

ANALGÉSIE POSTOPÉRAIRE: DEXAMETHASONE POUR TOUS LES PATIENTS?

Anne Salengro

Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine - 75970 Paris cedex 20

INTRODUCTION

La dexaméthasone est largement utilisée en prévention des nausées et vomissements postopératoires. En effet, de nombreuses études ont montré son efficacité lorsqu'elle est administrée dès l'induction de l'anesthésie générale et les recommandations de Gan et Apfel [1, 2] rendent son utilisation habituelle dans cet objectif.

Les études sur son éventuel effet analgésique sont moins nombreuses et plus controversées, elles s'intègrent dans un cadre plus large qui concerne l'utilisation des glucocorticoïdes dans un but antalgique.

L'effet analgésique des glucocorticoïdes a été mis en évidence par Skjelberd en 1982 [3] sur un modèle de douleurs dentaires. Depuis, plusieurs essais cliniques effectués sur différents types d'interventions se sont attachés à retrouver cet effet analgésique et la dose optimale pour y parvenir.

1. MÉCANISME DE L'EFFET ANALGÉSIQUE DES CORTICOÏDES

La chirurgie provoque une destruction cellulaire et tissulaire responsable d'une libération de cytokines (IL1, IL2, TNF α ...) à l'origine de l'activation de différents systèmes enzymatiques dont notamment les cyclo-oxygénases de type 2. Celles-ci vont elles-mêmes activer la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes à partir de l'acide arachidonique, potentiellement responsables des douleurs et de l'inflammation.

Les effets anti-inflammatoires périphériques des glucocorticoïdes résultent de l'inhibition de l'action des phospholipases, en bloquant la synthèse de l'acide arachidonique et par conséquent la production de prostaglandines et de leucotriènes [4].

Les corticoïdes inhibent également l'action des COX-2 [5].

Les corticostéroïdes bloquent aussi la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-1, l'interleukine-6 et le TNF α [6] ainsi que

celle de bradykinine [7] et stabilisent rapidement les membranes neuronales ce qui peut exercer un effet favorable sur les mécanismes neurogéniques de l'inflammation postopératoire comme la sécrétion de substance P [8, 4].

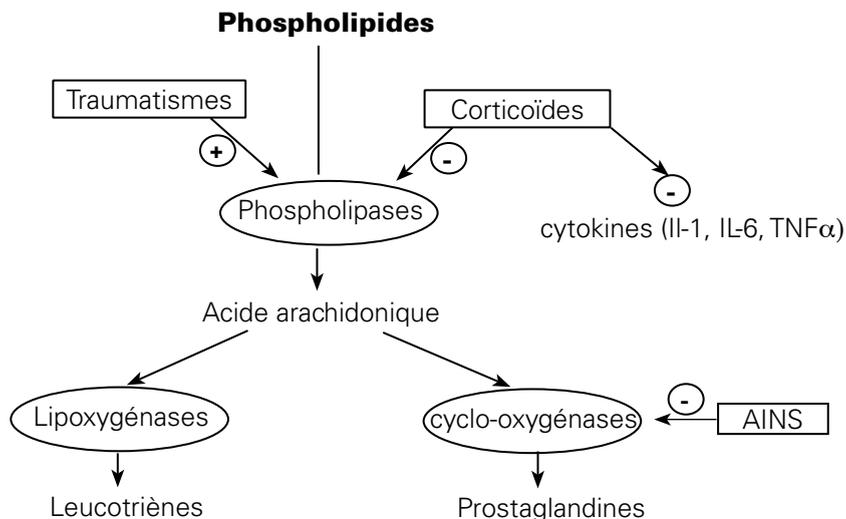


Figure 1: sites d'action des AINS et des glucocorticoïdes [9]

2. EFFET ANALGÉSIQUE POSTOPÉRAIRE DES GLUCOCORTICOÏDES: QUELS SONT LES FAITS?

L'efficacité analgésique d'une injection préopératoire de glucocorticoïdes a été prouvée en chirurgie dentaire. Quatorze études publiées entre 1982 et 2005 se sont attachées à rechercher un effet analgésique. Douze d'entre-elles ont retrouvé effectivement une diminution de la douleur en postopératoire après injection de méthylprednisolone (40 à 125 mg IV), dexaméthasone (4 à 12 mg IM ou IV) ou bétaméthasone (9 mg IM). Dans tous les cas, il existait une diminution de l'œdème et du trismus associés à la douleur [4, 10, 11, 12].

De nombreuses études se sont intéressées à la douleur postopératoire après amygdalectomie chez les enfants [13]. En effet, les complications les plus importantes après ce type de chirurgie sont les nausées et vomissements, la douleur et le saignement. Les études se sont en premier lieu attachées à démontrer la réduction des NVPO mais ont également considéré l'éventuel effet analgésique de la dexaméthasone.

Une première méta analyse publiée en 2006 [13] a répertorié tous les articles ayant recherché une réduction de la douleur postopératoire. Huit études publiées entre 1993 et 2005 ont été retenues en raison de leur qualité méthodologique. En cumulant l'ensemble de ces études, 313 patients ont reçu une dose unique peropératoire de 8 à 50 mg de dexaméthasone et 313 patients ont reçu un placebo. Une diminution significative d'un point de la douleur postopératoire à J1 était observée sur l'échelle visuelle analogique (EVA) en faveur du groupe dexaméthasone avec une différence de - 0,97, $p = 0,01$ et un intervalle de confiance à 95 % de - 1,74 à - 0,19.

D'autres études ne rentrant pas dans les critères de la méta-analyse précédente ont également montré un bénéfice sur les suites postopératoires :

En 1998, l'étude de Pappas et al [14], prospective, randomisée, en double aveugle a examiné l'effet de l'injection préopératoire de dexaméthasone sur les NVPO, mais aussi sur l'ensemble des complications survenues dans les 24 h suivant la chirurgie. Cette étude incluait des enfants randomisés en deux groupes : 63 recevaient 1 mg.kg⁻¹ de dexaméthasone et 65 recevaient un placebo. La durée avant la sortie de SSPI et le retour à domicile était réduite dans le groupe dexaméthasone ; par contre l'incidence des NVPO, la nécessité d'anti-émétiques et d'antalgiques supplémentaires étaient comparables dans les deux groupes avant la sortie de SSPI. Dans les 24 premières heures après la sortie de SSPI, il y a eu un plus grand nombre d'appels téléphoniques provenant des parents dont les enfants se plaignaient de douleurs, d'incapacité à pouvoir boire ou s'alimenter dans le groupe contrôle et 5 des enfants appartenant à ce groupe ont dû être ré-hospitalisés (contre aucun dans le groupe traité par la dexaméthasone). Dans cette étude, il existait donc un effet bénéfique de la dexaméthasone à la dose de 1 mg.kg⁻¹ sur la réhabilitation dans les 24 h postopératoires.

Une étude publiée en 2008 [15] regroupant 215 enfants opérés d'une amygdalectomie a montré qu'une injection préopératoire de dexaméthasone diminuait les besoins en AINS dans les 24 h postopératoires quelle que soit la dose administrée (en effet les enfants recevaient 0,05, 0,15 ou 0,5 mg.kg⁻¹ de dexaméthasone) mais ne réduisait pas la consommation de morphine en SSPI.

La dexaméthasone a été évaluée avec succès dans d'autres types de chirurgie, notamment lors de cholécystectomies par coelioscopie :

Dans une étude randomisée, en double aveugle, Bisgaard et al [16] ont comparé un groupe de 40 patientes recevant 8 mg de dexaméthasone 90 minutes avant l'incision à un groupe placebo. Le groupe des patientes ayant reçu de la dexaméthasone ressentait une fatigue moins importante non seulement pendant les 24 premières heures mais au-delà, durant la première semaine. La douleur était moindre dans le groupe dexaméthasone, qu'il s'agisse de la douleur viscérale ou de la douleur au point d'incision au repos et à la mobilisation dans les 24 premières heures. Huit patients dans le groupe dexaméthasone et 16 dans le groupe placebo ont nécessité une ou plusieurs injections de morphine durant leur hospitalisation et la dose totale de morphine administrée était moindre dans le groupe dexaméthasone. Après leur sortie de l'hôpital, 5 patients ont eu besoin de morphine dans le groupe placebo, aucun dans l'autre groupe. Enfin, une augmentation du taux plasmatique de la C-Reactive Protein (CRP) était significativement plus importante dans le groupe placebo. Les deux groupes étaient comparables pour l'incidence des complications postopératoires.

L'effet de la dexaméthasone a également été testé lors de chirurgie carcinologique du sein, dans le cadre d'une analgésie multimodale [17]. Cent patientes ont reçu par tirage au sort, soit 16 mg de dexaméthasone, soit un placebo. La dexaméthasone n'apportait aucun bénéfice dans les 4 heures suivant la chirurgie en termes de douleur, de la nécessité d'un recours à un antalgique de secours ou d'effets secondaires. Par contre, à J1, après la 4^e heure, on observait une diminution de la douleur d'un point sur l'échelle visuelle analogique et de 2 points en cas de douleur provoquée. A J1, 40 % des patientes du groupe dexaméthasone ne souffraient pas, contre seulement 24 % dans le groupe placebo. A J2 et J3, 46 % des patientes du groupe dexaméthasone ne se plaignaient d'aucune

douleur contre 28 % dans le groupe placebo. Le score de douleur était diminué de 1 point sur l'EVA que la douleur soit spontanée ou provoquée.

Romundstad et al [18] ont comparé 3 groupes de patientes lors d'une chirurgie plastique mammaire. Un groupe recevait 125 mg de méthylprednisolone (MP), le second 40 mg de parecoxib et le troisième un placebo. Les deux premiers groupes ont bénéficié d'une analgésie et d'une épargne morphinique plus importantes par comparaison au groupe placebo, mais seul le groupe MP ressentait une fatigue moindre en postopératoire. Dans une autre étude [19], les mêmes auteurs ont comparé les effets à long terme (6 semaines et 1 an) de l'injection de MP, parecoxib et d'un placebo. Il existait moins de phénomènes d'hyperesthésies dans le groupe MP mais les douleurs spontanées ou induites étaient identiques.

Dans la chirurgie de la prothèse totale de hanche [20], une dose préopératoire de 40 mg de dexaméthasone a permis d'obtenir une amélioration du score de douleur uniquement lors de la mobilisation mais la dose cumulée de morphine nécessaire pendant les 24 premières heures n'était pas significativement différente par comparaison au placebo. Par contre, une diminution importante de la CRP était observée dans le groupe dexaméthasone.

Toujours en chirurgie orthopédique, Romundstad et al ont comparé 3 groupes de patients recevant soit 125 mg de MP, soit 30 mg de kétorolac soit un placebo [21]. L'intensité douloureuse était moindre dans les 6 premières heures, ainsi qu'à 24 h après prise de MP ou de kétorolac. La consommation de morphine pendant 72 h était diminuée dans le groupe MP.

L'effet bénéfique de la dexaméthasone sur l'analgésie postopératoire a été retrouvé après chirurgie de la hernie discale [22], dans la chirurgie du varicocèle [23] ou dans la chirurgie de la hernie inguinale effectuée sous rachianesthésie [24].

Les études montrant un effet analgésique de l'injection pré opératoire d'une dose de dexaméthasone s'ajoutent à celles qui ont évalué d'autres corticoïdes. Les doses administrées et le type de chirurgie sont variables. Cependant, une action analgésique semble se dégager. Elle se traduit soit par une réduction des scores d'intensité douloureuse soit par un effet d'épargne portant sur l'utilisation des antalgiques. Cet effet est notamment observé après amygdalectomie, modèle chirurgical qui regroupe le plus grand nombre d'études. Avec ce même modèle, il a été montré qu'il n'existait pas d'effet dose en ce qui concerne l'analgésie post opératoire. Dans l'étude randomisée de Tramer et al [15], 215 enfants ont reçu 0,05, 0,15 ou 0,5 mg.kg⁻¹ de dexaméthasone ou un placebo. Le besoin en ibuprofène postopératoire est moindre chez les enfants des groupes étudiés quelle que soit la dose de dexaméthasone injectée.

En ce qui concerne les autres interventions, les effets sont hétérogènes mais ils semblent s'associer à une réduction de la sensation de fatigue postopératoire.

Cependant, il existe également un certain nombre de résultats négatifs.

3. DEXAMÉTHASONE : DES EFFETS CONTROVERSÉS

3.1. EFFICACITÉ

Plusieurs études n'ont montré aucun bénéfice à l'injection de glucocorticoïdes notamment en chirurgie abdominale majeure. Les 9 essais cliniques publiés entre 1996 et 2001 [4], ayant étudié l'effet des glucocorticoïdes sur la douleur postopératoire (dont 7 essais concernant la dexaméthasone), ne retrouvent aucune différence après administration de glucocorticoïdes quelle que soit la dose utilisée (dexaméthasone 1,25 à 10 mg, MP 30 mg.kg⁻¹ à 1 g).

De même lors de la chirurgie mineure (cure de hernie inguinale, chirurgie anorectale, chirurgie ambulatoire...), seules 2 études sur 8 ont montré une diminution de la douleur postopératoire [4, 25].

Ainsi Thagaard et al en 2007 [26] ont étudié l'effet de 4 mg de dexaméthasone IV, 12 mg de bétaméthasone IM et de 30 mg de kétorolac IV, dans une étude randomisée en double aveugle incluant 179 patients. Le kétorolac était associé à une meilleure analgésie postopératoire pendant les 4 premières heures et à un retour à domicile plus précoce. Il n'existait par contre aucune différence entre les groupes concernant la douleur, les NVPO et la consommation d'analgésique de secours entre 4 et 72 h.

3.2. COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

Les complications majeures que l'on peut craindre après injection de glucocorticoïdes sont les infections et les saignements postopératoires.

Après une injection unique de corticoïdes, aucune complication infectieuse locale ou générale n'a été retrouvée.

Jusqu'en 2008, aucune étude n'avait retrouvé d'augmentation du risque de saignement. En 2008, l'essai randomisé de Tramer et al [15] a montré qu'il existait un risque accru d'hémorragie après une dose unique de dexaméthasone de 0,5 mg.kg⁻¹. En effet, dans cet essai randomisé comprenant 215 enfants recevant 0,05, 0,15, 0,5 mg.kg⁻¹ de dexaméthasone ou un placebo, 2 des 53 enfants ayant reçu un placebo, 6 des 53 ayant reçu 0,05 mg.kg⁻¹ de dexaméthasone, 2 des 51 ayant reçu 0,15 mg.kg⁻¹ de dexaméthasone et 12 des 50 ayant reçu 0,5 mg.kg⁻¹ de dexaméthasone ont eu au moins 1 épisode de saignement. 8 enfants ont dû être ré-opérés pour stopper le saignement ; la moitié avait reçu 0,5 mg.kg⁻¹ de dexaméthasone.

Aucun autre effet secondaire n'a été retrouvé dans les différentes études.

CONCLUSION

L'efficacité de la dexaméthasone dans la prévention des NVPO ne se discute plus mais ce n'est pas le cas de son effet analgésique.

Il existe certaines chirurgies pour lesquelles le bénéfice est réel (chirurgie dentaire ou amygdalectomie) mais pour d'autres chirurgies comme la chirurgie abdominale majeure, le bénéfice est loin d'être prouvé. Quelques études rapportent des bénéfices sur certaines chirurgies mineures ou orthopédiques mais il n'existe pas de consensus sur l'intérêt d'une injection systématique. Toutefois, à des doses inférieures à 0,5 mg.kg⁻¹, il n'existe aucun effet secondaire rapporté.

Il ne semble pas délétère dans l'état actuel des connaissances d'injecter une dose unique de dexaméthasone quel que soit le type de chirurgie mais il serait par contre présomptueux de penser que son efficacité soit toujours réelle.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1] Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis PJ. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003;97:62-71
- 2] Apfel CC, Kortilla K, Abdalla M, Kerger H, Turan A. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350:2441-51
- 3] Skjelbred P, Lokken P. Post-operative pain and inflammatory reaction reduced by injection of a corticosteroid. A controlled trial in bilateral oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;21:391-6
- 4] Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg* 2002;195:694-712
- 5] Ferreira SH, Cunha FQ, Lorenzetti FB. Role of lipocortin-1 in the antihyperalgesic actions of dexamethasone. *Br J Pharmacol* 1997;121:883-8
- 6] Schulze S, Andersen J, Overgaard H. Effects of prednisolone on the systemic response and wound healing after colonic surgery. *Arch Surg* 1997;132:129-35
- 7] Hargreaves KM, Costello A. Glucocorticoids suppress level of immunoreactive bradykinin in inflamed tissues as evaluated by microdialysis probe. *Clin pharmacol ther* 1990;48:168-78
- 8] Hargreaves KM, Swift JQ, Roszkowski MT, Bowles W, Garry MG, Jackson DL. Pharmacology of peripheral neuropeptide and inflammatory mediator release. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78:503-10
- 9] Gilron I. Corticosteroids in postoperative pain management: future research directions for a multifaceted therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1221-2
- 10] Moore PA, Brar P, Smiga ER, Costello BJ. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:1-7
- 11] Graziani F, D'Aiuto F, Arduino PG, Tonelli M, Gabriele M. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:241-6
- 12] Numazaki M, Fujii Y. Reduction of postoperative emetic episodes and analgesic requirements with dexamethasone in patients scheduled for dental surgery. *J Clin Anesth* 2005;17:182-6
- 13] Afman CE, Welge JA, Steward DL. Steroids for post tonsillectomy pain reduction: meta-analysis of randomized controlled trials. *Otolaryngology-head and neck surgery* 2006;134:181-6
- 14] Pappas AL, Sukhani R, Hotaling A, Mikat-stevens M, Javorski J, Shenoy K. The effect of preoperative dexamethasone on the immediate and delayed postoperative morbidity in children undergoing adenotonsillectomy. *Anesth Analg* 1998;87:57-61
- 15] Czarntetzki C, Elia N, Lysakowski, dumont L, Tramer MR. Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children. *JAMA* 2008;300:2621-30
- 16] Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J. Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 2003;238:651-660
- 17] Hval K, Thagaard KS, Schlichting E, Raeder J. The prolonged postoperative analgesic effect when dexamethasone is added to a nonsteroidal antiinflammatory drug (rofecoxib) before breast surgery. *Anesth Analg* 2007;105:481-6
- 18] Romundstad L, Breivik H, Roald H, Skolleborg K, Haugen T, Narum J, Stubhaug A. Methylprednisolone reduces pain, emesis, and fatigue after breast augmentation surgery: a single-dose, randomized, parallel-group study with methylprednisolone 125mg, parecoxib 40mg, and placebo. *Anesth Analg* 2006;102:418-25
- 19] Romundstad L, Breivik H, Roald H, Skolleborg K, Romundstad PR, Stubhaug A. Chronic pain and sensory changes after augmentation mammoplasty: long term effects of preincisional administration of methylprednisolone. *Pain* 2006;124:92-9
- 20] Kardash K, Sarrazin F, Tessler M, Velly A. Single-dose dexamethasone reduces dynamic pain after total hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2008;106:1253-7

- [21] Romundstad L, Breivik H, Niemi G, Helle A, Stubhaug A. Methylprednisolone intravenously 1 day after surgery has sustained analgesic and opioid-sparing effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1223-31
- [22] Karst M, Kegel T, Lukas A, Lüdemann W, Hussein S, Piepenbrock S. Effect of celecoxib and dexamethasone on postoperative pain after lumbar disc surgery. *Neurosurgery* 2003;53:331-7
- [23] Koç S, Memis D, Sut N. The preoperative use of gabapentin, dexamethasone, and their combination in varicocele surgery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2007;105:1137-42
- [24] Movafegh A, Soroush AR, Navi A, Sadeghi M, Esfehani F, Akbarian-tefaghi N. The effect of intravenous administration of dexamethasone on postoperative pain, nausea and vomiting after intrathecal injection of meperidine. *Anesth Analg* 2007;104:987-9
- [25] Coloma M, Duffy LL, White PF, Tongier WK, Huber PJ. Dexamethasone facilitates discharge after outpatient anorectal surgery. *Anesth Analg* 2001;92:85-8
- [26] Thagaard KS, Jensen HH, Raeder J. Analgesic and antiemetic effect of ketorolac vs. beta-methasone or dexamethasone after ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:271-7