

# USAGE DES CORTICOIDES EN PERI OPERATOIRE

## PARTIE 2 : USAGE AU BLOC OPERATOIRE, ENTRE BENEFICES CLINIQUES ET SECURITE D'EMPLOI

*Biblio des internes, Octobre 2024, par Solène FORVEILLE et Guillaume URIEN.  
Résumé de biblio par Dr Nicolas COURTIN, Anesthésiste-Réanimateur, CH Saint-Nazaire.*

### INTRODUCTION

Les glucocorticoïdes (GC) sont des agents pharmacologiques majeurs en anesthésie-réanimation, dont l'utilisation périopératoire suscite un intérêt croissant. Leur rôle dépasse largement leur fonction anti-inflammatoire traditionnelle, puisqu'ils sont aujourd'hui considérés comme des adjuvants efficaces pour améliorer la prise en charge anesthésique et la récupération postopératoire.

De nombreuses études ont mis en évidence leurs bénéfices dans la prévention des nausées et vomissements postopératoires, la réduction de la douleur, la modulation de la réponse inflammatoire, ainsi que leur potentiel effet protecteur sur la morbi-mortalité en chirurgie majeure. Ces propriétés en font un outil essentiel pour optimiser la prise en charge des patients, notamment dans une stratégie multimodale de réhabilitation post-chirurgicale.

Cependant, leur utilisation dans ce contexte soulève également des interrogations quant à leur sécurité d'emploi. En effet, leur effet immunosuppresseur, leur impact sur l'homéostasie glucidique ou encore leur potentiel rôle dans la survenue de complications infectieuses et de troubles neurocognitifs nécessitent une évaluation rigoureuse.

Dans cette seconde partie, nous verrons successivement l'ensemble de ces points en faisant l'analyse des dernières données scientifiques sur l'usage des corticoïdes au bloc opératoire et en mettant en balance leurs bénéfices cliniques et leurs éventuels effets indésirables.

## I. BENEFICES POTENTIELS EN PERI OPERATOIRE

### A. NAUSEES ET VOMISSEMENTS POST OPERATOIRES

La DXM est couramment utilisée dans la pratique anesthésique afin de réduire l'incidence des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) [1]. Ce bénéfice substantiel a largement été étudié dans la littérature et a été démontré par de très nombreuses études prospectives et méta-analyses. A titre, d'exemple, dans un essai multicentrique randomisé portant sur plus de 4000 patients (étude IMPACT) et évaluant 64 combinaisons différentes de mesures prophylactiques antiémétiques, la DXM a permis de réduire les NVPO d'environ 25% [2]. Sa supériorité par rapport à un placebo a, par la suite, clairement été démontrée [3,4] et son efficacité apparaît équivalente à celle de l'Ondansétron (ZOPHREN®) et du Dropéridol (DROLEPTAN®), tant pour le risque de nausées que de celui de vomissements [2]. Une récente revue de la Cochrane (585 essais randomisés, 97 516 participants) est venue conforter ces données : parmi une cinquantaine de médicaments étudiés, en monothérapie ou en association, la DXM réduisait de moitié le risque de NVPO et s'avérait donc significativement efficace et sûre, au même titre que l'Ondansétron [5]. De plus, sa durée d'action est prolongée et estimée à au moins 24h [6].

Le mécanisme de son action antiémétique n'est pour autant pas bien compris : parmi les hypothèses émises, l'inhibition centrale des prostaglandines, la libération d'endorphines, une action anti-inflammatoire et une moindre libération de la sérotonine du tractus gastro-intestinal ont été proposées [3].

Son utilisation est recommandée par la SFAR et la SAA (Society for Ambulatory Anesthesia) après stratification du risque, chez les patients à risque modéré ou élevé de NVPO [7,8]. Le score d'APFEL reste l'outil le plus utilisé [9]. Les doses proposées dans la littérature varient entre 4 et 10 mg [10]. Pourtant, aucune différence d'efficacité antiémétique n'a été constatée entre les doses de 4 et 5 mg et celles de 8 et 10 mg [10]. Néanmoins, les doses  $\geq 8$  mg semblent apporter des bénéfices supplémentaires, tels que l'épargne morphinique et l'amélioration de la qualité de la récupération postopératoire (cf. chapitres dédiés). Enfin, du fait d'un début d'action retardé sur les NVPO, d'environ 2h selon les études, la DXM doit être administrée au début d'intervention [6,7].

En revanche, son efficacité dans le contexte obstétrical reste controversée [11,12]. Les études évaluant son intérêt pour prévenir les NVPO chez les femmes subissant une anesthésie périmédullaire pour une césarienne se contredisent et les niveaux de preuves restent modestes. Néanmoins, une récente revue de la Cochrane semble confirmer l'utilisation de la DXM dans ce contexte [13]. En effet, dans les 12 études (1182 patientes) ayant fourni des données, les corticostéroïdes pouvaient réduire les NVPO d'environ 30 à 40%. Néanmoins, le niveau de preuve restait faible, en raison d'un risque sérieux de biais de sélection. En revanche, plusieurs essais randomisés et une récente méta-analyse (33 essais, 4238 parturientes) ont montré que l'association de la DXM avec les antagonistes 5-HT<sub>3</sub> semblait plus efficace qu'une monothérapie [14–16]. C'est pourquoi, la Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP) recommande une bithérapie antiémétique pour prévenir les NVPO post césarienne [17]. En revanche, le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) est plus précautionneux, en affirmant que les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour pouvoir émettre une recommandation quant au choix entre l'administration préventive d'un ou de deux antiémétique(s) afin de diminuer les NVPO au cours d'une césarienne programmée sous ALR [18]. La prévention systématique des NVPO reste néanmoins recommandée, après clampage du cordon (recommandation forte, qualité de preuve faible) [18].

## B. DOULEURS POST OPERATOIRES

En plus de son efficacité avérée dans la prévention des NVPO, son effet sur la douleur postopératoire est aujourd'hui bien démontré. Depuis les deux méta-analyses publiées en 2011 et 2013 montrant qu'une dose unique intraveineuse (IV) de DXM permettait de diminuer les scores de douleurs et la consommation de morphinique postopératoire chez les patients opérés sous AG [19,20], elle est entrée pleinement dans le cadre de la prise en charge multimodale de la douleur postopératoire [21]. Dès lors, de nombreuses méta-analyses sont venues renforcer ces conclusions [22–24] et ont amené à émettre des recommandations de la part des différents groupes PROSPECT (Procedure Specific Postoperative Analgesia). Ainsi, la DXM est recommandée dans la cadre de la chirurgie orthopédique [25,26], digestive [27,28], ORL [29], obstétricale [30], etc.

Son bénéfice anti nociceptif s'explique par son action anti-inflammatoire via l'inhibition de la synthèse de prostaglandine, des cytokines pro-inflammatoires et de la COX-2 [31–33]. De plus, il a été émis l'hypothèse une réduction des lésions tissulaires et de la douleur postopératoire par suppression des dépôts de fibrine, dilatation capillaire, formation d'œdèmes et migration des leucocytes [34].

La dose recommandée par la SFAR est de **8 mg** chez l'adulte et **0,15 mg/kg** chez l'enfant [21]. Or, il est actuellement discuté de majorer les doses pour améliorer la gestion de la douleur postopératoire, notamment pour les chirurgies à risques de douleurs modérées à sévères. En effet, deux récentes études prospectives, randomisées et multicentriques, ont proposé l'utilisation de fortes doses de corticoïdes au cours de procédures d'arthroplasties totales de genoux (PTG) [35,36]. La première a comparé une dose unique de 1 mg/kg versus 0,3 mg/kg de DXM IV chez 88 patients opérés d'une PTG sous rachianesthésie (RA). Les résultats observaient une réduction des douleurs au repos et à la marche, ainsi qu'une meilleure récupération postopératoire après l'utilisation de 1 mg/kg de DXM

[35]. Des résultats similaires ont été observés dans une seconde étude prospective portant sur 485 patients subissant une PTG sous anesthésie générale (AG) ou RA et bénéficiant d'une double administration de 24 mg de DXM (peropératoire et H+24). Les auteurs concluaient que deux doses de DXM avait permis de réduire la douleur postopératoire au repos et à la marche, ainsi que la consommation de morphine pendant 48 heures (équivalent 10 mg de morphine) [36]. Néanmoins, le bénéfice de ces doses répétées ne semblait que mineur comparé à une seule injection peropératoire de 24mg de DXM. Enfin, la certitude d'absence d'effets secondaires à l'utilisation de doses élevées et/ou répétées de DXM n'a pas été étudiée et nécessite donc d'attendre les études supplémentaires.

### C. PREVENTION DES COMPLICATIONS GRAVES POST OPERATOIRES

Une réponse inflammatoire excessive (dysrégulée) à la chirurgie peut entraîner des lésions organiques, des complications graves et le décès [37]. Or, une étude européenne a révélé que le taux de mortalité après une chirurgie non cardiaque était bien plus élevé que prévu [38], et que des complications importantes se développaient chez 15 à 25 % des patients lors de leur admission à l'hôpital [39]. Dans ce contexte, les GC pourraient être une solution préventive, d'autant plus que ces molécules ont été associées à de meilleurs résultats dans des conditions médicales caractérisées par une réponse inflammatoire systémique, comme le choc septique ou un traumatisme grave [40,41]. En effet, dans le cadre du choc septique, une revue de la Cochrane publiée en 2015 et mise à jour en 2019 (61 essais, 12 192 participants), a démontré qu'un traitement prolongé par de faibles doses d'hydrocortisone diminuait la mortalité à 28 jours (9%), la mortalité intra-hospitalière ainsi que la mortalité en réanimation [42].

Les recherches dans le contexte périopératoire sont cependant peu nombreuses et controversées. Les résultats d'une première méta-analyse (11 essais, 439 patients) évaluant l'utilisation de corticostéroïdes après une chirurgie abdominale majeure, ont suggéré qu'ils pouvaient diminuer le risque de complications majeures [43]. Ces conclusions n'ont cependant pas été retrouvées dans une seconde méta-analyse portant sur 381 patients subissant une œsophagectomie transthoracique [44] : l'usage des corticostéroïdes n'étaient pas associés à une réduction du risque de complications pulmonaires postopératoires. Les doses utilisées pour ces études étaient 0,1 mg/kg de DXM [43,44]. Plus récemment (2021), un essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle portant sur 1222 patients subissant une intervention chirurgicale majeure non cardiaque (essai PACMAN), a évalué l'impact de l'administration postopératoire de doses plus élevées de DXM sur la réponse inflammatoire et sur la survenue de complications postopératoires ou la mortalité toutes causes confondues jusqu'à 14 jours après la chirurgie [45]. Les auteurs ont ainsi comparé l'administration d'une solution saline IV (groupe témoin) à 0,2 mg/kg de DXM IV immédiatement après la chirurgie et à J1 postopératoire. Bien que le groupe DXM ait eu moins de complications graves ou de décès (17,0 % contre 19,9 %), cette réduction n'apparaissait pas statistiquement significative. Cependant, la DXM était associée à une réduction significative du taux de complications et de mortalité dans la strate des participants n'ayant pas subi d'intervention intrathoracique. Enfin, en dehors de l'hyperglycémie et du besoin transitoire d'insuline, les résultats montraient que même à des doses plus élevées que le schéma antiémétique classique utilisé en chirurgie, la DXM était bien tolérée en période postopératoire, que ce soit par exemple en terme d'infection ou de cicatrisation, confirmant les résultats obtenus par le groupe de revue Cochrane (cf. chapitre dédié) [46].

Deux mécanismes pourraient expliquer pourquoi les GC pourraient diminuer le risque de complications majeures après la chirurgie. Tout d'abord, les puissants effets anti-inflammatoires de la DXM pourraient réduire la réponse inflammatoire postopératoire excessive et responsable d'une défaillance d'organe par lésion tissulaire directe ou hypoxique. En effet, les corticoïdes sont connus pour inhiber l'expression de plusieurs gènes inflammatoires (cytokines, enzymes, récepteurs et molécules d'adhésion) et augmenter la transcription des gènes codant pour des protéines anti-

inflammatoires (IL-10, l'antagoniste du récepteur de l'IL-1) [47]. Deuxièmement, les GC pourraient également restaurer les fonctions immunitaires chez les patients à risques d'infections secondaires, dont les infections respiratoires. Ces données ont principalement été observés chez les patients atteints de choc septique [41] ou après un traumatisme grave [40,48], où la réponse pro-inflammatoire était suivie d'une immunosuppression secondaire [49]. Pourtant, les GC sont connus pour leur action immunosuppressive [47,50] et leur utilisation dans ce contexte apparaît probablement contre-intuitive. Or, il a été observé des effets immunologiques différents des fortes doses de GC de synthèse après l'administration d'hydrocortisone à dose de stress (200 mg), et notamment quand la réponse immunitaire était « plus délétère » en termes de répercussions que l'infection en elle-même. Ainsi, l'hydrocortisone à faible dose améliorerait la capacité phagocytaire des neutrophiles [51], n'induirait pas d'apoptose lymphocytaire massive, augmenterait les concentration l'interleukine-12 (cytokine essentielle pour l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative antibactérienne) [52] et limiterait l'exacerbation de la réponse inflammatoire systémique sans entrainer d'augmentation des cytokines anti-inflammatoires [51]. Des effets similaires pourraient être retrouvés avec la DXM aux doses utilisées en pratique courant (8 mg). En effet, les complications respiratoires observées dans l'étude PACMAN chez les patients opérés d'une chirurgie extrathoracique, étaient probablement et principalement causées par une inflammation systémique postopératoire excessive, tandis que les complications pulmonaires après des interventions intrathoraciques étaient probablement liées à une atélectasie causée par des lésions tissulaires directes et donc probablement moins sensibles aux corticostéroïdes systémiques [45]. Enfin, des analyses supplémentaires de cette étude ont identifié des réductions potentielles des lésions rénales aiguës et de l'insuffisance respiratoire à l'utilisation de DXM, dont les mécanismes pourrait être semblables à ceux observés après administration de GC en cas de choc septique [53]. Ces résultats suggèrent aussi que la DXM pourrait aider à réduire le besoin de ventilation mécanique en cas d'insuffisance respiratoire postopératoire [45]. Néanmoins, des études supplémentaires [54] s'avèrent nécessaire pour venir conforter l'ensemble de ces suggestions.

#### D. REHABILITATION POSTOPERATOIRE ET DUREE DE SEJOUR

La douleur et les NVPO restent les désagréments les plus courants dans le contexte péri-opératoire et ont des conséquences sur la récupération postopératoire [55,56]. Or, l'état pro-inflammatoire et catabolique qui survient après la chirurgie peut nuire à d'autres paramètres physiologiques liée à la récupération postopératoire, telles que la fatigue, les troubles du sommeil ou encore les troubles cognitifs. Plusieurs échelles de qualité de récupération (Quality of Recovery ou QoR) validées ont été développées pour quantifier ces attributs. Le QoR-40 est l'outil de mesure le plus couramment utilisé [57]. Ce questionnaire de 40 questions, centré sur le patient, inclut tous les aspects requis pour la mesure de cette QoR, en fournissant un score global et des sous-scores sur cinq dimensions : soutien du patient, confort, émotions, indépendance physique et douleur. Cette échelle a été utilisée pour évaluer les bénéfices de la DXM sur la récupération postopératoire.

En 2016, une analyse séquentielle de 3 essais randomisés (301 patients) a rapporté le bénéfice clinique des GC chez les patients subissant une AG et une intervention chirurgicale [58]. En effet, les auteurs ont constaté que la DXM améliorait significativement les scores QoR-40 à J1 postopératoire comparé au placebo, avec une différence moyenne de 14,2 points (GRADE très faible). Les effets positifs de la DXM étaient les plus apparents dans les dimensions du confort physique, de l'état émotionnel et du soulagement de la douleur. Plus récemment, un essai randomisé à grande échelle (essai PADDI, 8880 patients) a également recueilli des données QoR à 24 heures et 30 jours après la chirurgie [59]. Une dose unique de DXM IV avait entraîné une amélioration modérée du score QoR-15 à 24 heures par rapport au placebo, mais cette différence n'avait pas été retrouvée à J30. La dose utilisée dans la plupart des études était de 0,1 mg/kg (soit environ 8 mg) [58], mais il semblerait que des doses plus élevées ( $\geq 0,2$  mg/kg) apportent un bénéfice supplémentaire (cf. supra).

Néanmoins, les études examinant spécifiquement la corrélation entre la qualité de vie et le dosage de DXM sont encore rares et de faible niveau de preuve. C'est la raison pour laquelle, il n'est à ce jour pas possible d'établir une conclusion définitive concernant le dosage optimal de DXM et ses bénéfices réels sur la réhabilitation postopératoire. Des études plus importantes sont nécessaires.

## E. GESTION DE L'HYPOTENSION ARTERIELLE APRES RACHIANESTHESIE

Diverses stratégies pour la prévention et le traitement de l'hypotension spinale au cours de la césarienne sous rachianesthésie (RA), ont été proposées au cours de ces dernières années. Parmi celles-ci, le remplissage vasculaire, les vasopresseurs, le décubitus latérale gauche, la compression veineuse des membres inférieurs ont montré une efficacité certaine et sont dès lors recommandées par le consensus d'experts international de 2018 sur la gestion de l'hypotension par les vasopresseurs lors d'une césarienne sous RA [60] et par la SFAR en 2024 sur l'optimisation hémodynamique périopératoire [61]. D'autres stratégies plus récentes ont été proposées telles que l'ondansétron et la DXM. L'ondansétron, en inhibant le réflexe de Bezold-Jarish, a présenté une réduction modeste de l'hypotension et de la bradycardie après RA [62]. Ce phénomène, présenté comme une bradycardie et une hypotension réflexe en lien avec la diminution brutale du retour veineux et favorisée par un niveau de bloc haut (supérieur à T5/T6), impliquent des chémorécepteurs intracardiaques dont les récepteurs à la sérotonine dont les récepteurs 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) [63]. Or, l'inhibition de ces récepteurs via l'ondansétron pourrait prévenir l'hypotension induite par la RA. Dans une méta-analyse publiée en 2016 (17 essais, 1604 patients), même si l'ondansétron n'avait pas réduit le nombre de patients nécessitant un vasopresseur pour le traitement de l'hypotension, les doses utilisées étaient significativement plus faible [64]. La DXM semble aussi réduire de manière significative l'incidence de l'hypotension spinale après RA et le recours aux vasopresseurs, que ce soit chez les femmes subissant une césarienne programmée [65] ou chez les patients âgés subissant une chirurgie orthopédique [66]. Le principal mécanisme, par extrapolation des données issus du choc septique, serait la réduction des résistances périphériques vasculaires en améliorant notamment la réponse contractile aux vasopresseurs (agonistes  $\alpha$ -1) [53]. Une autre hypothèse portant sur les mêmes mécanismes que l'ondansétron (inhibition des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>) a aussi été proposée [65], mais les preuves scientifiques n'ont pas été avérées. Enfin, du fait d'une littérature très récente et de très faible niveau de preuve, des études plus importantes sont nécessaires.

## F. ADJUVANT EN ANESTHESIE LOCOREGIONALE ET PERIMEDULLAIRE

### 1. Anesthésie locorégionale

L'utilisation de la DXM comme adjuvant en anesthésie locorégionale (ALR) fait entrevoir la possibilité de « concurrencer », à « moindre coût », les cathéters péri-nerveux en terme de contrôle analgésique. Le recours à ces derniers, considérés comme le gold standard pour prolonger la durée de l'ALR, est apparue moins favorable en terme de balance bénéfico-risque. Certes, l'efficacité des cathéters n'est pas contestée et son rôle dans l'épargne morphinique, l'amélioration du sommeil et la satisfaction des patients a largement été démontré [67–69]. Néanmoins, des problèmes de sécurité dans la gestion à domicile et de coût global ont été soulevés [70,71]. De plus, les études récentes ont fait reconsidérer l'intérêt des adjuvants et notamment la DXM.

Deux méta-analyses, l'une publiée en 2014 (9 études, 801 patients) et l'autre en 2015 (11 études, 1054 patients), ont établi l'efficacité de la DXM comme adjuvant en ALR-périnerveuse, quelle que soit la durée d'action de l'anesthésique local (AL), avec une augmentation estimée en moyenne entre 50 et 80% de la durée du bloc sensitif pour les AL de longue durée d'action [72,73]. Ces données ont été confirmées par une récente méta-analyse (53 études, 3469 patients) qui a constaté que la DXM

prolongeait significativement la durée de l'analgésie de 4 à 7 heures, ce qui en faisait l'adjuvant le plus efficace comparé notamment à la clonidine ou la dexmédétomidine [74]. Cet effet allait de pair avec l'allongement subséquent de la durée du bloc moteur [73].

Bien que mal compris, le mécanisme d'action de la DXM pourrait provenir d'une diminution de l'activité nociceptive des fibres C via un effet direct sur les récepteurs des GC [75] et les canaux potassiques inhibiteurs [76]. D'autres auteurs suggèrent un effet vasoconstricteur local, entraînant une réduction de l'absorption de l'AL [77], ou un effet anti-inflammatoire systémique suite à l'absorption vasculaire du médicament [47]. Enfin, un récent essai contrôlé randomisé chez des volontaires a suggéré un effet local de la DXM plutôt que systémique [78].

Les deux voies d'administration de la DXM, périmébrale et systémique (IV), ont été proposées dans la littérature pour prolonger le bénéfice de l'ALR et il existe à ce jour une multitude d'études et méta-analyses sur le sujet. Même si toutes s'accordent sur une augmentation de la durée des blocs nerveux périphériques, les données actuelles ne permettent pas de trancher pour une voie d'administration plutôt qu'une autre. Une première méta-analyse (11 études, 914 patients) a constaté que la DXM périmébrale était supérieure à la DXM systémique lorsqu'elle était ajoutée à la bupivacaïne, alors qu'il n'y avait aucune preuve d'une différence lorsqu'elle était ajoutée à la ropivacaïne [79]. Une autre revue systématique (10 études, 783 patients) a trouvé des preuves que la DXM périmébrale prolongeait la durée du bloc de +241 min (4h) par rapport à la DXM systémique. Des preuves similaires ont également retrouvées dans une autre méta-analyse (11 études, 1076 patients) [80] ainsi que dans une revue de la Cochrane (35 études, 2702 patients) [81] publiées en 2017 : la durée d'analgésie était prolongée de 3 à 4 heures après injection périmébrale comparée à la voie IV. Plus récemment (2024), une méta-analyse dédiée l'utilisation de la DXM dans le bloc interscalénaire (11 essais, 1145 patients) a montré que l'administration périnerveuse de DXM n'augmentait la durée de l'analgésie que de 2h en moyenne par rapport à l'injection IV [82]. Enfin, une énième revue systématique (10 études, 749 patients) n'a trouvé aucune preuve d'une différence entre la DXM périmébrale et systémique [83]. Ces données ont aussi retrouvées dans une récente méta-analyse publiée en 2024 (118 études, 9284 patients) montrant que l'administration de 4mg de DXM en périnerveux était équivalente à 8 mg de DXM IV en terme de durée du bloc sensitif et de réduction des NVPO (50% en moyenne) [84].

Ainsi, la différence entre les 2 voies d'administration sur les effets sur la durée du bloc semble aller de l'absence de preuve à un effet potentiel cliniquement pertinent de la DXM périnerveuse par rapport à la voie systémique. Le dilemme des revues systématiques et des méta-analyses ne semblent donc pas permettre de conclure, du fait notamment de la considérable subjectivité de la part des auteurs en termes de biais de sélection, de biais de classement, d'erreurs de saisie des données et de gestion de l'hétérogénéité statistique [85].

C'est la raison pour laquelle la SFAR s'est positionnée en confirmant l'équivalence des 2 voies d'administration (congrès SFAR 2022 et 2023). Cependant, aucun des essais inclus dans les revues systématiques n'a été en mesure de contrôler les effets systémiques de la DXM administrée par voie périnerveuse. Or, les effets antiémétiques et les propriétés analgésiques systémiques de la DXM sous-tendent un bénéfice supérieur à son utilisation par voie IV. De plus, les données vis-à-vis de la neurotoxicité induite par le DXM après injection périmébrale sont encore insuffisantes. Les études animales ont démontré qu'elle n'avait pas d'effet neurotoxique supplémentaire par rapport à la ropivacaïne seule [86,87], voire qu'elle pouvait même atténuer l'effet cytotoxique de la bupivacaïne [88,89]. De même, dans les essais cliniques menés jusqu'à présent chez l'Homme, la DXM périnerveuse n'avait pas été associée à des complications neurologiques [81,90]. Or, ces données restent limitées, notamment par manque de puissance dans la plupart des études et par un suivi des patients souvent restreint à une courte période (24-48heures) [81]. Ainsi, des événements indésirables, telle qu'une paralysie nerveuse persistante causée par une lésion nerveuse périphérique, peuvent ne pas avoir été détectés. De même, l'absence de preuve de préjudice n'est pas une preuve d'absence et les collectifs de patients restent insuffisants pour valider l'innocuité. En effet, étant donné la faible incidence de lésions nerveuses consécutives aux techniques d'ALR (< 0,3%) [91], il a été estimé qu'un échantillon

d'environ 16 000 patients serait nécessaire pour montrer un doublement du taux de complications [92]. L'administration IV de DXM peut donc fournir une alternative viable, d'autant qu'une récente étude animale in vivo a démontré des bénéfices neuroprotecteurs similaire après administration IV et périmédullaire de DXM, avec notamment une diminution de l'inflammation neurale induite par la bupivacaine [93].

Enfin, certaines études animales ont montré un bénéfice à l'injection périmédullaire de DXM pour prévenir l'hyperalgésie de rebond à court terme après la levée du bloc nerveux [88]. Ce phénomène correspond à un excès de nociception qui n'est plus couvert par l'ALR, avec des patients pouvant présenter une EVA > 7 après la levée du bloc et dans les 24h qui suivent. Il concerne notamment les patients en ambulatoire, avec une incidence pouvant s'élever jusqu'à 50% [94]. Or, dans une étude rétrospective portant sur 972 patients subissant une chirurgie orthopédique, l'un des principaux facteurs de risques de rebond douloureux était l'absence de DXM injectée lors de l'ALR (par voie IV dans cette étude)[94]. Ainsi, son utilisation, même systémique, pourrait en diminuer son incidence et améliorer le devenir postopératoire. Ces suggestions ont été récemment confirmées par une méta-analyse (7 essais, 574 patients) qui a montré une réduction de l'incidence de la douleur de rebond après l'injection de DXM lors d'une ALR, que ce soit par voie périmédullaire ou IV [95].

Outre la voie d'administration, la relation dose-efficacité, principalement par voie périmédullaire, reste à préciser. De nombreuses études ont comparé les effets de différentes doses de DXM périmédullaire sur la prolongation de l'analgésie pour les blocs périmédullaires, telles que 1, 2, 4, 5 et 8 mg, mais les résultats restent controversés. Une première méta-analyse, publiée en 2015 (29 études, 1695 patients), n'a montré aucune différence dans la sécurité et l'efficacité entre 4 et 8 mg [90]. Une seconde (33 essais, 2138 patients) publiée en 2018, a rapporté que 4 mg de DXM périmédullaire représentait une dose plafond pour la prolongation de la durée analgésique lorsqu'elle était utilisée en association avec des AL pour l'ALR [96]. Récemment, plusieurs nouveaux essais contrôlés randomisés comparant les effets de différentes doses de DXM périmédullaire ont été rapportés, avec une tendance à limiter au maximum les doses (2 mg) [97,98]. Néanmoins, l'hétérogénéité de ces études ont donné lieu à des résultats contradictoires. Une méta-analyse est actuellement en cours pour déterminer s'il existe une dose optimale en périmédullaire et pour préciser cette relation dose-effet [99].

## 2. Anesthésie périmédullaire

Contrairement aux bénéfices de la DXM dans l'ALR, les effets de la DXM sur la prolongation du bloc périmédullaire, en particulier pour la rachianesthésie (RA), ne semblent pas avérés. Les données de la littérature sont en effet peu claires et contradictoires. Alors que certaines études randomisées, principalement obstétricales, n'ont pas montré de bénéfice de la DXM par voie systémique en terme d'augmentation de durée de bloc sensitif [100–102], une méta-analyse récente (8 essais, 628 patientes) est venue infirmer ces conclusions [103]. Néanmoins, toutes s'accordent sur le fait que la DXM IV avait un impact significatif sur la réduction de la douleur postopératoire et sur la consommation d'opioïdes. Une revue systématique publiée en 2019 (17 études, 1333 patients) a en effet montré que l'utilisation de DXM IV après RA et quelle que soit la chirurgie, était associée à une réduction significative de la consommation de morphine sur 24 heures [104]. Ce résultat n'était pour autant pas très pertinent sur le plan clinique (-4 mg d'équivalent morphinique de différence par rapport au placebo), même si l'un des critères secondaires montrait un délai significativement plus long avant la première demande d'analgésique (environ 86 min) [104]. En revanche, son efficacité dans le contexte obstétrical est bien avérée : une revue systématique (33 essais, 988 patients), a en effet montré que la DXM IV était associée à une réduction des scores de douleur, à des délais plus longs avant la première demande d'analgésique (+ 2,64 heures) et à une réduction de la consommation d'opioïdes de secours [24]. Même si la pertinence clinique, notamment sur les scores de douleurs (-1,29), semblait discutable, cette méta-analyse est venue renforcer les recommandations du groupe PROSPECT pour l'utilisation de la DXM IV dans la prise en charge analgésique post césarienne sous RA [30].

Ces effets bénéfiques apparaissent similaires après administration intrathécale [105], même si la durée d'analgésie semble plus prolongée que la voie IV [106]. La dose intrathécale minimale efficace semble être 2 mg [106]. Néanmoins, les niveaux de preuves restent faibles et des recherches plus approfondies sont nécessaires. Une revue de la Cochrane (NCT05470530) évaluant la DXM IV versus intrathécale après RA lors d'une césarienne est actuellement en cours et pourra peut-être répondre cette question [107].

## II. TOLERANCE ET SECURITE D'EMPLOI

Les effets indésirables attribués aux GC sont nombreux et ont principalement été rapportés chez les patients sous corticothérapie au long cours [108]. Dans le contexte périopératoire, les effets indésirables potentiels de la DXM restent controversés. Dans une enquête australienne publiée en 2015 sur l'administration de DXM à visée antiémétique, les auteurs se sont intéressés aux perceptions des risques liés à cette injection [1]. Parmi les répondants, 80% exprimaient des inquiétudes concernant la sécurité de la DXM. Les principales sources d'inquiétudes étaient l'hyperglycémie (72%), les événements neuropsychologiques (25%), le risque infectieux (19%), les troubles de cicatrisation (14%) et les ulcères (7%). Ceci expliquait le faible taux d'utilisation systématique de DXM (46%) pour prévenir les NVPO [1]. Or, les questions relatives à la sécurité de la DXM ont depuis lors été soulevées et ont été rapportées dans une récente revue de la littérature (2021) [109]. La SFAR y a aussi consacré un e-congrès sur le sujet (<https://www.youtube.com/watch?v=IRTo0qO1eNU&t=693s>).

### A. INFECTIONS POSTOPERATOIRES ET DEFAT DE CICATRISATION

Les infections postopératoires, en particulier les infections du site opératoire (ISO), sont importantes car elles prolongent le séjour à l'hôpital, augmentent les coûts et ont un impact sur la mortalité postopératoire qui s'étend jusqu'à au moins 30 jours [110]. La corticothérapie chronique a été associée à un risque accru d'infection de la plaie, de fuite anastomotique et de mauvaise cicatrisation de la plaie [111]. De même, plusieurs études ont suggéré un rôle potentiellement délétère de la DXM à augmenter le risque d'ISO, en raison de son effet immunosuppresseur global [50] et de son impact sur l'immunité innée en induisant des changements dans l'expression génique et l'activation des cellules immunitaires innées, même à faible dose [112].

Or, ces répercussions cliniques ne semblent pas avérées. Une première méta-analyse publiée en 2017 (56 essais, 5607 patients) a évalué la sécurité des GC en chirurgie non cardiaque et conclu que leur utilisation périopératoire, à des doses modérées, ne semblait pas significativement augmenter le risque d'ISO, de fuite anastomotique ou de cicatrisation des plaies, bien que des facteurs comme le type de chirurgie ou les comorbidités doivent être pris en compte [113]. En chirurgie abdominale majeure, une autre méta-analyse (9 études, 439 patients) n'a montré aucune augmentation notable des ISO, renforçant l'idée que la DXM est sûre dans ce contexte [43]. De même, dans une revue systématique de 6 essais randomisés portant sur les arthroplasties totales de hanche et de genou, il a été observé que la DXM réduisait l'inflammation postopératoire sans augmenter le risque infectieux [114]. Des conclusions similaires ont été retrouvées dans une revue de la Cochrane publiée en 2018 (38 études, 4603 patients), portant sur les effets indésirables de la DXM chez les patients chirurgicaux [46]. Le risque d'ISO n'était pas augmenté après une dose unique de DXM, et ce quelle que soit la dose utilisée (variant de 4 à 20 mg). En revanche, les auteurs avaient identifié un risque accru d'infections, y compris des ISO, dans certains sous-groupes spécifiques de patients. Ces sous-groupes incluaient notamment ceux ayant des comorbidités associées à une immunosuppression préexistante, tels que les patients atteints de diabète ou en situation de malnutrition, ainsi que ceux recevant des doses élevées ou répétées de DXM [46]. Toutefois, les auteurs avaient également souligné que les données disponibles étaient hétérogènes, en raison de variations dans les méthodologies des études incluses,

les doses administrées et les caractéristiques des populations étudiées. De plus, les données les plus récentes, dont une méta-analyse publiée en 2024 (16 essais, 2344 patients), ont montré que la DXM administré chez les patients diabétiques n'avait pas d'impact sur la survenue d'ISO [115].

Les données les plus convaincantes proviennent toutefois de l'essai PADDI publiée récemment (2021) [59]. En effet, cette étude internationale de non infériorité est l'une des plus larges et des plus robustes à ce jour. Les auteurs ont ainsi démontré qu'une dose de 8 mg de DXM administrée dans une vaste population chirurgicale (8880 patients) n'entraînait pas d'augmentation significative des ISO. L'évaluation des critères secondaires ne montrait pas non plus d'augmentation du risque d'infections superficielles, profondes ou systémiques avec l'utilisation de la DXM. Une très récente méta-analyse (27 études) est venue confirmer ces observations, concluant que la DXM était généralement sûre pour la majorité des patients [116].

Enfin, les études actuelles tendent à augmenter les doses de corticoïdes ( $\geq 0.2$  mg/kg), pour notamment réduire la douleur postopératoire [35,36,117], le risque de complications postopératoires [118] et favoriser la récupération globale des patients. Or, aucune preuve d'un risque accru d'infections du site chirurgical ou d'autres infections n'a été observée. Au contraire, ces doses pourraient permettre de prévenir la survenue d'infections postopératoires, telles que les pneumonies. En effet, un essai contrôlé randomisé de grande envergure en chirurgie cardiaque (8725 patients) a rapporté une réduction absolue de 4,9 % du risque d'infection postopératoire chez les patients recevant 1 mg/kg de DXM, principalement liée à la survenue d'une pneumonie [119].

## B. HOMEOSTASIE GLUCIDIQUE

Les GC favorisent l'hyperglycémie par différents moyens [120] : une augmentation de la production par néoglucogénèse hépatique, lipolyse et protéolyse ; une insulino-résistance par diminution de l'absorption du glucose par les adipocytes et les rhabdomyocytes ; et une modulation des fonctions des cellules  $\alpha$  et  $\beta$  du pancréas. Cependant le diabète n'est pas une contre-indication à l'usage des corticoïdes en période périopératoire [121].

L'augmentation progressive de la glycémie pendant la période périopératoire est commune à tous les patients en raison du stress chirurgical [122]. Cette hyperglycémie de stress est estimée à environ 15% chez les patients non diabétiques [123]. Elle est cependant plus marquée chez les diabétiques, pouvant atteindre jusqu'à 40% des patients [124]. Le principal mécanisme est une insulino-résistance périphérique [125], secondaire à la libération peropératoire des hormones de stress (glucagon, cortisol et catécholamines) et des médiateurs de l'inflammation (interleukines 1 et 6) [126]. Or, l'hyperglycémie périopératoire peut être associée à une augmentation du nombre d'ISO, une altération de la cicatrisation des plaies, un risque accru de complications cardiovasculaires, une diurèse osmotique, une augmentation de la durée d'hospitalisation et une augmentation de la mortalité [127]. C'est la raison pour laquelle, les recommandations actuelles de la SFAR visent à cibler des taux de glycémie périopératoire compris entre 5 et 10 mmol/L (0,9 à 1,8 g/L) [121], valeurs qui semblent être le meilleur compromis permettant de réduire la morbi-mortalité sans augmenter le risque d'hypoglycémies, en particulier sévères.

L'adjonction de DXM peropératoire semble majorer ce risque [128]. Une revue de la Cochrane (10 études, 595 patients) l'a en effet confirmé [129]. Néanmoins, les auteurs notifiaient que la DXM n'induisait qu'une légère augmentation de la glycémie dans les 24 heures suivant l'intervention : en moyenne + 0,9 mmol/L (0,16 g/L) chez le patient non diabétique. Cette augmentation semblait en revanche plus prononcée chez les patients diabétiques, avec une augmentation moyenne de +1,2 mmol/L (0,22 g/L) [129]. Néanmoins, seules 2 études montrant ces résultats avaient pu être identifiées par cette revue [113,130], rendant les niveaux de preuves très limités et cliniquement peu pertinents. En revanche, il a été démontré que cette hyperglycémie liée à la DXM était dose-dépendante. En effet, une étude rétrospective (1037 patients) a observé que la dose de 8-10 mg était associée à un risque d'hyperglycémie accru par rapport à une dose plus faible, et que cette différence glycémique était encore significative au cours des 24 premières heures [131]. C'est pourquoi, la SFAR préconise à ce

jour l'utilisation peropératoire d'une dose de 4mg de DXM chez le patient diabétique pour la prévention des NVPO, en association à un autre antiémétique [121]. Or, encore une fois, la pertinence clinique de l'hyperglycémie semble discutable étant donné sa faible ampleur et sa nature transitoire (moins de 24 heures). Dans l'étude citée ci-dessus, l'augmentation moyenne de la glycémie entre l'injection de 4 et 8 mg de DXM étaient d'en moyenne de + 1,3 mmol/l (0,25 g/L) à la 24<sup>e</sup> heure [131]. Des résultats similaires se retrouvaient dans les études et méta-analyses plus récentes [113,129,132,133], non prises en compte par les recommandations de la SFAR. C'est le cas notamment de l'étude PADDAG, étude multicentrique randomisée (302 patients), qui n'a pas montré d'augmentation significative de la glycémie chez des patients (diabétique ou non) recevant 4 ou 8 mg de DXM comparé au placebo [132]. En revanche, une majoration significative des doses de DXM (> 0.2 mg/kg) semble entraîner une augmentation significative des hyperglycémies postopératoires [45]. Ces résultats issus de l'étude PACMAN (cité ci-dessus), montrait en effet une majoration significative des doses d'insulines après utilisation de DXM comparé au placebo (27,4% versus 21.5% des patients). Ces dernières étaient cependant modérées et adaptées aux protocoles d'insulines prescrits en pratique courante. Une très récente revue systématique de la littérature (23 études, 11 154 patients) [134], étudiant l'impact de l'injection de DXM (4, 8 et 10 mg) sur le contrôle glycémique à 2, 4, 8, 12 et 24 heures après l'intervention, est venue confirmer l'ensemble de ces résultats. Sans ambiguïté, l'administration de DXM était associée à une élévation de la glycémie à tous les points de contrôle. En revanche, les auteurs ont considéré que cette différence, bien que statistiquement significative, n'avait pas de signification clinique (< 0,25 g/L au maximum). En effet, il était observé une augmentation de +0,37mmol/L à 2h, +0,97mmol/L à 4h, +0,96mmol/L à 8h, +0,90mmol/L à 12h et +0,59mmol/L à 24h [134].

Ainsi, bien que les perturbations glycémiques soient avérées par l'administration de faible de doses de DXM, la pertinence clinique de cette hyperglycémie reste aujourd'hui discutable. De plus, il n'existe à ce jour aucune preuve de complications périopératoires (infection, défaut de cicatrisation) en lien avec ces dysrégulations glycémiques, y compris chez le patient diabétique (cf. chapitre dédié) [59,115,118,129]. C'est la raison pour laquelle, l'administration de DXM ne paraît pas contre-indiquée chez les patients diabétiques, même à des doses  $\geq$  8 mg. Cependant, il faut prendre en considération une augmentation potentielle des besoins en insuline et contrôler attentivement la glycémie en périopératoire pour adapter ces besoins. Ceci semble particulièrement valable chez des patients dont l'équilibre glycémique préopératoire n'est pas optimal (HbA1c  $\geq$  8%) [121], même si, une nouvelle fois, l'administration de DXM chez ces patients ne semblent pas avoir de réel impact [135].

### C. TROUBLES NEUROCOGNITIFS POSTOPERATOIRES

La dysfonction cognitive est une complication redoutée de la période périopératoire, principalement chez le sujet âgé. Ce terme fait référence aux troubles cognitifs postopératoires [136], qui doivent alors être considérés comme pathologiques. Deux entités se distinguent : le syndrome confusionnel (ou délirium) postopératoire et le dysfonctionnement cognitif postopératoire (DCPO). Ces 2 tableaux sont des complications graves : elles sont associées à une hospitalisation prolongée, à un retard de récupération fonctionnelle, à une diminution de la qualité de vie et à un risque accru de complications supplémentaires dont une hausse de mortalité [137]. Bien que les mécanismes sous-jacents soient probablement multifactoriels [138], l'inflammation systémique et neurologique sont susceptibles de jouer un rôle important [139]. Ainsi, les corticostéroïdes, du moins en théorie, pourraient atténuer le risque de troubles neurocognitifs périopératoires.

Une méta-analyse de cinq essais randomisés évaluant les effets de la DXM sur le DCPO (trois essais) et le DPO (deux essais) chez les adultes n'a trouvé aucune différence significative entre le groupe DXM et le groupe placebo [140]. Cependant, la qualité des preuves a été considérée comme faible et les résultats restent peu fiables. Des études plus récentes ont suggéré un effet bénéfique plus prononcé sur la prévention des DPO, mais avec un faible niveau de preuve [141–143]. Plusieurs essais cliniques actuellement en cours pourront peut-être résoudre cette incertitude [144].

## D. PRURIT PERINEAL

De nombreux case-reports ont rapporté que la DXM IV produisait des douleurs périnéales de courte durée (60-90 secondes), à type de brûlures, des démangeaisons et des picotements [145–147]. Son incidence chez les patients éveillés est variable selon les études, allant de 30 jusqu'à 100% [148], mais semble plus élevée chez les femmes [146,148].

Le mécanisme à l'origine de cette réaction est actuellement inconnu. Il a été expliqué que la pathogenèse du prurit périnéale pourrait être liée aux esters de phosphate de corticostéroïde tels que le phosphate de sodium de DXM [149]. Cependant, les étiologies et la physiopathologie des effets secondaires restent inconnues et des recherches supplémentaires sont nécessaires.

La méthode la plus efficace pour soulager l'irritation périnéale consiste à injecter la DXM après l'induction de l'anesthésie. Chez les patients sous ALR, l'administration de DXM en péri-neurale peut s'avérer être une alternative, mais en perdant les bénéfices de l'injection IV (cf. supra). D'autres mesures ont été proposées dans la littérature pour réduire l'incidence de cet effet indésirable. Une première étude a rapporté qu'un prétraitement au fentanyl (1 µg/kg) pouvait réduire le taux et la gravité de l'irritation périnéale induite par la DXM [150]. Une seconde étude a constaté qu'une dilution de la DXM avec une solution saline (0,5 mg/mL) combinée à une durée d'injection prolongée (5-10 minutes) pouvait éliminer l'apparition d'une irritation périnéale [151]. D'autres ont montré qu'un prétraitement avec 1,5 mg/kg de lidocaïne [152] ou 0,1 mg/kg de dézocine (analgésique opioïde atypique à la fois agoniste et antagoniste) [153] pouvaient également réduire l'incidence et la gravité de l'irritation périnéale. Enfin, une récente étude a montré qu'une dilution de DXM à 0,5-1 mg/mL avec une petite dose de glucose 5%, combinée à un temps d'injection de 30 s pouvait réduire efficacement l'incidence, la durée et la fréquence de l'irritation périnéale légère et modérée [149].

## E. ULCERES

La tolérance digestive des corticoïdes est connue pour provoquer des ulcères gastriques et des hémorragies digestives hautes, en particulier lors d'une prise prolongée [154]. Cependant, la littérature concernant le risque d'ulcération gastrique après une administration unique de DXM en contexte peropératoire est limitée, mais ne semblent pas montrer d'augmentation du risque de complication digestive. En effet, en extrapolant les données issues de la réanimation dont une revue de la Cochrane publiée en 2019 (25 essais, 5171 participants) qui analysait l'usage des corticoïdes dans le choc septique, l'utilisation de de ces derniers n'augmenterait pas le risque de saignement gastro-intestinal [42]. Dans le contexte périopératoire, l'étude PACMAN (cité ci-dessus) est venue conforter ces résultats en montrant que l'administration de 0,2 mg/kg de DXM n'augmentait pas le risque d'ulcère gastrique ni de saignement digestif [45]. Enfin, des doses plus élevées ne semblent pas modifier ces conclusions [155].

## F. QUALITE DE SOMMEIL

Un des effets indésirables le plus fréquemment signalé par les patients utilisant de la DXM est la présence d'insomnie. Ces effets ont surtout été constatés lors d'une utilisation prolongée et de façon dose dépendante [156]. C'est pourquoi, pour minimiser cet effet indésirable, il est généralement recommandé d'administrer la DXM le matin, alignant ainsi son administration avec le rythme circadien naturel du cortisol, dont le pic de sécrétion se situe en début de journée.

Dans le contexte peropératoire, la DXM est souvent administrée en bolus unique, indépendamment de l'heure de la journée. Or, certaines études animales ont montré que même à faible dose (0,15 mg/kg), la DXM augmentait l'état d'éveil et réduisait le sommeil [157]. La durée d'augmentation de l'éveil n'était cependant pas cliniquement pertinente (1 heure). Cette perturbation du cycle veille-sommeil, constatée notamment chez le sujet sain, pourrait s'expliquer par une altération de la production de mélatonine [158]. De plus, les stéroïdes pourraient réduire le taux de

sérotonine cérébrale (5-HT), impliqué dans les processus de régulation du sommeil. Or, ce second point a surtout été observé lors d'une administration répétée de DXM (1 semaine) [159]. Toutefois, les données spécifiques sur l'impact de l'heure d'administration peropératoire de la DXM sur le sommeil postopératoire sont limitées, voire inexistantes. Seules l'extrapolation d'études s'intéressant aux perturbations du rythme veille-sommeil postopératoire peuvent suggérer les effets de la DXM sur cette dernière. Dans une première étude observationnelle prospective monocentrique (259 patients), il a été examiné l'influence du moment de l'intervention chirurgicale (matin ou après-midi) sur le sommeil postopératoire chez les patients adultes subissant une intervention chirurgicale électorale [160]. Les résultats suggéraient que le moment de l'intervention chirurgicale, entre 08h00 et 17h00, n'influait pas la phase du rythme veille-sommeil. A noter, plus de 87% des patients recevaient des corticoïdes. De même, une seconde étude de cohorte prospective monocentrique, a montré que la chirurgie sous AG pouvait provoquer une perturbation du rythme veille-sommeil et dégrader la qualité du sommeil [161]. Or, ces modifications n'étaient pas associées à l'utilisation peropératoire de DXM (88% des patients de cette étude), mais s'expliquait par la qualité du sommeil préopératoire et le stress chirurgical. Enfin, dans une étude randomisée évaluant l'efficacité de la DXM IV pour réduire les effets rebonds post ALR (130 patients), la qualité de sommeil (critère secondaire) n'était pas modifiée voire améliorée [162]. Ces observations pouvaient s'expliquer par une diminution de la douleur et notamment la douleur rebond postopératoire, dont la survenue est principalement nocturne.

Néanmoins, le niveau de preuve de ces études reste très faible et il est difficile de conclure de manière définitive sur le lien entre une administration l'après-midi et une augmentation du risque d'insomnie postopératoire. Quoi qu'il en soit, le bénéfice à l'utilisation de la DXM sur la douleur postopératoire et les NVPO, semble plutôt en faveur de son utilisation, et ce quelle que soit l'heure d'administration. Des doses modérées l'après-midi semblent plutôt à privilégier (< 1 mg/kg), du fait du risque potentiel sur la DCPO, notamment chez le sujet âgé [140].

## CONCLUSION

L'usage des glucocorticoïdes en contexte périopératoire apparaît aujourd'hui comme une stratégie thérapeutique incontournable, avec des bénéfices cliniques bien documentés. Leur efficacité dans la prévention des NVPO, la réduction de la douleur postopératoire et l'atténuation de la réponse inflammatoire, fait de ces agents des alliés précieux pour améliorer la récupération des patients après chirurgie. Leur utilisation en ALR constitue également une avancée intéressante, permettant d'optimiser la durée des blocs nerveux périphériques et d'améliorer l'analgésie postopératoire. La dose de 8 mg par voie systémique est la dose actuellement recommandée, même si les données les plus récentes suggèrent une majoration des doses. Elle pourrait en effet avoir un impact favorable à la fois sur la réhabilitation postopératoire, mais aussi sur la prévention des complications graves, notamment dans les chirurgies à haut risque.

Toutefois, leur utilisation ne peut être généralisée sans une prise en compte rigoureuse des effets secondaires potentiels, notamment l'hyperglycémie, le risque infectieux ou encore les troubles neurocognitifs. La littérature actuelle tend néanmoins à démontrer que ces risques sont globalement modérés voire inexistantes. Seule l'hyperglycémie semble réellement avérée, même la pertinence clinique de cette dernière et ses conséquences à court et à long terme restent aujourd'hui discutables.

Quoi qu'il en soit, l'administration de DXM se doit d'être raisonnée et individualisée. Elle semble indiquée pour l'ensemble des patients, même s'il apparaît essentiel de poursuivre les recherches sur les doses optimales et les profils de patients les plus à même de bénéficier de cette approche, afin d'affiner encore davantage les recommandations pratiques.

Enfin, la vision ultime à l'emploi des GC dans le contexte chirurgical doit les intégrer dans une stratégie plus globale de prise en charge périopératoire, en équilibrant au mieux leurs effets bénéfiques et leurs risques potentiels.

## REFERENCES

- [1] Corcoran TB, Edwards T. A Survey of Antiemetic Dexamethasone Administration— Frequency of use and Perceptions of Benefits and Risks. *Anaesthesia and Intensive Care* 2015. <https://doi.org/10.1177/0310057X1504300205>.
- [2] Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. A Factorial Trial of Six Interventions for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2441–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032196>.
- [3] Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Dexamethasone for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: A Quantitative Systematic Review. *Anesthesia & Analgesia* 2000;90:186. <https://doi.org/10.1097/00000539-200001000-00038>.
- [4] Collaborative DTC and WMR. Dexamethasone versus standard treatment for postoperative nausea and vomiting in gastrointestinal surgery: randomised controlled trial (DREAMS Trial). *BMJ* 2017;357:j1455. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1455>.
- [5] Weibel S, Rücker G, Eberhart LH, Pace NL, Hartl HM, Jordan OL, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis - Weibel, S - 2020 | Cochrane Library n.d.
- [6] Wang J-J, Ho S-T, Tzeng J-I, Tang C-S. The Effect of Timing of Dexamethasone Administration on Its Efficacy as a Prophylactic Antiemetic for Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia & Analgesia* 2000;91:136. <https://doi.org/10.1213/00000539-200007000-00025>.
- [7] Diemunsch P. Conférence d'experts – Texte court. Prise en charge des nausées et vomissements postopératoires. <http://www.em-premium.com/data/revues/07507658/00270010/08005145/> 2008. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2008.09.004>.
- [8] Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia & Analgesia* 2020;131:411. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004833>.
- [9] Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;91:693–700. <https://doi.org/10.1097/00000542-199909000-00022>.
- [10] De Oliveira GSJ, Castro-Alves LJS, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesia & Analgesia* 2013;116:58. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31826f0a0a>.
- [11] Cardoso MMS, Leite AO, Santos EA, Gozzani JL, Mathias LAST. Effect of dexamethasone on prevention of postoperative nausea, vomiting and pain after caesarean section: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *European Journal of Anaesthesiology* | *EJA* 2013;30:102. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328356676b>.
- [12] Selzer A, Pryor KO, Tangel V, O'Connell K, Kjaer K. The effect of intravenous dexamethasone on postoperative nausea and vomiting after Cesarean delivery with intrathecal morphine: a randomized-controlled trial. *Can J Anesth/J Can Anesth* 2020;67:817–26. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01582-y>.
- [13] Griffiths JD, Gyte GM, Popham PA, Williams K, Paranjothy S, Broughton HK, et al. Interventions for preventing nausea and vomiting in women undergoing regional anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;5:CD007579. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007579.pub3>.
- [14] Imeh A, Olaniyi O, Simeon O, Omotola O. Dexamethasone versus a combination of dexamethasone and ondansetron as prophylactic antiemetic in patients receiving intrathecal morphine for caesarean section. *African Health Sciences* 2014;14:453–9. <https://doi.org/10.4314/ahs.v14i2.23>.
- [15] Wang L, Huang J, Hu H, Chang X, Xia F. Commonly used antiemetics for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after Caesarean delivery with neuraxial morphine: a network meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2024;132:1274–84. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.03.010>.

- [16] Kaabia O, Essafi G, Bouchahda R, Ben Abdesslem R, Brahim A, Khairi H. Prévention des nausées et vomissements postopératoires après césarienne sous rachianesthésie. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 2023;51:77. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2022.11.080>.
- [17] Bollag L, Lim G, Sultan P, Habib AS, Landau R, Zakowski M, et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus Statement and Recommendations for Enhanced Recovery After Cesarean. *Anesthesia & Analgesia* 2021;132:1362. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005257>.
- [18] Sentilhes L, Schmitz T, Madar H, Bouchghoul H, Fuchs F, Garabédian C, et al. [The cesarean procedure: Guidelines for clinical practice from the French College of Obstetricians and Gynecologists]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2023;51:7–34. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2022.10.002>.
- [19] De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011;115:575–88. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31822a24c2>.
- [20] Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;110:191–200. <https://doi.org/10.1093/bja/aes431>.
- [21] Aubrun F, Gaulain KN, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. <http://www.em-premium.com/data/revues/23525800/v2i6/S2352580016300867/> 2017. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2016.09.006>.
- [22] Mitchell C, Cheuk SJ, O'Donnell CM, Bampoe S, Walker D. What is the impact of dexamethasone on postoperative pain in adults undergoing general anaesthesia for elective abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Perioper Med (Lond)* 2022;11:13. <https://doi.org/10.1186/s13741-022-00243-6>.
- [23] Liang S, Xing M, Jiang S, Zou W. Effect of Intravenous Dexamethasone on Postoperative Pain in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician* 2022;25:E169–83.
- [24] Singh NP, Makkar JK, Yadav N, Goudra BG, Singh PM. The analgesic efficacy of intravenous dexamethasone for post-caesarean pain: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *European Journal of Anaesthesiology | EJA* 2022;39:498. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001626>.
- [25] Anger M, Valovska T, Beloeil H, Lirk P, Joshi GP, Velde MV de, et al. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia* 2021;76:1082–97. <https://doi.org/10.1111/anae.15498>.
- [26] Lavand'homme PM, Kehlet H, Rawal N, Joshi GP, Therapy (ESRA) on behalf of the PWG of the ES of RA and P. Pain management after total knee arthroplasty: PROcedure SPECific Postoperative Pain Management recommendations. *European Journal of Anaesthesiology | EJA* 2022;39:743. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001691>.
- [27] Bourgeois C, Oyaert L, Van de Velde M, Pogatzki-Zahn E, Freys SM, Sauter AR, et al. Pain management after laparoscopic cholecystectomy: A... : *European Journal of Anaesthesiology | EJA* n.d.
- [28] Macfater H, Xia W, Srinivasa S, Hill AG, Velde MVD, Joshi GP, et al. Evidence-Based Management of Postoperative Pain in Adults Undergoing Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *World Journal of Surgery* 2019;43:1571–80. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-04934-y>.
- [29] Aldamluji N, Burgess A, Pogatzki-Zahn E, Raeder J, Beloeil H. PROSPECT guideline for tonsillectomy: systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia* 2021;76:947–61. <https://doi.org/10.1111/anae.15299>.
- [30] Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Velde MV de. PROSPECT guideline for elective caesarean section: an update. *Anaesthesia* 2023;78:1170–1. <https://doi.org/10.1111/anae.16034>.

- [31] Holte K, Kehlet H. Perioperative Single-Dose Glucocorticoid Administration : Pathophysiologic Effects and Clinical Implications. *Journal of the American College of Surgeons* 2002;195:694. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(02\)01491-6](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(02)01491-6).
- [32] Gilron I. Corticosteroids in postoperative pain management : future research directions for a multifaceted therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1221–2. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2004.00581.x>.
- [33] Ionescu DC, Hadade AI, Mocan TA, Margarit SD. The influence of a prophylactic dose of dexamethasone for postoperative nausea and vomiting on plasma interleukin concentrations after laparoscopic cholecystectomy: a randomised trial. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:204–11. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283642a01>.
- [34] Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011;335:2–13. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.005>.
- [35] Nielsen NI, Kehlet H, Gromov K, Troelsen A, Husted H, Varnum C, et al. High-dose steroids in high pain responders undergoing total knee arthroplasty: a randomised double-blind trial. *Br J Anaesth* 2022;128:150–8. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.10.001>.
- [36] Gasbjerg KS, Hägi-Pedersen D, Lunn TH, Laursen CC, Holmqvist M, Vinstrup LØ, et al. Effect of dexamethasone as an analgesic adjuvant to multimodal pain treatment after total knee arthroplasty: randomised clinical trial. *BMJ* 2022;376:e067325. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067325>.
- [37] Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000;127:117–26. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.101584>.
- [38] Bainbridge D, Martin J, Arango M, Cheng D. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2012;380:1075–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60990-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60990-8).
- [39] Peden CJ, Stephens T, Martin G, Kahan BC, Thomson A, Rivett K, et al. Effectiveness of a national quality improvement programme to improve survival after emergency abdominal surgery (EPOCH): a stepped-wedge cluster-randomised trial. *The Lancet* 2019;393:2213–21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32521-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32521-2).
- [40] Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, et al. Hydrocortisone Therapy for Patients With Multiple Trauma: The Randomized Controlled HYPOLYTE Study. *JAMA* 2011;305:1201–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.360>.
- [41] Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *New England Journal of Medicine* 2018;378:809–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705716>.
- [42] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD002243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub4>.
- [43] Srinivasa S, Kahokehr AA, Yu T-C, Hill AG. Preoperative Glucocorticoid Use in Major Abdominal Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Annals of Surgery* 2011;254:183. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182261118>.
- [44] Weijs TJ, Dieleman JM, Ruurda JP, Kroese AC, Knape HJTA, van Hillegersberg R. The effect of perioperative administration of glucocorticoids on pulmonary complications after transthoracic oesophagectomy: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Anaesthesiology | EJA* 2014;31:685. <https://doi.org/10.1097/EJA.000000000000093>.
- [45] Asehnoune K, Moal CL, Lebuffe G, Penndu ML, Josse NC, Boisson M, et al. Effect of dexamethasone on complications or all cause mortality after major non-cardiac surgery: multicentre, double blind, randomised controlled trial. *BMJ* 2021;373:n1162. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1162>.
- [46] Polderman JA, Farhang-Razi V, Van Dieren S, Kranke P, DeVries JH, Hollmann MW, et al. Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD011940. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011940.pub2>.

- [47] Barnes PJ. Anti-inflammatory Actions of Glucocorticoids: Molecular Mechanisms. *Clin Sci (Lond)* 1998;94:557–72. <https://doi.org/10.1042/cs0940557>.
- [48] Asehnoune K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014;2:706–16. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70144-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70144-4).
- [49] Asehnoune K, Roquilly A, Abraham E. Innate immune dysfunction in trauma patients: from pathophysiology to treatment. *Anesthesiology* 2012;117:411–6. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825f018d>.
- [50] Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:457–65. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743>.
- [51] Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, Hoelzl A, Chouker A, Hummel T, et al. Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med* 2008;34:344–9. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0868-8>.
- [52] Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512–20. <https://doi.org/10.1164/rccm.200205-446OC>.
- [53] Annane D. The Role of ACTH and Corticosteroids for Sepsis and Septic Shock: An Update. *Front Endocrinol* 2016;7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00070>.
- [54] Cihoric M, Kehlet H, Lauritsen ML, Højlund J, Kanstrup K, Foss NB. AHA STEROID trial, dexamethasone in acute high-risk abdominal surgery, the protocol for a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2022;66:640–50. <https://doi.org/10.1111/aas.14040>.
- [55] Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting--can it be eliminated? *JAMA* 2002;287:1233–6. <https://doi.org/10.1001/jama.287.10.1233>.
- [56] Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97:534–40. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E>.
- [57] Gornall BF, Myles PS, Smith CL, Burke JA, Leslie K, Pereira MJ, et al. Measurement of quality of recovery using the QoR-40: a quantitative systematic review. *British Journal of Anaesthesia* 2013;111:161–9. <https://doi.org/10.1093/bja/aet014>.
- [58] Mihara T, Ishii T, Ka K, Goto T. Effects of Steroids on Quality of Recovery and Adverse Events after General Anesthesia: Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLOS ONE* 2016;11:e0162961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162961>.
- [59] Corcoran TB, Myles PS, Forbes AB, Cheng AC, Bach LA, O’Loughlin E, et al. Dexamethasone and Surgical-Site Infection. *N Engl J Med* 2021;384:1731–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028982>.
- [60] Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2018;73:71–92. <https://doi.org/10.1111/anae.14080>.
- [61] Alter C. Optimisation hémodynamique périopératoire - Adulte dont obstétrique - - La SFAR. Société Française d’Anesthésie et de Réanimation 2024. <https://sfar.org/optimisation-hemodynamique-perioperatoire-adulte-dont-obstetrique/> (accessed February 7, 2025).
- [62] Yamano M, Ito H, Kamato T, Miyata K. Characteristics of inhibitory effects of serotonin (5-HT)<sub>3</sub>-receptor antagonists, YM060 and YM114 (KAE-393), on the von Bezold-Jarisch reflex induced by 2-Methyl-5-HT, veratridine and electrical stimulation of vagus nerves in anesthetized rats. *Jpn J Pharmacol* 1995;69:351–6. <https://doi.org/10.1254/jjp.69.351>.
- [63] Campagna JA, Carter C. Clinical relevance of the Bezold-Jarisch reflex. *Anesthesiology* 2003;98:1250–60. <https://doi.org/10.1097/0000542-200305000-00030>.

- [64] Heesen M, Klimek M, Hoeks SE, Rossaint R. Prevention of Spinal Anesthesia-Induced Hypotension During Cesarean Delivery by 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists: A Systematic Review and Meta-analysis and Meta-regression. *Anesthesia & Analgesia* 2016;123:977. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001511>.
- [65] Duttala SV, Kumari K, Kumari V, Meshram TM, Sharma A, Sethi P, et al. Dexamethasone for prevention of spinal hypotension during caesarean delivery: a randomised controlled trial. *Int J Obstet Anesth* 2024;61:104286. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2024.104286>.
- [66] Ashoor TM, Hussien NS, Anis SG, Esmat IM. Dexamethasone blunts postspinal hypotension in geriatric patients undergoing orthopedic surgery: a double blind, placebo-controlled study. *BMC Anesthesiol* 2021;21:11. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01232-w>.
- [67] Bingham AE, Fu R, Horn J-L, Abrahams MS. Continuous Peripheral Nerve Block Compared With Single-Injection Peripheral Nerve Block: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:583–94. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e31826c351b>.
- [68] Ullah H, Samad K, Khan FA. Continuous interscalene brachial plexus block versus parenteral analgesia for postoperative pain relief after major shoulder surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD007080. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007080.pub2>.
- [69] Maurice-Szamburski A, Grillo P, Cuvillon P, Gazeau T, Delaunay L, Auquier P, et al. Comparison of continuous with single-injection regional analgesia on patient experience after ambulatory orthopaedic surgery: a randomised multicentre trial. *Br J Anaesth* 2022;129:435–44. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.05.039>.
- [70] Rawal N. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine 2010 Gaston Labat Lecture: Perineural Catheter Analgesia as a Routine Method After Ambulatory Surgery—Effective But Unrealistic. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:72–8. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e31823ba9d2>.
- [71] Gitman M, Barrington MJ. Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Review of Recent Case Reports and Registries. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:124–30. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000721>.
- [72] Choi S, Rodseth R, McCartney CJL. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2014;112:427–39. <https://doi.org/10.1093/bja/aet417>.
- [73] Huynh TM, Marret E, Bonnet F. Combination of dexamethasone and local anaesthetic solution in peripheral nerve blocks: A meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Anaesthesiology | EJA* 2015;32:751. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000248>.
- [74] Xuan C, Yan W, Wang D, Li C, Ma H, Mueller A, et al. The Facilitatory Effects of Adjuvant Pharmaceuticals to Prolong the Duration of Local Anesthetic for Peripheral Nerve Block: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Anesth Analg* 2021;133:620–9. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005640>.
- [75] Johansson A, Hao J, Sjölund B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:335–8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1990.tb03097.x>.
- [76] Attardi B, Takimoto K, Gealy R, Severns C, Levitan ES. Glucocorticoid induced up-regulation of a pituitary K<sup>+</sup> channel mRNA in vitro and in vivo. *Recept Channels* 1993;1:287–93.
- [77] Shishido H, Kikuchi S, Heckman H, Myers RR. Dexamethasone decreases blood flow in normal nerves and dorsal root ganglia. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27:581–6. <https://doi.org/10.1097/00007632-200203150-00005>.
- [78] Maagaard M, Stormholt ER, Nielsen LF, Bærentzen F, Danker J, Zachodnik J, et al. Perineural and Systemic Dexamethasone and Ulnar Nerve Block Duration: A Randomized, Blinded, Placebo-controlled Trial in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 2023;138:625. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004557>.

- [79] Baeriswyl M, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Efficacy of perineural vs systemic dexamethasone to prolong analgesia after peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017;119:183–91. <https://doi.org/10.1093/bja/aex191>.
- [80] Chong MA, Berbenetz NM, Lin C, Singh S. Perineural Versus Intravenous Dexamethasone as an Adjuvant for Peripheral Nerve Blocks: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2017;42:319–26. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000571>.
- [81] Pehora C, Pearson AM, Kaushal A, Crawford MW, Johnston B. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017:CD011770. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011770.pub2>.
- [82] Albrecht E, Renard Y, Desai N. Intravenous versus perineural dexamethasone to prolong analgesia after interscalene brachial plexus block: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br J Anaesth* 2024;133:135–45. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.03.042>.
- [83] Zhao W-L, Ou X-F, Liu J, Zhang W-S. Perineural versus intravenous dexamethasone as an adjuvant in regional anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain Research* 2017.
- [84] Zufferey PJ, Chauv R, Lachaud P-A, Capdevila X, Lanoiselée J, Ollier E. Dose–response relationships of intravenous and perineural dexamethasone as adjuvants to peripheral nerve blocks: a systematic review and model-based network meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2024;132:1122–32. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.12.021>.
- [85] Marhofer P, Columb M, Hopkins PM. Perineural dexamethasone: the dilemma of systematic reviews and meta-analyses. *British Journal of Anaesthesia* 2018;120:201–3. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.10.015>.
- [86] Williams BA, Hough KA, Tsui BYK, Ibinson JW, Gold MS, Gebhart GF. Neurotoxicity of adjuvants used in perineural anesthesia and analgesia in comparison with ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:225–30. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e3182176f70>.
- [87] Marty P, Bennis M, Legallard B, Cavaignac E, Ferre F, Lebon J, et al. A New Step Toward Evidence of In Vivo Perineural Dexamethasone Safety: An Animal Study. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:180–5. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000392>.
- [88] An K, Elkassabany NM, Liu J. Dexamethasone as adjuvant to bupivacaine prolongs the duration of thermal antinociception and prevents bupivacaine-induced rebound hyperalgesia via regional mechanism in a mouse sciatic nerve block model. *PLoS One* 2015;10:e0123459. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123459>.
- [89] Ma R, Wang X, Lu C, Li C, Cheng Y, Ding G, et al. Dexamethasone attenuated bupivacaine-induced neuron injury in vitro through a threonine-serine protein kinase B-dependent mechanism. *Neuroscience* 2010;167:329–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.12.049>.
- [90] Albrecht E, Kern C, Kirkham KR. A systematic review and meta-analysis of perineural dexamethasone for peripheral nerve blocks. *Anaesthesia* 2015;70:71–83. <https://doi.org/10.1111/anae.12823>.
- [91] Lemke E, Johnston DF, Behrens MB, Seering MS, McConnell BM, Singh TSS, et al. Neurological injury following peripheral nerve blocks: a narrative review of estimates of risks and the influence of ultrasound guidance. *Reg Anesth Pain Med* 2024;49:122–32. <https://doi.org/10.1136/rapm-2023-104855>.
- [92] Cummings KC, Napierkowski DE, Parra-Sanchez I, Kurz A, Dalton JE, Brems JJ, et al. Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *Br J Anaesth* 2011;107:446–53. <https://doi.org/10.1093/bja/aer159>.
- [93] Ferré F, Krin A, Sanchez M, Ancelin D, Cavaignac E, Charre A, et al. Perineural dexamethasone attenuates liposomal bupivacaine-induced delayed neural inflammation in mice in vivo. *Br J Anaesth* 2020;125:175–83. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.04.091>.
- [94] Barry GS, Bailey JG, Sardinha J, Brousseau P, Uppal V. Factors associated with rebound pain after peripheral nerve block for ambulatory surgery. *Br J Anaesth* 2021;126:862–71. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.10.035>.
- [95] Singh NP, Makkar JK, Chawla JK, Sondekoppam RV, Singh PM. Prophylactic dexamethasone for rebound pain after peripheral nerve block in adult surgical patients: systematic review, meta-

- analysis, and trial sequential analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Anaesthesia* 2024;132:1112–21. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.09.022>.
- [96] Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Optimal Dose of Perineural Dexamethasone to Prolong Analgesia After Brachial Plexus Blockade: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia* 2018;126:270. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002488>.
- [97] Bravo D, Aliste J, Layera S, Fernández D, Leurcharusmee P, Samerchua A, et al. A multicenter, randomized comparison between 2, 5, and 8 mg of perineural dexamethasone for ultrasound-guided infraclavicular block. *Reg Anesth Pain Med* 2019;44:46–51. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-000032>.
- [98] Albrecht E, Reynvoet M, Fournier N, Desmet M. Dose–response relationship of perineural dexamethasone for interscalene brachial plexus block: a randomised, controlled, triple-blind trial. *Anaesthesia* 2019;74:1001–8. <https://doi.org/10.1111/anae.14650>.
- [99] Chai W, Wang S, Zhang D. Optimal dose of perineural dexamethasone for the prolongation of analgesia for peripheral nerve blocks: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2023;13:e072598. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072598>.
- [100] Guay J, Williams SR, Robin F, Ruel M. Effect of Intravenous Dexamethasone on the Regression of Isobaric Bupivacaine Spinal Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia* 2019;128:e100. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000003670>.
- [101] Manohar M, Singhal S, Goyal N. Evaluation of the Effect of Intravenous Dexamethasone on the Duration of Spinal Anaesthesia in Parturients Undergoing Lower Segment Caesarean Section. *Cureus* 2023;15:e37549. <https://doi.org/10.7759/cureus.37549>.
- [102] Abdel-Wahab AH, Abd Alla ES, Abd El-Azeem T. Effect of intravenous dexamethasone on the duration of hyperbaric bupivacaine spinal anesthesia in lower abdominal surgery, Randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2023;23:323. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02282-y>.
- [103] Abebe M, Alemu B, Teku G, Eshetu O, Wale E, Besha A, et al. Effectiveness of Single Intravenous Dexamethasone in Prolongation of Spinal Anesthesia for Postoperative Analgesia in Elective Cesarean Section: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Pain Res* 2024;17:1361–8. <https://doi.org/10.2147/JPR.S451595>.
- [104] Heesen M, Rijs K, Hilber N, Eid K, Al-Oweidi A, Rossaint R, et al. Effect of intravenous dexamethasone on postoperative pain after spinal anaesthesia – a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2019;74:1047–56. <https://doi.org/10.1111/anae.14666>.
- [105] Pascarella G, Ruggiero A, Garo ML, Strumia A, Di Folco M, Papa MV, et al. Intrathecal dexamethasone as an adjuvant for spinal anesthesia: a systematic review. *Minerva Anestesiol* 2024;90:662–71. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.24.18054-6>.
- [106] Mohamed RT, Hammad RA, Kamar NM, Mohamed MM. Intravenous Dexamethasone versus intrathecal Dexamethasone in Prolonging the Duration of Spinal Anesthesia and Postoperative Analgesia in Elective Cesarean Section. *QJM* 2024;117. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcae070.030>.
- [107] NCT05470530. Dexamethasone Intravenous Versus Intrathecal in Spinal Anesthesia | Cochrane Library n.d. <https://doi.org/10.1002/central/CN-02431180>.
- [108] Saadoun D. Corticothérapie systémique - EMC. *Traité de médecine AKOS. Traité de médecine AKOS*. 2019.
- [109] Myles PS, Corcoran T. Benefits and Risks of Dexamethasone in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2021;135:895. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003898>.
- [110] Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005;242:326–41; discussion 341–343. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000179621.33268.83>.
- [111] Busti AJ, Hooper JS, Amaya CJ, Kazi S. Effects of perioperative antiinflammatory and immunomodulating therapy on surgical wound healing. *Pharmacotherapy* 2005;25:1566–91. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.11.1566>.

- [112] Bain CR, Draxler DF, Taylor R, Wallace S, Gouldthorpe O, Corcoran TB, et al. The early in-vivo effects of a single anti-emetic dose of dexamethasone on innate immune cell gene expression and activation in healthy volunteers. *Anaesthesia* 2018;73:955–66. <https://doi.org/10.1111/anae.14306>.
- [113] Toner AJ, Ganeshanathan V, Chan MT, Ho KM, Corcoran TB. Safety of Perioperative Glucocorticoids in Elective Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 2017;126:234–48. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001466>.
- [114] Hartman J, Khanna V, Habib A, Farrokhyar F, Memon M, Adili A. Perioperative systemic glucocorticoids in total hip and knee arthroplasty: A systematic review of outcomes. *J Orthop* 2017;14:294–301. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2017.03.012>.
- [115] Jones IA, LoBasso MA, Wier J, Gettleman BS, Richardson MK, Ratto CE, et al. Perioperative Dexamethasone in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Anesth Analg* 2024;139:479–89. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000007007>.
- [116] Najafzadeh MJ, Shafiei M, Sharifi M, Nazari P, Nasiri N, Hashemian M. The efficacy and safety of perioperative administration of dexamethasone: a systematic review and meta-analysis. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology* 2023;15:79. <https://doi.org/10.1186/s42077-023-00376-w>.
- [117] Nielsen RV, Siegel H, Fomsgaard JS, Andersen JDH, Martusevicius R, Mathiesen O, et al. Preoperative dexamethasone reduces acute but not sustained pain after lumbar disk surgery: a randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2015;156:2538–44. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000326>.
- [118] Asehnoune K, Moal CL, Lebuffe G, Penndu ML, Josse NC, Boisson M, et al. Effect of dexamethasone on complications or all cause mortality after major non-cardiac surgery: multicentre, double blind, randomised controlled trial. *BMJ* 2021;373:n1162. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1162>.
- [119] Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1761–7. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.14144>.
- [120] McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1988;4:17–30. <https://doi.org/10.1002/dmr.5610040105>.
- [121] Benhamou D, Nicolescu-Cardagi B, Cheisson G, Cosson E. Gestion du patient diabétique en péri-opératoire - La SFAR. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation 2018. <https://dev.sfar.org/gestion-du-patient-diabetique/> (accessed February 3, 2025).
- [122] Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *The Lancet* 2009;373:1798–807. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5).
- [123] Sermkasemsin V, Rungreungvanich M, Apinyachon W, Sangasilpa I, Srichot W, Pisitsak C. Incidence and risk factors of intraoperative hyperglycemia in non-diabetic patients: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2022;22:287. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01829-9>.
- [124] Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, Umpierrez GE, Dellinger EP, Farrokhi ET, et al. Perioperative Hyperglycemia and Risk of Adverse Events Among Patients With and Without Diabetes. *Ann Surg* 2015;261:97–103. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000688>.
- [125] Cheisson G, Jacqueminet S, Cosson E, Ichai C, Leguerrier A-M, Nicolescu-Catargi B, et al. Texte 1 : rappels sur l'hyperglycémie. <http://www.em-premium.com/data/revues/23525800/v3i3/S2352580017300631/> 2017. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2017.04.001>.
- [126] Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. <http://www.em-premium.com/data/revues/00029343/V98i1/S0002934399800837/> 2011. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80083-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80083-7).
- [127] Amour J, Kersten J. Contrôle glycémique chez le diabétique : vers une prise en charge globale de la glycémie. <http://www.em-premium.com/data/revues/23525800/v3i3/S2352580017300795/> 2017. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2017.04.017>.

- [128] Tien M, Gan TJ, Dhakal I, White WD, Olufolabi AJ, Fink R, et al. The effect of anti-emetic doses of dexamethasone on postoperative blood glucose levels in non-diabetic and diabetic patients: a prospective randomised controlled study. *Anaesthesia* 2016;71:1037–43. <https://doi.org/10.1111/anae.13544>.
- [129] Polderman JA, Farhang-Razi V, Van Dieren S, Kranke P, DeVries JH, Hollmann MW, et al. Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018:CD011940. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011940.pub3>.
- [130] Nazar CE, Lacassie HJ, López RA, Muñoz HR. Dexamethasone for postoperative nausea and vomiting prophylaxis: effect on glycaemia in obese patients with impaired glucose tolerance. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:318–21. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328319c09b>.
- [131] Low Y, White WD, Habib AS. Postoperative hyperglycemia after 4- vs 8-10-mg dexamethasone for postoperative nausea and vomiting prophylaxis in patients with type II diabetes mellitus: a retrospective database analysis. *J Clin Anesth* 2015;27:589–94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2015.07.003>.
- [132] Corcoran TB, O’Loughlin E, Chan MTV, Ho KM. Perioperative Administration of Dexamethasone And blood Glucose concentrations in patients undergoing elective non-cardiac surgery - the randomised controlled PADDAG trial. *Eur J Anaesthesiol* 2021;38:932–42. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001294>.
- [133] Park HJ, Chang MJ, Kim TW, Kang KS, Chang CB, Kang S-B. Effects of Intravenous Dexamethasone on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2021;36:3909–14. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.07.021>.
- [134] Katerenchuk V, Ribeiro EM, Batista AC. Impact of Intraoperative Dexamethasone on Perioperative Blood Glucose Levels: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Anesthesia & Analgesia* 2024;139:490. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006933>.
- [135] Liu X-Y, Mou P, Cao J, Wang H-Y, Zeng W-N, Zhou Z-K. Effects of Dexamethasone on Postoperative Glycemic Control in Patients After Primary Total Joint Arthroplasty: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Arthroplasty* 2024;39:2213–20. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2024.04.030>.
- [136] Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, et al. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery—2018. *Journal of Alzheimer’s Disease* 2018;66:1–10. <https://doi.org/10.3233/JAD-189004>.
- [137] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, Group the I. Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anesthesiology* 2009;110:548. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318195b569>.
- [138] Steinmetz J, Rasmussen LS. Peri-operative cognitive dysfunction and protection. *Anaesthesia* 2015;71:58–63. <https://doi.org/10.1111/anae.13308>.
- [139] Liu X, Yu Y, Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. *PLOS ONE* 2018;13:e0195659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195659>.
- [140] Li L-Q, Wang C, Fang M-D, Xu H-Y, Lu H-L, Zhang H-Z. Effects of dexamethasone on post-operative cognitive dysfunction and delirium in adults following general anaesthesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Anesthesiol* 2019;19:113. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0783-x>.
- [141] Huang J-W, Yang Y-F, Gao X-S, Xu Z-H. A single preoperative low-dose dexamethasone may reduce the incidence and severity of postoperative delirium in the geriatric intertrochanteric fracture patients with internal fixation surgery: an exploratory analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *J Orthop Surg Res* 2023;18:441. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03930-2>.
- [142] Kluger MT, Skarin M, Collier J, Rice DA, McNair PJ, Seow MY, et al. Steroids to reduce the impact on delirium (STRIDE): a double-blind, randomised, placebo-controlled feasibility trial of pre-operative dexamethasone in people with hip fracture. *Anaesthesia* 2021;76:1031–41. <https://doi.org/10.1111/anae.15465>.

- [143] Li C, Zhang Z, Xu L, Lin X, Sun X, Li J, et al. Effects of intravenous glucocorticoids on postoperative delirium in adult patients undergoing major surgery: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Anesthesiol* 2023;23:399. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02359-8>.
- [144] NorthShore University HealthSystem. Dexamethasone and Postoperative Delirium. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021.
- [145] Neff SPW, Stapelberg F, Warmington A. Excruciating Perineal Pain after Intravenous Dexamethasone. *Anaesthesia and Intensive Care* 2002. <https://doi.org/10.1177/0310057X0203000319>.
- [146] Perron G, Dolbec P, Germain J, Bécharde P. Perineal pruritus after iv dexamethasone administration. *Can J Anaesth* 2003;50:749–50. <https://doi.org/10.1007/BF03018722>.
- [147] Crandell JT. Perineal pruritus after the administration of iv dexamethasone. *Can J Anesth* 2004;51:398–398. <https://doi.org/10.1007/BF03018247>.
- [148] Singh M. Intravenous Dexamethasone Causes Perineal Pain and Pruritus. *J Anesth Clin Res* 2012;s1. <https://doi.org/10.4172/2155-6148.S1-001>.
- [149] Zhang Y, Liang H, Huang L, Zheng J, Chen Y, Li B, et al. The effect of dilution with glucose and prolonged injection time on dexamethasone-induced perineal irritation - A randomized controlled trial. *Open Med (Wars)* 2022;17:1509–14. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0556>.
- [150] Rewari V, Garg R, Trikha A, Chandralekha null. Fentanyl pretreatment for alleviation of perineal symptoms following preoperative administration of intravenous dexamethasone sodium phosphate--a prospective, randomized, double blind, placebo controlled study. *Middle East J Anaesthesiol* 2010;20:803–8.
- [151] Gu CY, Wu YM, Zhou MT, Li F, Tang QF. The effect of dilution and prolonged injection time on dexamethasone-induced perineal pruritus. *Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012;67:1015–7. <https://doi.org/10.1691/ph.2012.2651>.
- [152] Wang J, Li J, Cao H, Zhou X, Tang Q. Intravenous lidocaine suppresses dexamethasone-induced perineal pruritus during anesthesia induction: a randomized controlled, double blind study. *Pak J Pharm Sci* 2015;28:569–72.
- [153] Zheng J, Zhang Y, Gu Y, Yang F, Ma H. The effect of dezocine pretreatment on dexamethasone-induced perineal irritation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018;56:90–1. <https://doi.org/10.5414/CP202943>.
- [154] Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H, Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983;309:21–4. <https://doi.org/10.1056/NEJM198307073090105>.
- [155] Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2015;386:1243–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00273-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00273-1).
- [156] Moser NJ, Phillips BA, Guthrie G, Barnett G. Effects of Dexamethasone on Sleep. *Pharmacology & Toxicology* 1996;79:100–2. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1996.tb00249.x>.
- [157] Kato T, Okawa G, Tanaka KF, Mitsukura Y. Dexamethasone induces sleep disturbance in a dose-dependent manner in mice. *PLoS One* 2023;18:e0296028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296028>.
- [158] Demisch L, Demisch K, Nickelsen T. Influence of dexamethasone on nocturnal melatonin production in healthy adult subjects. *J Pineal Res* 1988;5:317–22. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1988.tb00657.x>.
- [159] Clark MS, Russo AF. Tissue-specific glucocorticoid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA levels. *Molecular Brain Research* 1997;48:346–54. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(97\)00106-X](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(97)00106-X).
- [160] Meewisse AJG, Huizen EC van, Choi KF, Goede ENK, Turgman O, Schenk J, et al. Effects of morning versus afternoon surgery on peri-operative disturbance of sleep-wake timing: An observational study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2025;69:e14543. <https://doi.org/10.1111/aas.14543>.

- [161] van Zuylen ML, Meewisse AJG, Ten Hoop W, Eshuis WJ, Hollmann MW, Preckel B, et al. Effects of surgery and general anaesthesia on sleep–wake timing: CLOCKS observational study. *Anaesthesia* 2022;77:73–81. <https://doi.org/10.1111/anae.15564>.
- [162] Gao M, Li Y, Yu J, Li W, Qin S, Zhang Y, et al. The Effects of Intravenous Dexamethasone on Rebound Pain After Nerve Block in Patients with Ankle Fracture: A Randomized Controlled Trial. *JPR* 2023;16:1127–36. <https://doi.org/10.2147/JPR.S399660>.