

CORTICOÏDES PERI-NERVEUX ET SYSTEMIQUES

Emmanuel Marret, Françoise Tomberli, Thi Mum Huynh, Francis Bonnet

Service d'Anesthésie-Réanimation - Pole TVAR - Hôpital Tenon - Groupe Hospitalier Universitaire Est Parisien - Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Université Pierre et Marie Curie, Paris 6.

Email : emmanuel.marret@tnn.aphp.fr

I. INTRODUCTION

L'utilisation des corticoïdes s'est largement répandue en anesthésie au cours des quinze dernières années. Plusieurs études et des méta-analyses ont démontré leur efficacité pour prévenir les nausées-vomissement post-opératoires (NVPO) [1]. La prise en charge de cette pathologie est devenue un des enjeux de l'anesthésie et de la chirurgie moderne afin de faciliter la prise en charge des patients opérés en ambulatoire, une réhabilitation post-opératoire efficace et d'assurer un meilleur confort des patients anesthésiés où les NVPO ne devraient plus être vécus comme une fatalité. Les corticoïdes sont ainsi recommandés en médecine péri-opératoire pour la prévention des NVPO et doivent être intégrés dans les algorithmes de prise en charge [1]. Toutefois, les corticoïdes sont largement utilisés en médecine pour leurs propriétés anti-inflammatoires et antalgique. Cette classe médicamenteuse a montré notamment son efficacité sur la douleur dans plusieurs situations médicales. Les corticoïdes diminuent la douleur rhumatismale [2], les céphalées migraineuses [3] ou celle liée aux pharyngites [4]. Cette efficacité antalgique devrait se retrouver aussi en médecine péri-opératoire.

II. CORTICOÏDES ET DOULEUR POSTOPERATOIRE

L'analgésie multimodale est devenue une pratique largement répandue pour le traitement de la douleur post-opératoire [5]. Les stimuli nociceptifs sont nombreux lors d'un acte chirurgical et la nécessité d'agir sur plusieurs composants des voies de la douleur est devenue une nécessité pour obtenir une meilleure efficacité antalgique avec moins d'effets secondaires. La douleur post-opératoire comporte aussi une composante inflammatoire avec notamment la libération des prostaglandines. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par leur inhibition de la cyclo-oxygénase, sont ainsi devenus un des antalgiques de référence pour la période péri-opératoire [6]. Comme anti-inflammatoire, les corticoïdes ont cependant une action plus large que les AINS avec une action à la fois cytoplasmique et surtout au niveau du noyau cellulaire (interaction avec le génome via un récepteur intracellulaire aux glucocorticoïdes) avec pour conséquence une modulation à la fois de la transcription et de l'expression des protéines [7]. Une diminution du taux de bradykinine tissulaire, de la libération des neuropeptides par les terminaisons nerveuses et de la synthèse des prostaglandines est proposée pour expliquer l'effet antalgique des corticoïdes [8]. Une action directe sur les fibres-C est aussi évoquée.

La prise en charge de la douleur post-opératoire comporte encore actuellement des défis dont les corticoïdes pourraient avoir un intérêt. Le premier est le développement actuel de l'anesthésie et de la chirurgie ambulatoire qui nécessite à la fois une prise en charge analgésique et une récupération efficace dès les premières heures post-opératoires voire les premières minutes qui suivent l'acte chirurgical afin de permettre rapidement une aptitude à la rue. La prise en charge de la douleur n'est pas aussi optimale que nous pouvons l'imaginer dans cette situation avec la persistance d'une douleur modérée à sévère chez au moins un tiers des patients même dans des publications récentes [9, 10, 11]. Le deuxième élément est lié au fait que la persistance d'un vécu douloureux après une chirurgie ne touche pas que les patients opérés en ambulatoire. Les patients hospitalisés rapportent des scores de douleur élevés malgré la possibilité de recevoir des techniques d'analgésie locorégionale avec des perfusions continues ou une patient-controlled analgesia (PCA) avec de la Morphine ou que les praticiens prescrivent une analgésie multi-modale [5]. Le troisième point est que nous attendons actuellement des antalgiques qu'ils ne diminuent pas uniquement les scores de douleur sur une échelle visuelle analogique ou la consommation de morphine, ils doivent aussi diminuer les effets secondaires des antalgiques et permettre une meilleure récupération post-opératoire. L'effet anti-émétique des corticoïdes lui donne un intérêt dans ce contexte [12]. De plus, d'autres effets bénéfiques

peuvent apparaître du fait d'une action anti-inflammatoire large des corticoïdes. Ce dernier point ne doit pas être négligé. Plusieurs essais de grande taille incluant plusieurs milliers de patients sont d'ailleurs actuellement en cours pour évaluer l'intérêt potentiel d'une administration à forte dose de la dexaméthasone ou de méthylprednisolone sur la morbidité majeure et la mortalité après chirurgie cardiaque (Steroids In cardiac Surgery Trial (SIRS Trial) NCT 00427388 et Dexamethasone for Cardiac Surgery Trial NCT00293592).

III. LES CORTICOÏDES ADMINISTRÉS PAR VOIE SYSTEMIQUE SONT-ILS EFFICACES POUR TRAITER LA DOULEUR POST-OPERATOIRE?

L'efficacité antalgique des corticoïdes a été évaluée dans plusieurs études randomisées, contrôlées contre placebo. L'une des premières études sur l'utilisation des corticoïdes en chirurgie a été faite pour mesurer leurs effets sur la douleur et l'œdème après extraction dentaire dans les années 80 [13]. Au début des années 90, l'équipe d'Henrik Kehlet observait que l'administration de 30 mg/kg de méthylprednisolone permettait une diminution de la douleur post-opératoire après colectomie chez des patients ayant une analgésie péridurale [14]. L'objectif principal de cette étude était cependant la diminution de la réponse neuro-hormonale liée au stress chirurgical et peu d'études ont poussé les investigations vers l'intérêt antalgique des corticoïdes administrés en péri-opératoire même si l'efficacité sur la douleur post-opératoire était observée par d'autres auteurs à cette époque [15].

L'intérêt antalgique des corticoïdes a principalement été étudié dans les années 2000. La majorité des études a alors utilisé la dexaméthasone, corticoïde ayant une action anti-inflammatoire plus prolongée que la méthylprednisolone. D'autres corticoïdes ont été étudiés comme la betaméthasone ou prednisone [16, 17]. Les corticoïdes sont dans la plupart des essais injectés avant l'incision chirurgicale, administrée par voie intraveineuse, sous la forme d'une dose unique et associés à une analgésie multimodale combinant selon les études du paracétamol, un AINS, un opioïde ou/et un antiépileptique de type gabapentine ou prégabaline. Pour la dexaméthasone, la dose est variable selon les études allant de 4 à 80 mg. Nous pouvons noter que la dose la plus étudiée est celle de 8 mg. De Oliveira et coll. ont réalisé une méta-analyse de 24 essais randomisés (2 751 patients inclus) sur l'efficacité analgésique de la dexaméthasone [18]. Le type de chirurgie est varié, allant de la cure hémorroïdaire à la chirurgie orthopédique majeure en passant par la chirurgie endonasale. Les auteurs observent une efficacité sur la douleur au repos et au mouvement aussi bien en post-opératoire immédiat (dans les 4 premières heures post-opératoires) ou plus tardivement (vingt-quatrième heure post-opératoire). La consommation en morphiniques post-opératoire était aussi diminuée par la dexaméthasone. Le délai avant la première prise d'antalgiques après la chirurgie était aussi diminuée par la dexaméthasone. Aucune conclusion ne pouvait, par contre, être portée sur l'effet de la dexaméthasone sur la douleur chronique du fait de l'absence d'essai ayant étudié cette question dans cette méta-analyse. De plus, les auteurs ont séparé les études en fonction de la dose administrée. La posologie de dexaméthasone allant 0,11 à 0,2 mg/kg semble plus efficace qu'une dose plus faible. La majorité des études incluses dans cette méta-analyse concernait des patients ayant une anesthésie générale. Quelques études ont évalué l'action des corticoïdes systémiques chez des malades bénéficiant d'une technique loco-régionale de type neuraxiale. Allen et coll. ont récemment étudié les effets de la dexaméthasone chez les patients ayant reçu une injection de morphine soit dans l'espace péridural ou soit lors d'une rachi-morphine dans le cadre d'une méta-analyse [19]. Sept études randomisées avec un groupe placebo ont reporté des scores de douleur post-opératoire. La douleur post-opératoire précoce (H4) n'était pas significativement diminuée à la différence de la douleur mesurée à la vingt-quatrième heure (Différence moyenne pondérée (DMP)= - 0,3 [IC95 % : -0,37 ; -0,02]). L'effet était encore plus marqué lorsque les auteurs rassemblaient uniquement les essais ayant étudié la dose de 8 mg de dexaméthasone (DMP = -1 [IC95 % :-1,45 ; -0,55]). Le recours aux antalgiques de secours post-opératoires était aussi diminué d'environ 25 % dans cette méta-analyse.

D'autres méta-analyses se sont intéressées à l'effet des corticoïdes, principalement la dexaméthasone, mais en sélectionnant des études ayant une procédure chirurgicale identique. Karanicolas et coll. ont ainsi observé que l'administration de la dexaméthasone permettrait de diminuer l'intensité de la douleur après cholécystectomie (moyenne diminuée de -0.87 [intervalle de confiance à 95 % : -0,78 ; -0,98]) [20]. Des résultats similaires en termes de diminution de scores de douleur ont été aussi observés dans une méta-analyse réunissant 5 essais incluant des patients opérés d'une thyroïdectomie [21]. Les besoins en analgésie étaient aussi diminués dans cette méta-analyse. La dexaméthasone diminue aussi la douleur lors de l'amygdalectomie [22]. L'effet antalgique n'est d'ailleurs pas uniquement retrouvé dans la population

adulte. Chez l'enfant, les corticoïdes comme antalgique ont été principalement étudiés lors de l'amygdalectomie. Dans cette population, ils permettent une diminution de la douleur post-opératoire en plus de leur effet bénéfique sur les NVPO et la reprise de l'alimentation [23]. Il est difficile de proposer d'emblée une dose optimale à administrer dans cette population puisque les essais ont étudié des posologies allant de 0,15 à 1 mg/kg. De plus, il est à noter qu'une étude randomisée, réalisée en double aveugle chez des enfants opérés d'une amygdalectomie a observé une augmentation du risque de saignement post-opératoire [24]. Cette étude avait initialement pour but d'évaluer la dose-réponse de la dexaméthasone sur les NVPO. Cet effet indésirable a conduit les auteurs à arrêter prématurément leur essai. Les auteurs observaient cependant que l'incidence la plus importante pour les hémorragies post-opératoires était dans le groupe 0,5 mg/kg sans différence. L'observation de l'augmentation du risque hémorragique dans cette étude peut être lié au hasard (erreur de type I). Ces résultats n'ont pas, en effet, été observés dans d'autres études [25]. La dose de 0,15 mg/kg est sans doute à privilégier dans ce contexte.

La chirurgie ambulatoire est une situation où la prise en charge de la douleur post-opératoire est l'une des clés de la réussite, comme d'ailleurs l'absence de NVPO. Pour l'amygdalectomie en ambulatoire, l'intérêt des corticoïdes vient d'être évoqué dans le paragraphe précédent. D'autres essais ont observé un bénéfice antalgique des corticoïdes dans d'autres situations chirurgicales réalisées en hôpital de jour [18, 26, 27, 28, 29]. Cet effet est principalement observé sur les 24 premières heures post-opératoires [26, 29]. Une posologie d'au moins 0,1 mg/kg semble nécessaire pour observer à la fois les effets antalgiques de la dexaméthasone et ses effets annexes sur la récupération post-opératoire [18]. Murphy et coll. ont évalué l'effet d'une injection pré-opératoire de 8 mg de dexaméthasone sur un score multi-paramétrique réalisé chez des patients opérés d'une cholécystectomie laparoscopique en ambulatoire. Les corticoïdes permettaient d'améliorer à la fois les scores de douleurs, de bien-être et de fatigue des 24 premières heures. Les besoins en antalgique ainsi que la durée de séjour étaient dans le même temps diminués [28]. Une étude a regardé l'effet de la prednisone orale (50 mg) dans le cadre de la cholécystectomie et n'a pas retrouvé de bénéfice [30]. La molécule à privilégier reste donc la dexaméthasone. Chez l'enfant, une étude a aussi retrouvé un bénéfice antalgique de l'administration de la dexaméthasone systémique en chirurgie urologique réalisée en ambulatoire [31]. Hong et coll. ont en effet observé qu'une dose intra-veineuse de 0,5 mg/kg (10 mg maximum) permettait de diminuer le recours aux antalgiques et les antalgiques en post-opératoires chez des enfants recevant de plus une caudale.

Les corticoïdes sont habituellement administrés dans le cadre d'une analgésie multimodale. Dans cette situation, l'efficacité des AINS est clairement démontrée avec une diminution des scores de douleur et des effets secondaires [6]. L'une des questions est de savoir si l'administration des corticoïdes présente aussi un intérêt antalgique chez les patients recevant des AINS. Notre équipe a réalisé une méta-analyse visant à évaluer le bénéfice antalgique des corticoïdes administrés par voie systémique chez des adultes opérés sous anesthésie générale. Nous avons étudié spécifiquement l'efficacité des corticoïdes sur la douleur post-opératoire en cas de prise d'AINS dans les 2 groupes, soit dans dix études (1 092 patients). Une diminution significative de la douleur dans le groupe corticoïdes a été observée à la vingt-quatrième heure post-opératoire (Figure 1). Une différence significative était aussi relevée en l'absence de prise d'AINS.

En conclusion, il existe actuellement une importante littérature (essais randomisés, méta-analyse) qui démontre que les corticoïdes ont un effet antalgique en médecine péri-opératoire.

IV. LES CORTICOÏDES PERINERVEUX : UNE NOUVELLE VOIE D'ADMINISTRATION ?

Le bénéfice des corticoïdes apparaît, actuellement, ne pas se cantonner à celui d'une diminution de la douleur post-opératoire lors d'une administration systémique mais à celui d'adjuvant des anesthésiques locaux. Le bénéfice comme adjuvant pourrait passer par plusieurs mécanismes d'action non exclusifs : soit par un effet systémique lié à la résorption vasculaire des corticoïdes, soit par les propriétés vasoconstrictrices décrites avec certains stéroïdes ou soit par une action directe au niveau neurone via une modulation de la concentration en calcium intra-cellulaire et des canaux potassiques. Plusieurs études ont récemment mis en évidence l'effet de la dexaméthasone comme adjuvant aux anesthésiques locaux utilisés pour un bloc nerveux périphérique. Cummings et coll. ont ainsi observé une durée d'analgésie prolongée de plus de 50 % chez les patients ayant reçu un mélange dexaméthasone-ropivacaine ou bupivacaine lors d'un bloc interscalénique dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo [32]. Cette efficacité comme adjuvant a été retrouvée avec des anesthésiques locaux de courte durée d'action (lidocaïne) ainsi que sur la durée du bloc

moteur qui est prolongée [33]. Elle semble persister lorsque de la clonidine est déjà utilisée comme adjuvant [34]. La majorité des études ont été réalisées chez des patients ayant un bloc du membre supérieur et seule la dexaméthasone a été étudiée [32-34]. La dose de 8 mg a été la plus étudiée. La courbe dose-réponse n'est donc pas connue ainsi que l'innocuité de l'utilisation de la dexaméthasone dans un cadre hors AMM. Les essais n'ont pas observé des patients ayant présenté une neuropathie dans le groupe dexaméthasone. Le nombre de patients ayant reçu de la dexaméthasone et inclus dans des études est faible (moins de 500) et inférieure à celui qu'il faudrait pour considérer que la dexaméthasone (ou son solvant) n'augmente pas la neurotoxicité des anesthésiques locaux et de l'ALR. Une efficacité antalgique de la dexaméthasone a été aussi retrouvée lors d'une administration conjointe de corticoïdes et d'AL encapsulés lors d'une infiltration sous-cutanée [35]. Finalement, une étude a observé que la dexaméthasone intra-veineuse prolongée la durée d'action d'environ 50 % d'un bloc péri-médullaire (caudale) avec de la ropivacaine [31].

En conclusion, la dexaméthasone est un adjuvant des anesthésiques locaux qui méritent que nous conduisions différentes études afin de confirmer son intérêt et sa place dans la prise en charge des patients opérés ainsi que son innocuité.

V. LES CORTICOÏDES ONT-ILS DES EFFETS SECONDAIRES LORS D'UNE ADMINISTRATION PERI-OPERATOIRE ?

Les complications potentielles des corticoïdes sont nombreuses et bien connues lors de leur administration sur plusieurs jours. En péri-opératoire, la question des effets indésirables se pose différemment puisque l'efficacité antalgique a été étudiée qu'avec des schémas posologiques avec une injection unique. Les études randomisées ont été principalement réalisées pour démontrer un bénéfice sur le critère de jugement principal qui était la douleur ou les NVPO. Les effets secondaires étaient évalués comme critère de jugement secondaire. Dans la majorité des cas, aucune différence significative sur les effets indésirables n'a été mise en évidence lorsque ceux-ci ont été recueillis, en sachant qu'il existe dans cette situation un risque statistique de type II. Nous pouvons cependant noter qu'un essai sur le sujet a été arrêté avant son terme à cause de la survenue d'effets indésirables. Il s'agit de l'étude de Czarnetzki et coll. qui ont retrouvé un excès d'hémorragies après amygdalectomie [24]. Cette observation n'a cependant pas été retrouvée par d'autres études ou méta-analyses. Cette différence significative peut ainsi être liée à un risque statistique de type I. Parmi les autres complications, des études ont relevé que les variations de la glycémie étaient plus importantes avec des valeurs plus élevées dans le groupe dexaméthasone [36, 37, 38]. Les patients ayant un BMI élevé semble constituer une population à risque [36, 37]. Une des méta-analyses ayant évalué l'intérêt des corticoïdes en chirurgie cardiaque a noté que le risque d'avoir une hyper-glycémie post-opératoire nécessitant un recours à l'insuline était aussi plus fréquent chez les patients recevant des corticoïdes [39]. Les corticoïdes administrés en médecine péri-opératoire influence ainsi l'équilibre glycémique des patients opérés.

Une diminution du processus de cicatrisation a été évoquée pour expliquer les effets secondaires des corticoïdes. Le risque de fistule digestive est une des complications de la chirurgie abdominale. Plusieurs études rétrospectives ont observé une augmentation de cette complication en cas de prise corticoïdes mais avec des patients recevant une administration chronique et non aiguë [40, 41]. Le rôle d'une injection unique ou sur une courte période n'est pas établie. L'effet des corticoïdes sur les complications infectieuses n'est pas démontré lors d'une administration péri-opératoire pour une chirurgie programmée. La chirurgie cardiaque est une situation où les patients sont exposés à ce risque d'effets indésirables en post-opératoire. Les différentes méta-analyses sur le sujet n'ont pas observé une augmentation du risque d'infections post-opératoires dans le groupe corticoïdes [39, 42, 43].

VI. LES CORTICOÏDES ET ANALGESIES POST-OPERATOIRES : UN BENEFICE PLUS LARGE ?

Les corticoïdes ne diminuent pas uniquement la douleur post-opératoire. Ils apparaissent aussi avoir un effet sur la douleur liée aux techniques anesthésiques. Une étude a montré que la douleur liée à l'injection du propofol était diminuée par la dexaméthasone [44]. La douleur post-opératoire liée à l'intubation oro-trachéale ainsi que la dysphonie peut être aussi limitée par l'administration de la dexaméthasone [45]. Cette étude dose-réponse contre placebo était réalisée chez des patients ayant une sonde double-lumière. La posologie de 0,2 mg/kg apparaît avoir une meilleure efficacité notamment à la vingt-quatrième heure post-opératoire. Une autre étude a retrouvé une efficacité comparable de la dexaméthasone (8 mg) sur la douleur pharyngée post-intubation [46].

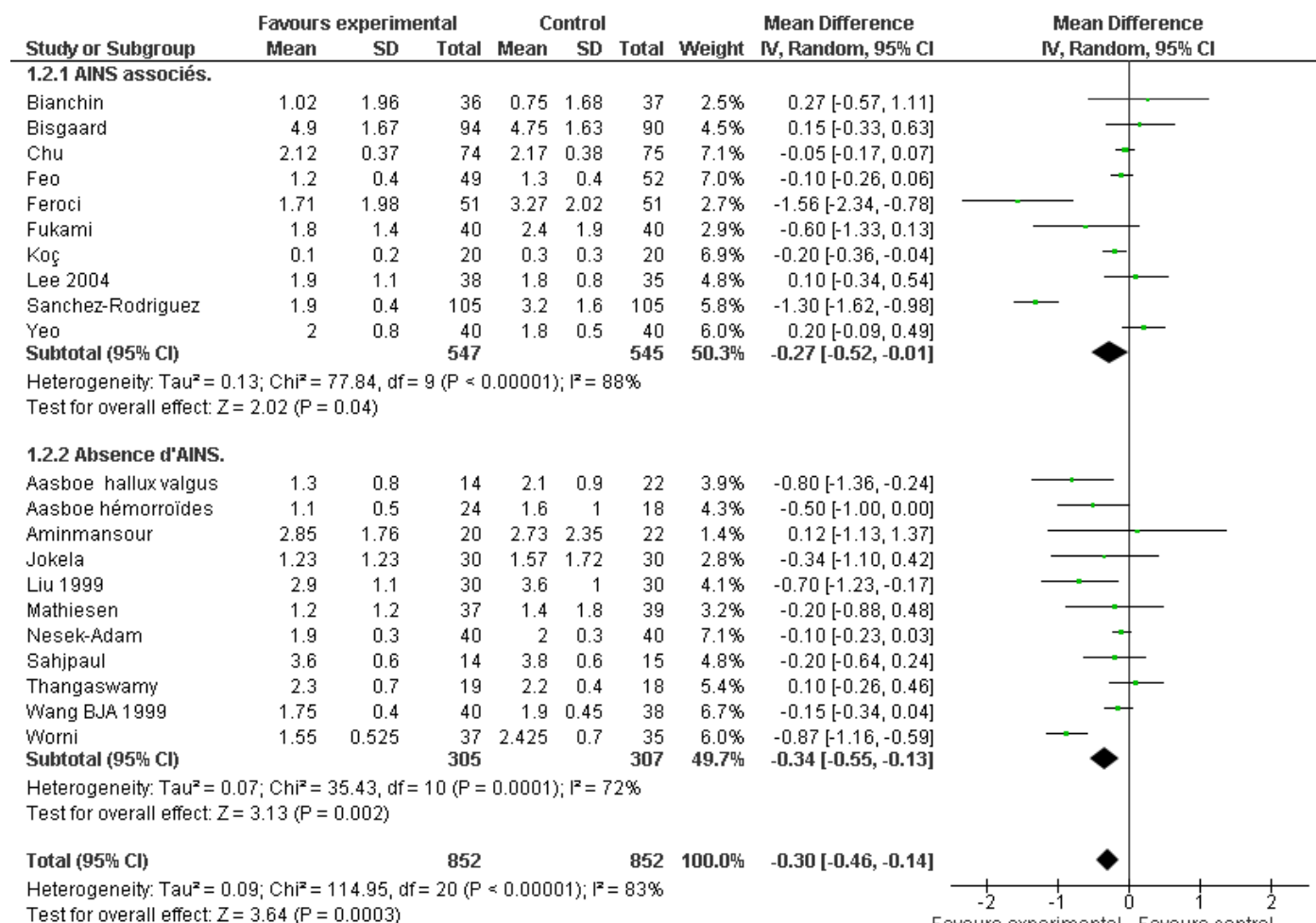
Les effets des corticoïdes sur la douleur chronique post-opératoire ne sont pas connus. Un essai randomisé ayant étudié la méthylprednisolone a noté une diminution du risque d'hyper-esthésie mesurée un an après une chirurgie du sein sans effet sur la douleur chronique [47]. Les effets pourraient être liés à un effet propre des corticoïdes mais aussi liés à une meilleure prise en charge de la douleur. Il est à noter aussi qu'il s'agit d'une analyse secondaire d'une étude faite initialement pour mesurer les bénéfices en post-opératoire immédiat [47]. Les résultats de cette observation méritent d'être confirmés dans d'autres situations et par d'autres équipes.

VII. CONCLUSION

Les corticoïdes ont une efficacité antalgique lorsqu'ils sont administrés en péri-opératoire. Leur intérêt est large avec un bénéfice observé dans de nombreuses situations allant de l'enfant à l'adulte, de la chirurgie mineure à la chirurgie majeure, des patients opérés sous anesthésie générale ou loco-régionale et de l'administration systémique à l'injection péri-nerveuse. Leur bénéfice lors d'une administration péri-opératoire dépasse celui de l'analgésie et conduit actuellement les anesthésistes-réanimateurs à administrer quotidiennement les corticoïdes en médecine péri-opératoire.

ANNEXE

Figure 1: Méta-analyse des scores EVA douleur à la vingt-quatrième heure tirées des études ayant inclus ou non des AINS dans leur protocole de prise en charge de la douleur post-opératoire.



RÉFÉRENCES

1. **Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Habib AS, Hooper VD, Kovac AL, Kranke P, Myles P, Philip BK, Samsa G, Sessler DI, Temo J, Tramer MR, Vander Kolk C, Watcha M:** Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007;105:1615-1628, table of contents.
2. **Gotzsche PC, Johansen HK:** Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Bmj* 1998;316:811-818.
3. **Colman I, Friedman BW, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH:** Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *Bmj* 2008;336:1359-1361.
4. **Hayward G, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Del Mar C, Glasziou P:** Corticosteroids for pain relief in sore throat: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2009;339:b2976.
5. **Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P:** A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain* 2008;137:441-451.
6. **Marret E, Beloeil H, Lejus C:** What are the benefits and risk of non-opioid analgesics combined with postoperative opioids? *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:e135-151.
7. **Rhen T, Cidlowski JA:** Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-1723.
8. **Holte K, Kehlet H:** Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg* 2002;195:694-712.
9. **McGrath B, Elgendy H, Chung F, Kamming D, Curti B, King S:** Thirty percent of patients have moderate to severe pain 24 hr after ambulatory surgery: a survey of 5,703 patients. *Can J Anaesth* 2004;51:886-891.
10. **Brattwall M, Warren Stomberg M, Rawal N, Segerdahl M, Jakobsson J, Houltz E:** Patients' assessment of 4-week recovery after ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:92-98.
11. **Lemarie M, Compere V, Fourdrinier V, Lignot S, Legrand L, Marguerite C, Devellette C, Wood G, Dujardin F, Dureuil B:** Evaluation of the impact of prescription analgesic during the anaesthesia consultation on the incidence of postoperative pain at home in ambulatory orthopaedic surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:883-887.
12. **Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sessler DI, Temo J, Tramer MR, Watcha M:** Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003;97:62-71, table of contents.
13. **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;21:391-396.
14. **Schulze S, Sommer P, Bigler D, Honnens M, Shenkin A, Cruickshank AM, Bukhave K, Kehlet H:** Effect of combined prednisolone, epidural analgesia, and indomethacin on the systemic response after colonic surgery. *Arch Surg* 1992;127:325-331.
15. **Bigler D, Jonsson T, Olsen J, Brenoe J, Sander-Jensen K:** The effect of preoperative methylprednisolone on pulmonary function and pain after lung operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:142-145.
16. **Aasboe V, Raeder JC, Groegaard B:** Betamethasone reduces postoperative pain and nausea after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1998;87:319-323.
17. **Tiigimae-Saar J, Leibur E, Tamme T:** The effect of prednisolone on reduction of complaints after impacted third molar removal. *Stomatologija* 2010;12:17-22.

18. **De Oliveira GS, Jr., Ahmad S, Fitzgerald PC, Marcus RJ, Altman CS, Panjwani AS, McCarthy RJ:** Dose ranging study on the effect of preoperative dexamethasone on postoperative quality of recovery and opioid consumption after ambulatory gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2011;107:362-371.
19. **Allen TK, Jones CA, Habib AS:** Dexamethasone for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting associated with neuraxial morphine administration: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;114:813-822.
20. **Karanicolas PJ, Smith SE, Kanbur B, Davies E, Guyatt GH:** The impact of prophylactic dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2008;248:751-762.
21. **Chen CC, Siddiqui FJ, Chen TL, Chan ES, Tam KW:** Dexamethasone for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing thyroidectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg* 2012;36:61-68.
22. **Diakos EA, Gallos ID, El-Shunnar S, Clarke M, Kazi R, Mehanna H:** Dexamethasone reduces pain, vomiting and overall complications following tonsillectomy in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Otolaryngol* 2011;36:531-542.
23. **Steward DL, Grisel J, Meizen-Derr J:** Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003997.
24. **Czarnetzki C, Elia N, Lysakowski C, Dumont L, Landis BN, Giger R, Dulguerov P, Desmeules J, Tramer MR:** Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial. *Jama* 2008;300:2621-2630.
25. **Geva A, Brigger MT:** Dexamethasone and tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;144:838-843.
26. **Mattila K, Kontinen VK, Kalso E, Hynynen MJ:** Dexamethasone decreases oxycodone consumption following osteotomy of the first metatarsal bone: a randomized controlled trial in day surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:268-276.
27. **Jakobsson J:** Preoperative single-dose intravenous dexamethasone during ambulatory surgery: update around the benefit versus risk. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:682-686.
28. **Murphy GS, Szokol JW, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M, Vaughn J:** Preoperative dexamethasone enhances quality of recovery after laparoscopic cholecystectomy: effect on in-hospital and postdischarge recovery outcomes. *Anesthesiology* 2011;114:882-890.
29. **Dahl V, Spreng UJ, Waage M, Raeder JC:** Short stay and less pain after ambulatory anterior cruciate ligament (ACL) repair: COX-2 inhibitor versus glucocorticoid versus both combined. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:95-101.
30. **Bisgaard T, Schulze S, Christian Hjortso N, Rosenberg J, Bjerregaard Kristiansen V:** Randomized clinical trial comparing oral prednisone (50 mg) with placebo before laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2008;22:566-572.
31. **Hong JY, Han SW, Kim WO, Kim EJ, Kil HK:** Effect of dexamethasone in combination with caudal analgesia on postoperative pain control in day-case paediatric orchiopexy. *Br J Anaesth* 2010;105:506-510.
32. **Cummings KC, 3rd, Napierkowski DE, Parra-Sanchez I, Kurz A, Dalton JE, Brems JJ, Sessler DI:** Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *Br J Anaesth* 2011;107:446-453.
33. **Movafegh A, Razazian M, Hajimaohamadi F, Meysamie A:** Dexamethasone added to lidocaine prolongs axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg* 2006;102:263-267.
34. **Vieira PA, Pulai I, Tsao GC, Manikantan P, Keller B, Connelly NR:** Dexamethasone with bupivacaine increases duration of analgesia in ultrasound-guided interscalene brachial plexus blockade. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:285-288.

35. **Holte K, Werner MU, Lacouture PG, Kehlet H:** *Dexamethasone prolongs local analgesia after subcutaneous infiltration of bupivacaine microcapsules in human volunteers. Anesthesiology 2002;96:1331-1335.*
36. **Hans P, Vanthuyne A, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V:** *Blood glucose concentration profile after 10 mg dexamethasone in non-diabetic and type 2 diabetic patients undergoing abdominal surgery. Br J Anaesth 2006;97:164-170.*
37. **Nazar CE, Lacassie HJ, Lopez RA, Munoz HR:** *Dexamethasone for postoperative nausea and vomiting prophylaxis: effect on glycaemia in obese patients with impaired glucose tolerance. Eur J Anaesthesiol 2009;26:318-321.*
38. **Cowie BS, Allen KJ, Said SA, Inder WJ:** *Anti-emetic doses of dexamethasone suppress cortisol response in laparoscopic cholecystectomy. Anaesth Intensive Care 2010;38:667-670.*
39. **Ho KM, Tan JA:** *Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. Circulation 2009;119:1853-1866.*
40. **Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Pocard M, Vicaut E, Valleur P:** *Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. Dis Colon Rectum 2007;50:331-336.*
41. **Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H:** *Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. J Am Coll Surg 2006;202:439-444.*
42. **Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ, Sun J, Rubens FD, Thorlund K, Teoh KH:** *Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2008;29:2592-2600.*
43. **Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, Ranieri VM, Paparella D:** *Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. J Cardiothorac Vasc Anesth 2011;25:156-165.*
44. **Singh M, Mohta M, Sethi AK, Tyagi A:** *Efficacy of dexamethasone pretreatment for alleviation of propofol injection pain. Eur J Anaesthesiol 2005;22:888-890.*
45. **Park SH, Han SH, Do SH, Kim JW, Rhee KY, Kim JH:** *Prophylactic dexamethasone decreases the incidence of sore throat and hoarseness after tracheal extubation with a double-lumen endobronchial tube. Anesth Analg 2008;107:1814-1818.*
46. **Thomas S, Beevi S:** *Dexamethasone reduces the severity of postoperative sore throat. Can J Anaesth 2007;54:897-901.*
47. **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;124:92-99.*