



PLACE DES CORTICOÏDES EN PÉRI-OPÉRATOIRE

Francis Bonnet, Anna Noirot, Emmanuel Marret

Service d'Anesthésie-Réanimation, hôpital Tenon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Pierre & Marie Curie. 4 rue de la Chine, 75020 Paris

INTRODUCTION

L'administration de corticoïdes en péri-opératoire a la réputation de donner plus de problèmes que d'avantages. Les corticoïdes ne sont, le plus souvent, envisagés que comme traitement substitutif chez les patients sous traitement au long cours et/ou pour des indications thérapeutiques non spécifiques au contexte péri-opératoire mais qui peuvent s'y appliquer à savoir le traitement du choc anaphylactique et celui du bronchospasme. Pour le reste, l'emploi des corticoïdes est restreint par la crainte d'augmenter le risque d'infection. Il existe cependant un usage des corticoïdes qui se répand actuellement et qui concerne la prévention des nausées-vomissements péri-opératoires et l'analgésie postopératoire. Cet article sera essentiellement consacré à ces deux aspects thérapeutiques.

1. MÉCANISME D'ACTION DES CORTICOÏDES : EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE ET ANALGÉSIQUE

Les corticoïdes ont un effet anti-inflammatoire puissant. Cet effet est lié notamment à l'inhibition de l'induction des cyclo-oxygénases de type 2 (COX-2), aussi bien au niveau périphérique que central, par blocage de l'ARN messager qui code pour cette enzyme [1]. Ils agissent également en amont pour empêcher la production d'acide arachidonique en facilitant l'inhibition de la phospholipase par la lipocortine. Ils inhibent aussi des médiateurs pro-inflammatoires et pronociceptifs comme le TNF α , l'IL1 β et l'IL6. Cette action anti-inflammatoire requiert un délai de 1 à 2 heures ce qui, dans le contexte de la chirurgie, implique une administration précoce avant ou dès le début de la procédure. Cependant, il existe un effet analgésique potentiel des glucocorticoïdes dont le délai est plus rapide et qui est indépendant de l'effet anti-inflammatoire [2].

L'effet anti-inflammatoire des corticoïdes dans le contexte chirurgical a surtout été étudié sur des modèles comme la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle car la réponse inflammatoire à ce type de chirurgie est particuliè-

rement développée [3]. Plus de 30 études ont montré que les glucocorticoïdes diminuaient la libération de médiateurs pro-inflammatoires dans ce contexte, notamment l'IL-6, l'IL-8, le TNF- α , la CRP [4]. Dans plus de 10 études concernant la chirurgie avec CEC, l'activation du complément était réduite sous l'effet des corticoïdes. Une réduction importante de la production de cytokines a également été retrouvée dans le contexte de la chirurgie abdominale majeure [5]. Dans le même temps, on observe fréquemment une élévation de la glycémie et une hyperleucocytose qui sont des effets attendus de l'administration de corticoïdes. Un des autres effets collatéraux est de réduire l'incidence de l'hyperthermie postopératoire.

Les corticoïdes le plus souvent administrés dans les études cliniques sont la prednisolone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone qui ont tous les trois un pouvoir anti-inflammatoire et une durée d'action supérieure au cortisol. Sachant que le délai d'action des produits étudiés est de l'ordre de 1 à 2 heures, le moment d'administration (le plus précocement possible avant la chirurgie) joue peut être un rôle important dans la prévention des réactions inflammatoires et donc sur leur efficacité.

Le mécanisme par lequel les corticoïdes sont susceptibles de réduire l'intensité de la douleur postopératoire n'est pas complètement compris. Les corticoïdes sont capables de diminuer les concentrations tissulaires de bradykinine et la libération de neuropeptides à partir des terminaisons nerveuses, deux mécanismes à l'origine des stimulations nociceptives périphériques [6].

Les résultats concernant les effets des corticoïdes sur la douleur postopératoire sont discordants. La majorité des études effectuées après chirurgie dentaire et chirurgie maxillo-faciale est positive probablement en raison du rôle important de l'inflammation locale dans la survenue de la douleur [4].

Le regroupement dans une méta-analyse de 8 essais randomisés concernant l'amygdalectomie et incluant au total 313 patients traités, objective une réduction de l'intensité douloureuse à la 24^{ème} heure après l'administration de dexaméthasone pour des doses variant entre 8 et 50 mg [7] alors qu'un seul des essais inclus concluait à une différence significative.

Au cours des autres études portant sur différents types de chirurgies, les résultats sont inconstamment positifs, ce qui n'empêche pas la publication d'éditoriaux très encourageants quant au rôle analgésique des corticoïdes dans le contexte péri-opératoire [8].

Après cholecystectomie laparoscopique, trois études ont évalué la dexaméthasone sans montrer une amélioration de la qualité de l'analgésie [9, 10, 11] et une autre a montré une diminution de l'intensité de la douleur postopératoire [12].

Alors que l'administration intra-articulaire de corticoïdes est utilisée depuis des années dans le traitement des arthropathies chroniques, quelques études ont exploité cette possibilité thérapeutique au cours de la chirurgie sous arthroscopie. Une étude, utilisant la triamcinolone a montré une réduction de l'intensité douloureuse en postopératoire [13] et une autre a objectivé des résultats comparables avec la méthylprednisolone intra-articulaire [14]. Une étude a porté sur l'administration orale de corticostéroïdes après arthroscopie sans démontrer aucun effet antalgique [15], à l'opposé, d'autres investigateurs ont montré après réparation ligamentaire du genou que l'administration par voie intraveineuse puis par voie orale de dexaméthasone, réduisait la demande en antalgiques,

facilitait la mobilisation et raccourcissait la durée d'hospitalisation [16]. Une étude récente montre qu'après chirurgie articulaire du membre inférieur, l'effet antalgique de la méthylprednisolone (125 mg) est comparable à celui du ketorolac (30 mg) [17]. D'autres travaux portant sur des procédures simples comme la chirurgie de l'hallux valgus ont également montré une réduction de l'intensité douloureuse [18, 19] mais toutes les études ne sont pas positives [20].

La chirurgie du rachis représente une autre procédure au cours de laquelle l'administration de corticoïdes a été évaluée à visée antalgique. Sept études ont montré une réduction de l'intensité douloureuse, de la consommation d'opiacés et une réduction de la durée d'hospitalisation [21-27]. Ces résultats ont été obtenus après administration parentérale ou locale (en infiltration) des corticoïdes, à des posologies variables.

De nombreux protocoles d'administration concernent la dexaméthasone en infiltration associée ou non à un anesthésique local. Curda et al ont montré, après cure d'hallux valgus, que l'infiltration des pieds avec une solution contenant de la dexaméthasone réduisait l'intensité de la douleur postopératoire, mais il n'est pas possible de savoir si l'administration intraveineuse n'aurait pas obtenu le même résultat [18]. Un résultat comparable a été obtenu avec l'infiltration par une solution de méthylprednisolone au cours de la chirurgie de la hernie discale, avec la même réserve méthodologique [23]. Glasser et al ont comparé 3 groupes de patients opérés pour cure de hernie discale lombaire et qui recevaient en infiltration soit du placebo, soit de la bupivacaïne, soit de la bupivacaïne avec de la méthylprednisolone à libération immédiate (solumédrol®) et lente (dépo-medrol®). La meilleure qualité d'analgésie était obtenue dans le troisième groupe, avec notamment une réduction de la consommation d'antalgiques de secours, mais sans différence sur l'évolution à long terme [24].

2. EFFET ANTI-ÉMÉTIQUE DE LA DEXAMÉTHASONE

Les corticoïdes et notamment la dexaméthasone réduisent l'incidence des nausées et des vomissements postopératoires, cette propriété est maintenant bien établie à la fois par des méta-analyses regroupant l'ensemble des études consacrées à cet effet et l'ensemble des procédures chirurgicales mais aussi de façon spécifique au cours de telle ou telle procédure comme l'amygdalectomie (28). La seule remarque méthodologique sur ce sujet tient au fait que la plupart des études concernent des femmes qui sont plus à risque de développer des nausées et des vomissements postopératoires. Dans une population masculine, moins exposée, il est probable que le nombre de sujets à traiter pour obtenir le même bénéfice soit plus élevé.

Le mécanisme de l'action antiémétisante de la dexaméthasone n'est pas clairement établi. L'hypothèse avancée est celle d'une action centrale soit en inhibant la synthèse de prostaglandines ou la libération d'endorphines [29]. Les glucocorticoïdes pourraient également diminuer le taux cérébral de sérotonine ou empêcher sa libération au niveau des anses digestives.

Une analyse quantitative de 17 études de la littérature, incluant 1946 patients, a bien montré l'efficacité préventive de la dexaméthasone sur les NVPO [29]. La dexaméthasone est efficace après des procédures chirurgicales mineures comme majeures [9, 28]. Le risque relatif de NVPO est réduit de 80 % après amygdalectomie [28]. Le taux absolu de réduction après différents types de chirurgie

est de l'ordre de 25 %, comparable à celui du dropéridol et des setrons [30]. La dose de 8 mg est suffisante, au-delà il n'y a pas d'effet supplémentaire. Une dose inférieure est probablement insuffisante pour avoir un effet significatif [31]. Chez l'enfant, aucune différence n'est observée entre des doses variant de 50 à 150 µg.kg⁻¹ [32]. De plus l'association de la dexaméthasone au dropéridol ou aux setrons est plus efficace que chacun des antiémétiques pris séparément [30]. La dexaméthasone fait donc partie de la stratégie de prévention des NVPO à la dose de 8 mg [30]. En raison de son faible coût et de l'absence d'effets secondaires, elle peut être proposée en première intention comme seul traitement chez les patients n'ayant qu'un seul facteur de risque et en association au dropéridol chez les patients ayant deux facteurs de risque. En raison de son délai d'action, il est recommandé de l'administrer au moment de l'induction anesthésique ce qui est plus efficace qu'une administration en fin d'intervention [33].

3. IMPACT DES CORTICOÏDES SUR LA CICATRISATION ET SUR LA SURVENUE DE COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Une méta-analyse incluant 1900 patients a montré que l'administration d'une forte dose de méthylprednisolone ne provoquait pas de complication majeure [34]. Cependant, les études incluses dans la méta-analyse ne concernaient que la chirurgie majeure et comprenaient des patients ayant reçu de la méthylprednisolone à la suite d'un traumatisme médullaire. Après chirurgie abdominale, trois études portant sur des collectifs de patients limités à moins de 50, n'ont pas retrouvé d'impact significatif de l'administration de prednisolone ou de méthylprednisolone sur la cicatrisation [5, 12, 35]. La méta-analyse de Henzi et al portant sur les effets antiémétiques de la dexaméthasone, n'objective pas non plus d'augmentation de l'incidence des complications septiques chez les patients prenant ce produit [29].

4. IMPACT SUR LA MORBIDITÉ, FATIGUE ET LA CONVALESCENCE POSTOPÉRAIRE

Plusieurs études, notamment en chirurgie thoracique, se sont intéressées à évaluer les effets de l'administration péri-opératoire de corticoïdes sur la fonction respiratoire ou la survenue de complications respiratoires. Les données spirométriques ont montré une amélioration discrète après chirurgie abdominale [5, 35]. Après CEC, le délai d'extubation n'est cependant pas amélioré par l'administration de corticoïdes. Une étude italienne ancienne, focalisée sur la survenue de complications respiratoires après chirurgie abdominale a mis en évidence une réduction de leur incidence sous l'effet de l'administration de corticoïdes [36]. Mais, à l'inverse, Yamashita et al n'ont montré aucun effet sur l'incidence des complications postopératoires après chirurgie du foie malgré une réduction des marqueurs du stress chirurgical [37]. L'ensemble de ces résultats nécessite cependant confirmation.

La fatigue postopératoire est un phénomène dont les mécanismes sont complexes mais qui fait probablement intervenir la privation de sommeil et l'intensité de la réponse inflammatoire. Les corticoïdes ont une action euphorisante. La réduction de la fatigue postopératoire par l'administration de corticoïdes a donc fait l'objet d'un certain nombre d'études. Si la mobilisation des patients opérés

de chirurgie abdominale est améliorée par la prise de corticoïdes, il n'en est pas toujours de même de la sensation de fatigue [5, 35].

Cependant, Bisgaard et al montrent que la dexaméthasone (8 mg) administrée avant cholecystectomie laparoscopique, réduit non seulement l'intensité de la douleur postopératoire et l'incidence des nausées et vomissements postopératoires mais aussi la sensation de fatigue [12]. Les auteurs font la relation entre l'amélioration de la sensation de fatigue et la réduction du taux de CRP observée sous dexaméthasone et interprétée comme une réduction de la réponse inflammatoire à la chirurgie. Après chirurgie non carcinologique du sein, l'administration d'un bolus unique de méthylprednisolone diminue de 30 % le nombre de patientes qui se plaignent de fatigue postopératoire [38]. Ces résultats sont donc à prendre en considération mais nécessitent confirmation.

La durée d'hospitalisation a été évaluée dans plusieurs études (4) avec des résultats inconstants mais certaines d'entre elles montrent un raccourcissement de ce paramètre en chirurgie orthopédique ou digestive [22, 23, 24, 26, 35]. Même en chirurgie ambulatoire, l'administration de corticoïdes (bêtaméthasone ou dexaméthasone) est susceptible de raccourcir la durée d'hospitalisation du fait d'une réduction de la douleur et de nausées et vomissements [39, 40]. Cependant, dans la plupart des études, l'évaluation de la durée d'hospitalisation n'était pas l'objectif principal de l'étude et dans ces circonstances, sachant que la durée d'hospitalisation dépend de nombreux paramètres dont certains ne sont pas médicaux, il est difficile de tirer des conclusions définitives.

CONCLUSION

Certains points peuvent être retenus :

- Une dose unique de 8 mg de dexaméthasone prévient la survenue de nausées et de vomissements postopératoires lorsqu'elle est administrée dès l'induction anesthésique. La dexaméthasone fait partie intégrante de la stratégie de prévention des NVPO.
- Les glucocorticoïdes diminuent la douleur après chirurgie dentaire et maxillo-faciale. Les résultats concernant les autres types de chirurgies doivent être consolidés pour que l'usage des glucocorticoïdes s'intègre dans les protocoles d'analgésie.
- L'administration de glucocorticoïdes en bolus ne majore pas le risque de complications postopératoires en particulier septique ni ne retarde la cicatrisation.
- Le bénéfice de l'administration de glucocorticoïdes sur la fatigue postopératoire, la convalescence et la durée d'hospitalisation n'est pas démontré formellement et devrait faire l'objet de futures investigations

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Ferreira SH, Cunha FO, Lorenzetti FB et al. Role of lipocortin-1 in the antihyperalgesic actions of dexaméthasone. *Br J Pharmacol* 1997;121:883-8
- [2] Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid non genomic effects. *Pharmacol Rev* 2000;52:513-56
- [3] Hall RJ, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass : pathophysiology, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997;63:269-76
- [4] Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg* 2002;195:694-708

- [5] Schulze S, Andersen J, Overgaard H et al. Effects of prednisolone on the systemic response and wound healing after colonic surgery. *Arch Surg* 1997;132:129-35
- [6] Hargreaves KM, Costello A. glucocorticoides suppress level of immunoreactive bradykinin in inflamed tissues as evaluated by microdialysis probe. *Clin pharmacol Ther* 1990;48:168-78
- [7] Afman CE, Wedge JA, Steward DL. Steroids for post-tonsillectomy pain reduction: meta-analysis of randomized controlled trials. *Otolaryng-Head Neck Surg* 2006;134:181-6
- [8] Gilron I. Corticosteroids in postoperative pain management: future research directions for a multifaceted therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1221-2
- [9] Feo CV, Sortini D, Ragazzi R, De Palma M, Liboni A. Randomized control trial of the effect of preoperative on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Brit J Surg* 2006;93:295-9
- [10] Wang JJ, Ho ST, Liu YH et al. Dexaméthasone reduces nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1999;83:772-5
- [11] Elkahim M, Nafie M, Mahmoud K, Atef A. Dexaméthasone 8 mg in combination with ondansetron 4 mg appears to be the optimal dose for the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2002;49:922-6
- [12] Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J. Preoperative dexaméthasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: a randomized , double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003;238:651-60
- [13] Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Tang JJ, Liaw WJ. Intraarticular triamcinolone acetonide for pain control after arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 1998;87:1113-6
- [14] Kizilkaya M, Yldirim OS, Dogan N, Kursad H, Okur A. Analgesic effects of intraarticular sufentanil plus méthylprednisolone after arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 004;98:1062-5
- [15] Highgenboten DF, Jackson AW, Meske NB. Arthroscopy of the knee. Ten day pain profiles and corticosteroids. *Am J Sports Med* 1993;21:503-6
- [16] Vargas JH 3rd, Ross DG. Corticosteroids and anterior cruciate ligament repair. *Am J Sports Med* 1989;17:532-4
- [17] Romundstad L, Breivik H, Niemi G, Helle A, Stubhaug A. Méthylprednisolone intravenously 1 day after surgery has sustained analgesic and opioid – sparing effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1223-31
- [18] Curda GA. Postoperative analgesic effects of dexaméthasone sodium phosphate in bunion surgery. *J Foot SurG* 1983. 22/187-91
- [19] Rasmussen S, Larsen AS, Thomsen ST, Kehlet H. Intraarticular glucocorticoid, bupivacaine and morphine reduces pain, inflammatory response and convalescence after arthroscopic meniscectomy. *Pain* 1998;78:131-4
- [20] Lee Y, Lin YS, Chen YH. The effect of dexaméthasone upon patient-controlled analgesia-related nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2002;57:705-9
- [21] King JS. Dexaméthasone- a helpful adjunct in management after lumbar discectomy. *Neurosurgery* 1984;14:697-700
- [22] Watters WC 3rd, Temple AP, Granberry M. The use of dexaméthasone in primary lumbar disc surgery. A prospective, double blind, randomized study. *Spine* 1989;14:440-2
- [23] Foulkes GD, Robinson JS Jr. Intraoperative dexaméthasone irrigation in lumbar microdiscectomy. *Clin Orthop Rel Res*1990;261:224-8
- [24] Glasser RS, Knego RS, Delashaw JB, Fessler RG. The perioperative use of corticosteroids and bupivacaine in the management of lumbar disc disease. *J Neurosurg* 1993;78:383-7
- [25] Mirzai H, Tekin I, Alincak H. Perioperative use of corticosteroid and bupivacaine combination in lumbar disc surgery: a randomized controlled trial. *Spine* 2002;27:343-6
- [26] Lundin A, Magnuson A, Axelson K, Kogler H, Samuelsson L. The effect of perioperative corticoids on the outcome of microscopic lumbar disc surgery. *Eur Spine J*. 2003;12:625-30
- [27] Karst M, Kegel T, Lukas A, et al. Effect of celecoxib and dexaméthasone on postoperative pain after lumbar disc surgery. *Neurosurgery* 2003;53:331-7
- [28] Bolton CM, Myles PS, Nolan T, Sterne JA. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006;97:593-604
- [29] Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexaméthasone for the prevention of nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90:186-94

- [30] Apfel CC, Korttila K, Abdalla M et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004;350:2441-51
- [31] Liu K, Hsu CC, Chia YY. The effective dose of dexaméthasone for antiemesis after major gynaecological surgery. *Anesth Analg* 1999;89:1316-8
- [32] Celiker V, Celebi N, Canbay O, Basgul E, Aypar U. Minimum effective dose of dexaméthasone after tonsillectomy. *Pediatric Anaesthesia* 2004;14:666-9
- [33] Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI, Tang CS. The effect of timing of dexaméthasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2000;91:136-9
- [34] Sauerland S, Nagelschmidt M, Mallmann P, Neugebauer EA. Risks and benefits of preoperative high dose méthylprednisolone in surgical patients : a systematic review. *Drug Saf* 2000;21:449-61
- [35] Nagelschmidt M, Fu ZX, Saad S et al. Preoperative high dose méthylprednisolone improves patients outcome after abdominal surgery. *Eur J Surg* 1997;165:971-8
- [36] Zotti GC, Salzano DL, Caiaza et al. Prevention of pulmonary complications by 6-méthylprednisolone in major abdominal surgery. *Ital Surg Sci* 1988;18:369-75
- [37] Yamashita Y, Shimada M, Hamatsu T et al. Effects of préoperative steroid administration on surgical stress in hepatic resection : prospective randomized trial. *Arch Surg* 2001;136/328-33
- [38] Romundstad L, Breivik H, Roald H et al. Méthylprednisolone reduces pain, emesis, and fatigue after breast augmentation surgery: a single-dose randomized, parallel-group, study with méthylprednisolone 125 mg, parecoxib 40 mg and placebo *Anesth Analg* 2006;102:418-25
- [39] Aasboe V, Raeder JC, Groegaard B. Betamethasone reduces postoperative pain and nausea after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1998;87:319-23
- [40] Coloma M, Duffy LL, White PF et al. Dexaméthasone facilitates discharge after outpatient anorectal surgery. *Anesth Analg* 2001;92:85-8