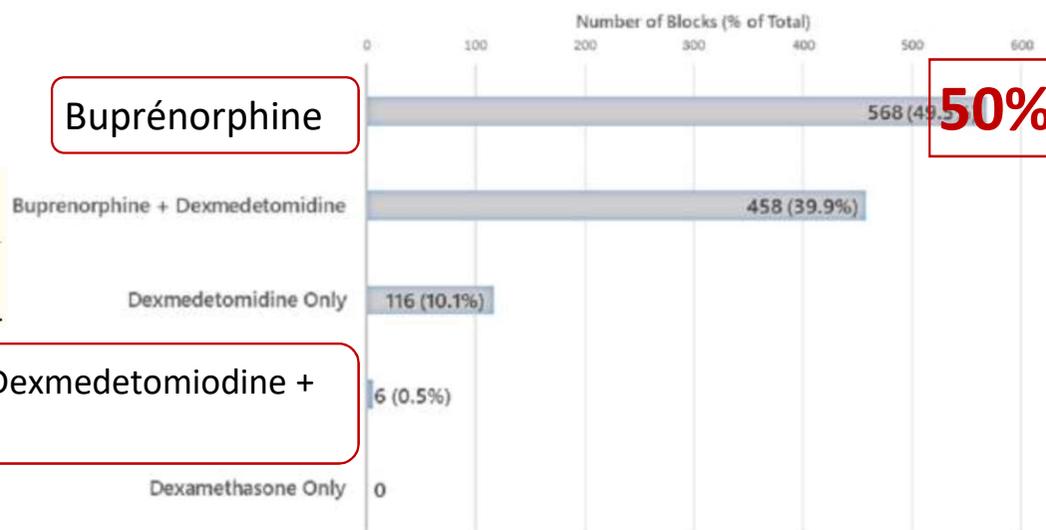


Cureus
Publishing Beyond Open Access

Monocentrique : Shriners Northern California
2 années de recueil

- 1 845 blocs nerveux périphériques
- 1 461 patients pédiatriques.

PERIPHERAL NERVE BLOCK ADJUVANT DRUG COMBINATIONS



50%

Age <1 year	Age 1-<3 years	Age 3-<10 years	Age 10-<18 years	Total
13	132	462	1,238	1,845

!?



Buprénorphine + Dexmedetomidine + Dexaméthasone



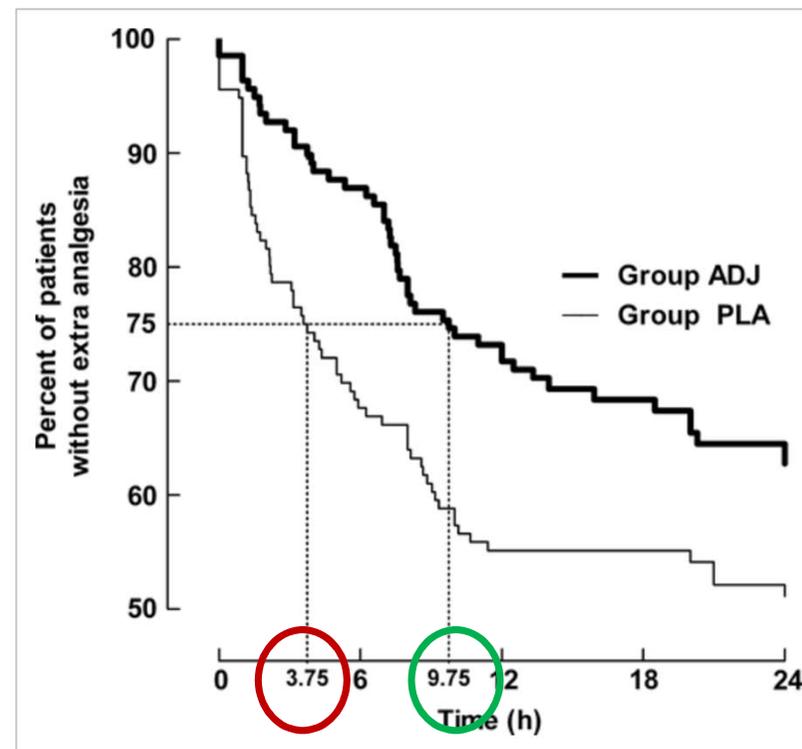
ALR périphérique ...



Alpha-2 adrenoceptor agonists as adjuncts to peripheral nerve blocks in children: a meta-analysis

Pediatric Anesthesia

Lundblad <i>et al.</i> 2015	Trifa <i>et al.</i> 2012	Trifa <i>et al.</i> 2010	Kaouech <i>et al.</i> 2008	Kaabachi <i>et al.</i> 2005
Ilioinguinal-iliohypogastric	Axillary brachial plexus	Saphenous and Sciatic	Penile	Ilioinguinal-iliohypogastric
Dexmedetomidine 0.3 mcg·kg ⁻¹	Clonidine 1 mcg·kg ⁻¹	Clonidine 1 mcg·kg ⁻¹	Clonidine 1 mcg·kg ⁻¹	Clonidine 1 mcg·kg ⁻¹
22/21	30/30	14/14	27/28	49/49





ALR périphérique ...



Efficacy of **dexmedetomidine** as an adjunct to ropivacaine in transversus abdominis plane block for paediatric laparoscopic surgeries: A double-blinded randomised trial

	LA group (n=22)	LAD group (n=23)
--	-----------------	------------------

Age (years)*	5.0 (8-3.25)	7.0 (8-4.5)
--------------	--------------	-------------

Weight (kg) [†]	19.2±5.8	22.1±6.1
--------------------------	----------	----------

Naro 0,2 % : 0,5 ml/kg

Dexmed 1µg/kg

Ondansetron

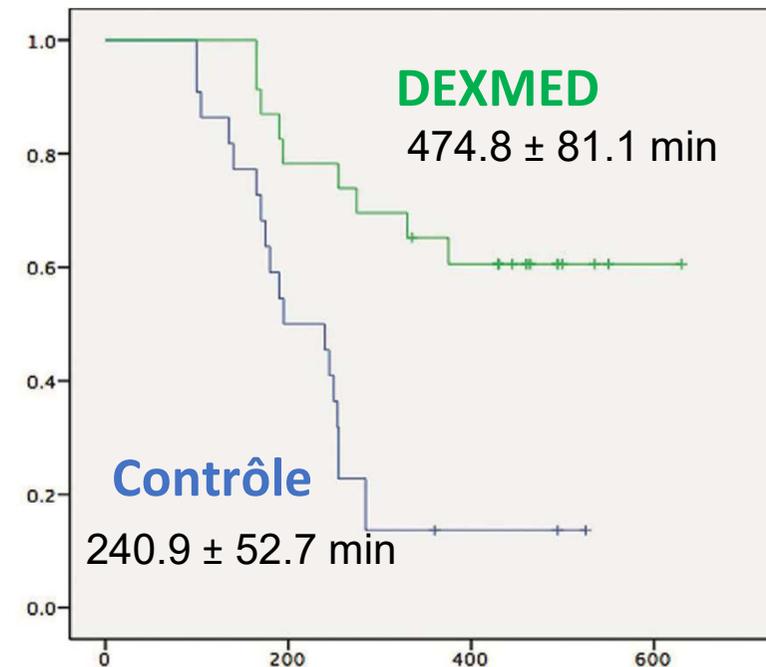
Paracétamol / 8h

Sédation = NS

NVPO = NS

Hémodynamique = NS

Délai 1iere Analgésie de secours
Tramadol



Score de Douleur plus bas jusqu'à 24h PO → DEXMED



ALR périphérique ...

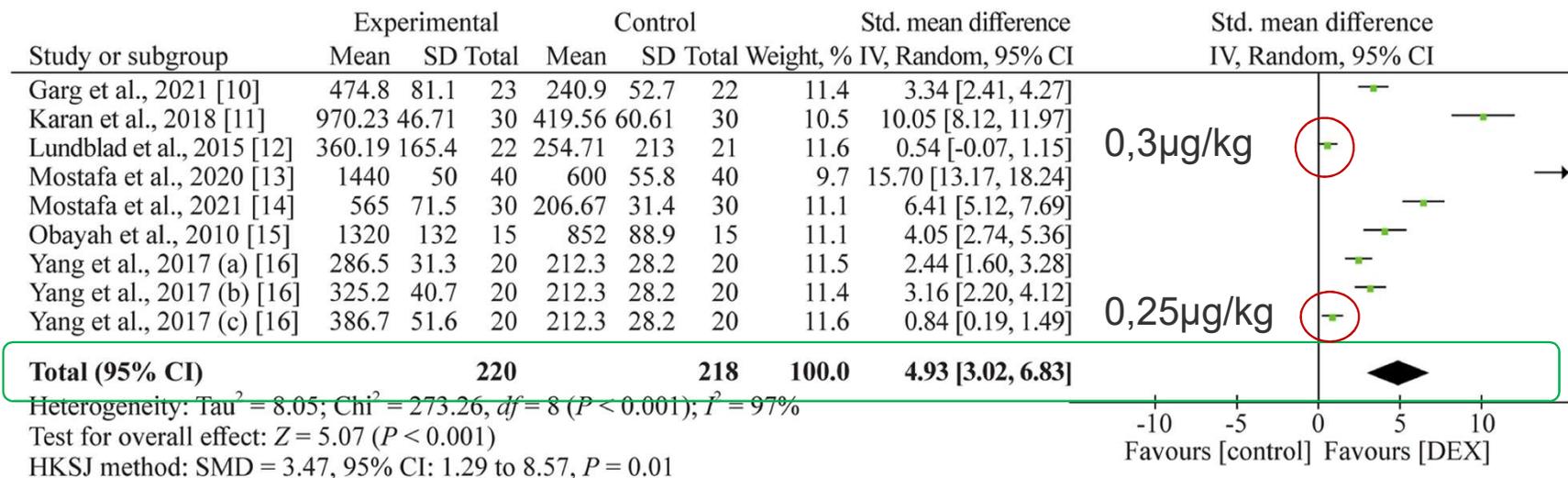


Dexmedetomidine as an adjunct to peripheral nerve blocks in pediatric patients

DEX 0,25 à 1 µg/kg

Méta Analyse
8 RCT – 493 enfants

NVPO = NS
TA = NS
FC plus basse
+ de Sédation



Délai 1iere Analgésie de secours

Score de douleur à H4 et H8 plus bas dans groupe DEXMED



ALR périphérique ...



Dexamethasone as an Adjuvant to Femoral Nerve Block in Children and Adolescents Undergoing Knee Arthroscopy: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Effet systémique ? Local ?

TABLE 1. Medication Administration According to Group Assignment

73 patients
15 ± 2 ans

Study Group	Naro 0,5 %	Perineural Dexamethasone†	Perineural Saline‡	Intramuscular Dexamethasone†	Intramuscular Saline‡
D	2 mg/kg	0.1 mg/kg			Volume equivalent to 0.1 mg/kg dexamethasone
M	2 mg/kg		Volume equivalent to 0.1 mg/kg dexamethasone	0.1 mg/kg	
R	2 mg/kg		Volume equivalent to 0.1 mg/kg dexamethasone		Volume equivalent to 0.1 mg/kg dexamethasone

consommation totale d'opioïdes
délai avant la première consommation d'analgésiques
scores de douleur au cours des 48 premières heures

NS



Quelle voie d'administration ?

ANESTHESIA & ANALGESIA

Dexamethasone as an Adjuvant for Caudal Blockade in Pediatric Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis

Durée analgésie → **+ 5h**

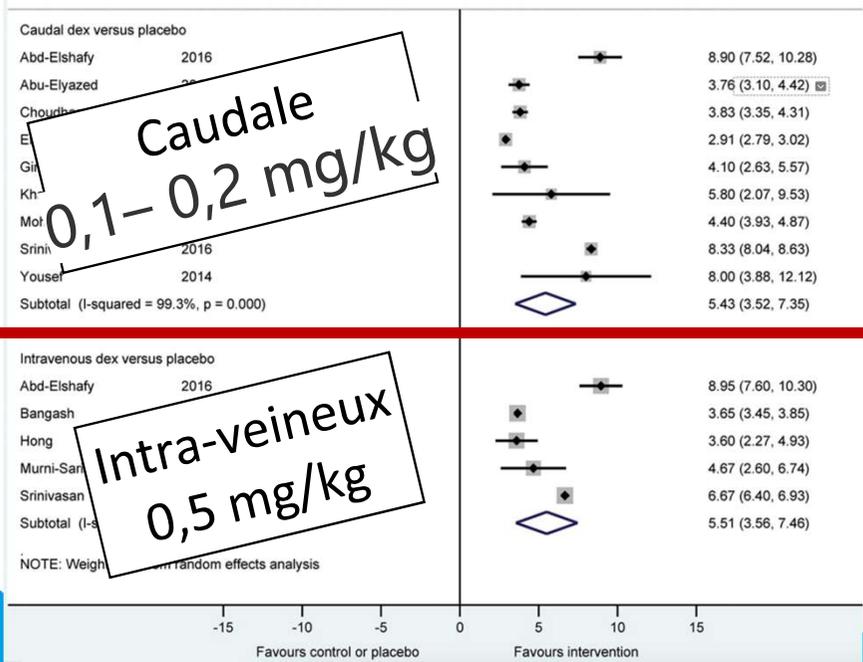
Recours antalgique

NVPO

RR = 0,33
95% CI, 0.18–0.60

RR = 0.44
95% CI, 0.28–0.71

Score de douleur = NS





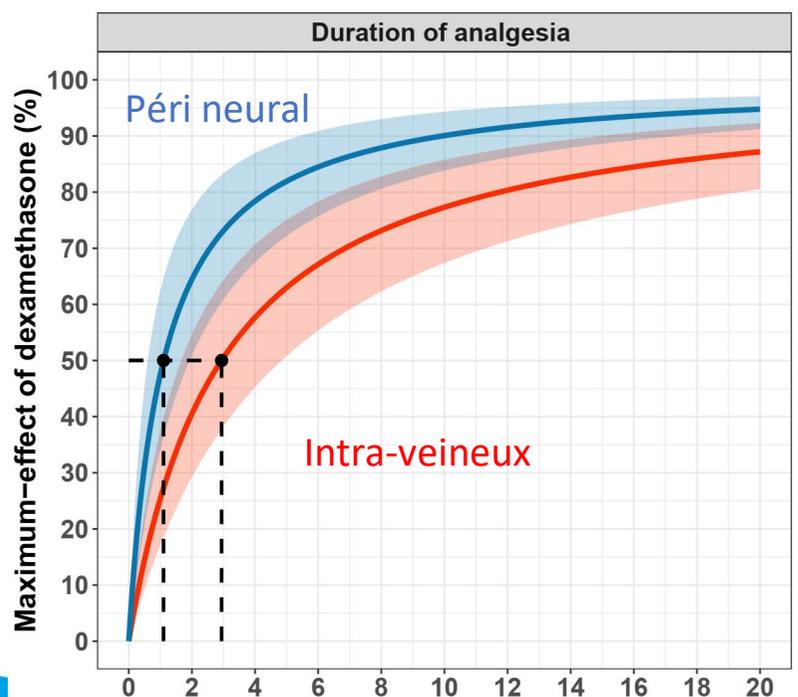
Quelle voie d'administration ?



BJA

Dose–response relationships of intravenous and perineural dexamethasone as adjuvants to peripheral nerve blocks: a systematic review and model-based network meta-analysis

Adulte

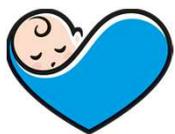


Méta Analyse en réseau

Durée analgésie : 117 Articles – 9224 patients

+ 5h

	AL longue durée seul	11.1 (9.4–13.1)
Péri neural	Dexamethasone 2 mg	15.4 (13.1–18.1)
	Dexamethasone 4 mg	16.5 (14.0–19.3)
	Dexamethasone 8 mg	17.3 (14.7–20.3)
	Dexamethasone 12 mg	17.6 (14.9–20.8)
Intra-veineux	Dexamethasone 2 mg	13.7 (11.6–16.1)
	Dexamethasone 4 mg	14.9 (12.7–17.5)
	Dexamethasone 8 mg	16.0 (13.7–18.8)
	Dexamethasone 12 mg	16.6 (14.2–19.6)



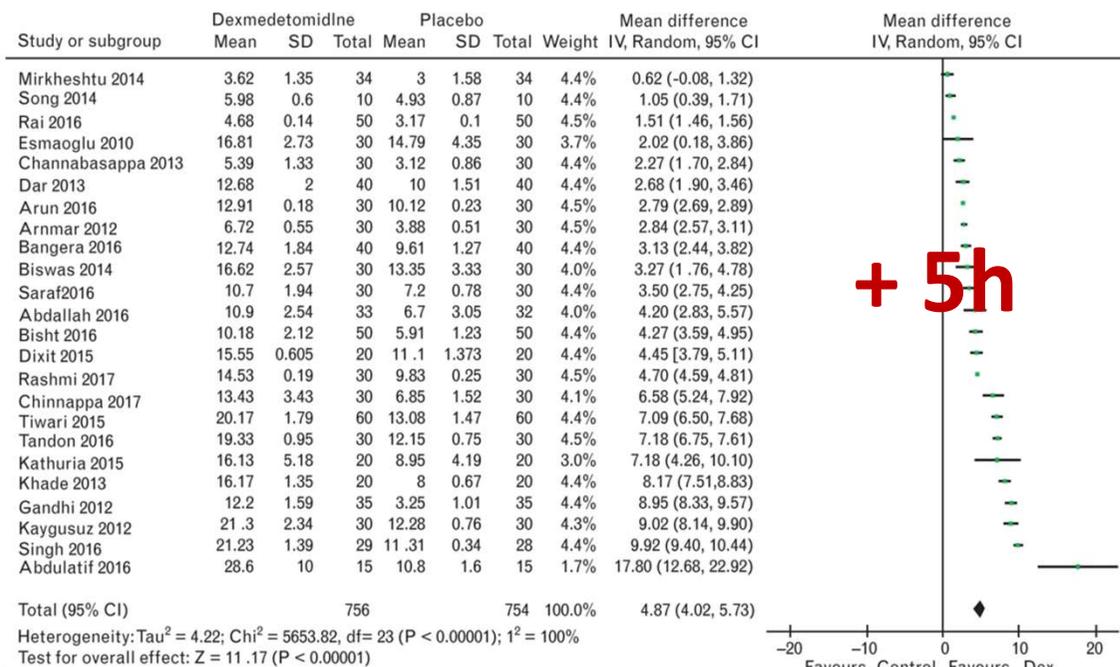
Quelle voie d'administration ?



Efficacy and safety of dexmedetomidine in peripheral nerve blocks

A meta-analysis and trial sequential analysis

Adulte



Méta Analyse

Durée analgésie : 24 RCT – 1510 patients

**2 fois plus de risque
de brady et hypotension**

DEX périneurale versus DEX systémique

2 RCT – 107 patients

NS : + 5h

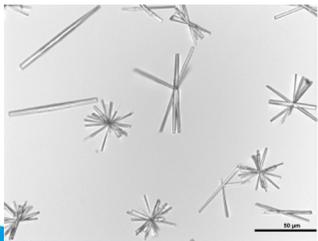


Sécurité Adjuvant... ??

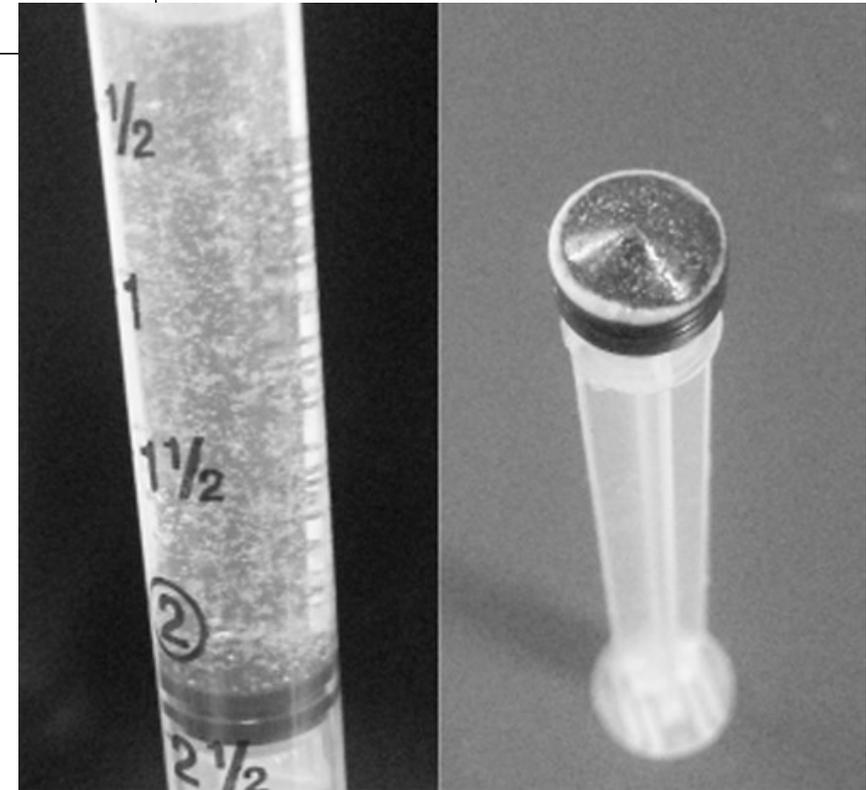


Ropivacaine and dexamethasone: a potentially dangerous combination for therapeutic pain injections

	Lignocaine 1%	Bupivacaine 0.5%	Ropivacaine 0.75%
Dexamethasone 4 mg/mL	Clear	Clear	Crystals +++
Dexamethasone 10 mg/mL	Clear	Clear	Crystals ++++
Sodium bicarbonate 8.4%	Clear	Clear	Crystals +++++



Données in vitro
Conséquence en péridurale
???



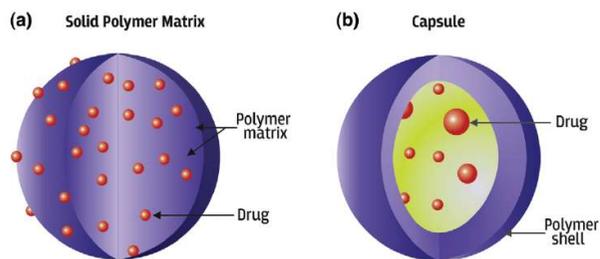


Nouveautés ... ??

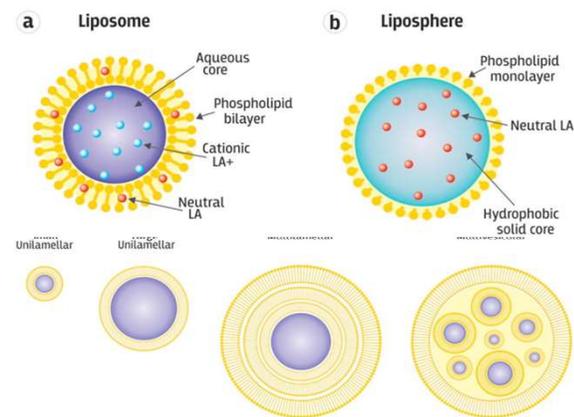


Drug delivery systems for prolonged duration local anesthesia.

Micro -Nanoparticules polymériques



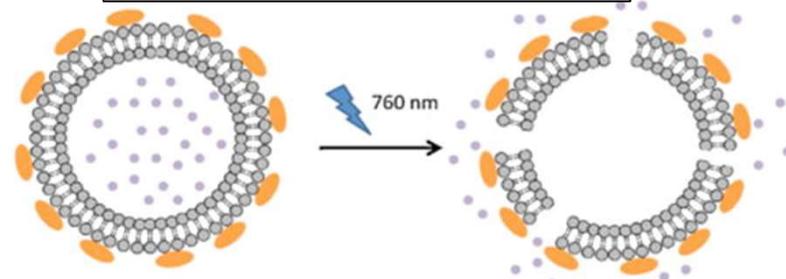
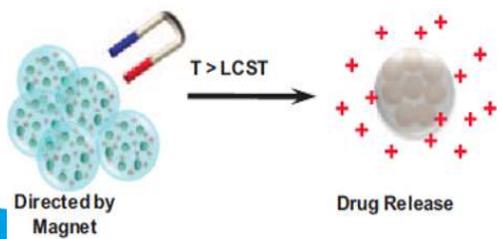
Liposomes



Vésicule cationique

Polymère liquide
Hydro-gel

Liposome
thermo sensible....





Take Home Message !!



- **Analgésie multimodale**
- **Prolonger la durée du bloc**
- **Eviter le rebond douloureux**
- **SÉCURITÉ**
- **Adjuvants +++**
- **Centrale : $\alpha 2$ -agonistes – opiacés**
- **Périphérique : $\alpha 2$ -agonistes**
- **Dexaméthasone IV**





LYON
22 & 23 MAI 2025



CONGRÈS
COMMUN



CARO &
ADARPEF

ORGANISATION GÉNÉRALE
MD EVENTS
24 RUE DU PÉROU
63000 CLERMONT-FD
04 73 36 94 64 | 06 43 05 35 90
MARGAUX@EVENTS-MD.FR

