



# La dexaméthasone dans tous ses états

---

Solène FORVEILLE - Guillaume URIEN  
Anesthésie Saint-Nazaire



# Sommaire

- 1) Physiopathologie de la dexaméthasone
- 2) Opothérapie substitutive
- 3) ALR
- 4) Risques chez le patient diabétique
- 5) Sepsis : risques et intérêt
- 6) Un bénéfice dans les complications post opératoires ?

# Physiopathologie et pharmacologie

---

# Peri-operative steroid supplementation

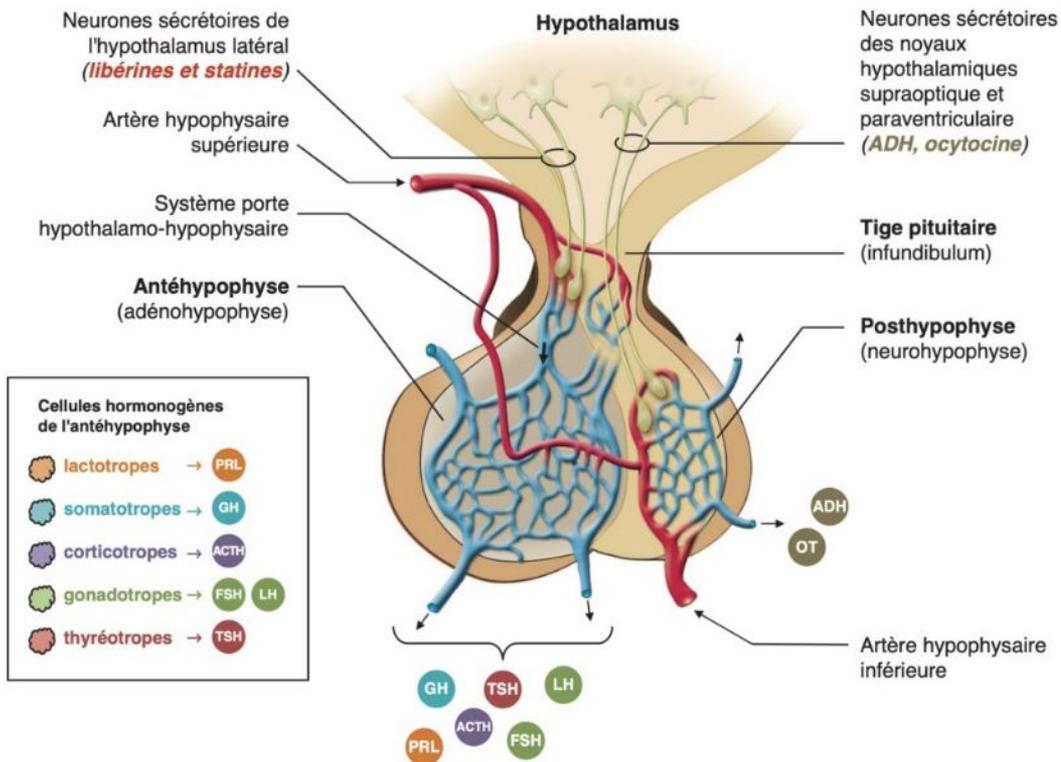
G. Nicholson,<sup>1</sup> J. M. Burrin<sup>2</sup> and G. M. Hall<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Anaesthesia, St George's Hospital Medical School, Cranmer Terrace, London SW17 0RE, UK

<sup>2</sup> Department of Clinical Biochemistry, St Bartholomew's and the Royal London School of Medicine and Dentistry, Turner St., London E1 2AD, UK

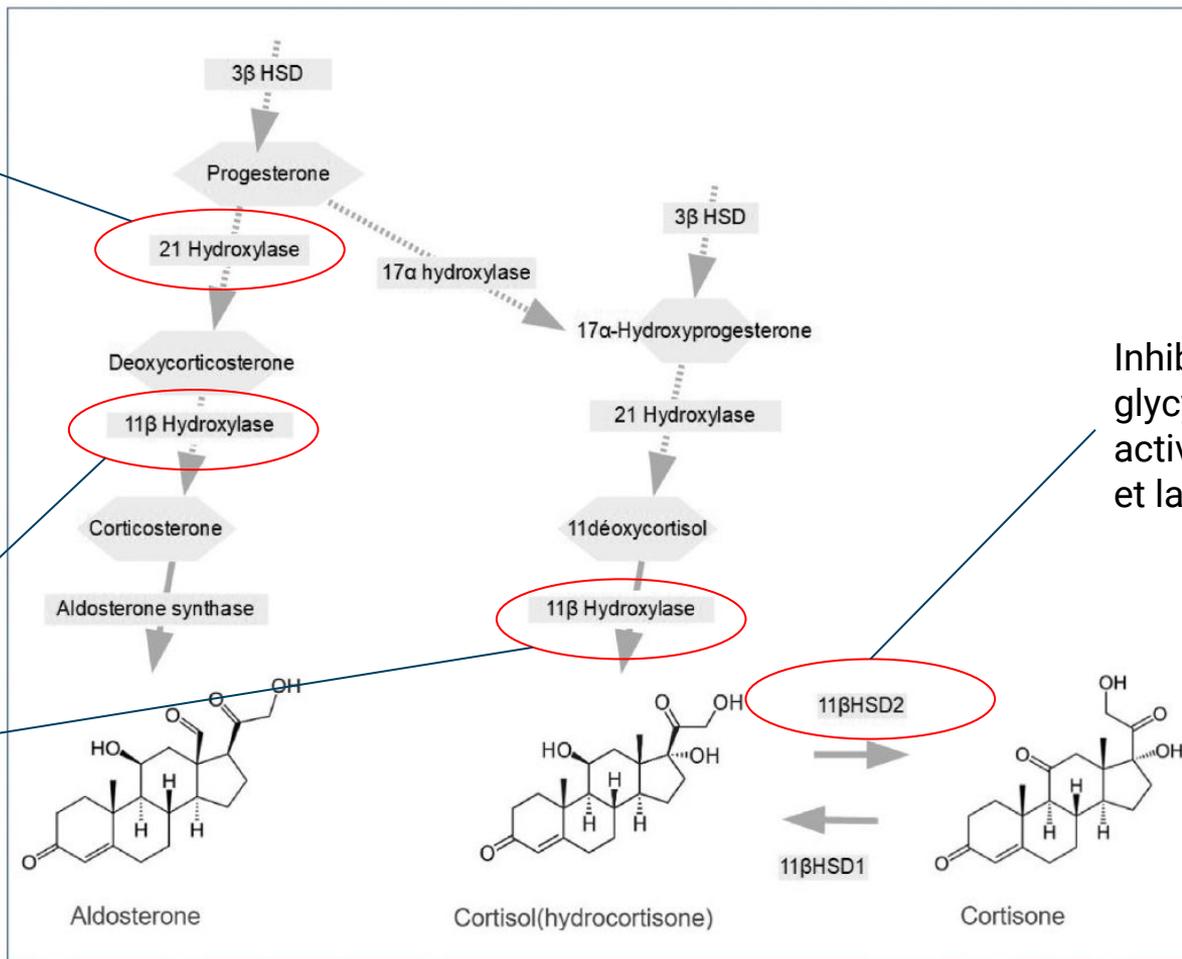


(Source : CEEDMM, 2021.)



Mutation responsable de l'HCS

Inhibé par l'étomidate



Inhibé par la glycyrrhizine et sans activité sur la DXM et la bétaméthasone

Figure 2. Comparatif structurel et synthèse.

	IS I	IS II
Physiologie	Perte des gluco et minéralocorticoïdes	Perte de la fonction glucocorticoïde uniquement avec atrophie
Etiologies	Auto-immune ++ Tuberculose Infiltration Hyperplasie congénitale chez l'enfant	Surtout corticothérapie prolongée
Clinique	AEG Mélanodermie Hypotension artérielle	Pâleur cutanéomuqueuse Hypotension artérielle moins prononcée
Biologie	Hyponatrémie <b>Hyperkaliémie</b> HyperPNN	Hyponatrémie Normokaliémie

# Tableau d'équivalence

---

Stéroïde	Activité minéralocorticoïde	Activité glucocorticoïde	Dose équivalente à 20 mg d'hydrocortisone	Durée d'action
Hydrocortisone	1	1	20 mg	4-7h selon voie
Prednisone / prednisolone	0,8	3,5	5 mg	12-36 h
Méthylprednisolone	0,5	5	4 mg	
Dexaméthasone	0	30	0,75 mg	36-72h
Fludrocortisone	250	10	2 mg	< 24h

# Gestion périopératoire

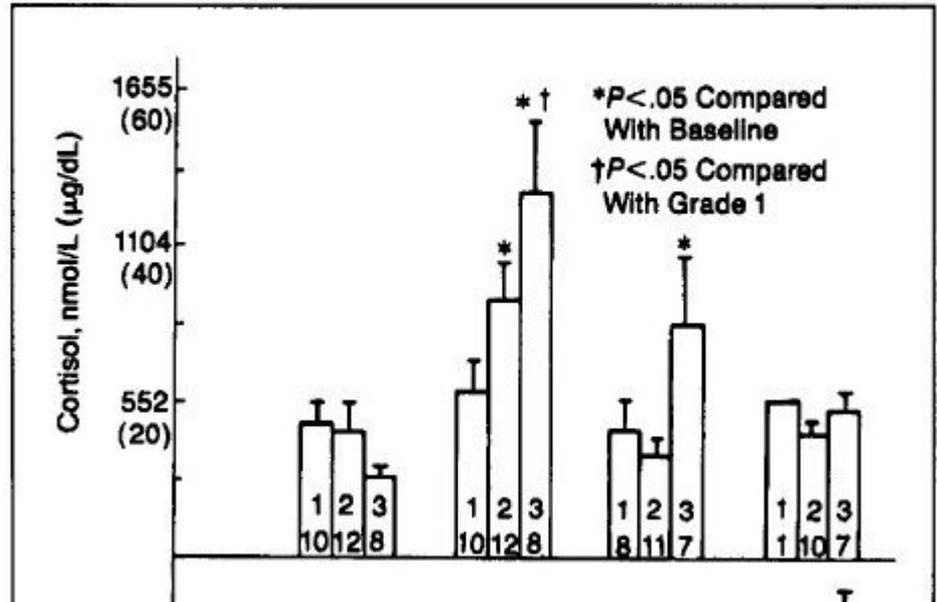
---

# Rationnel physiopathologique - réponse au stress chirurgical

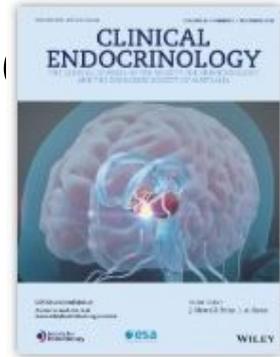
## Hormonal Responses to Graded Surgical Stress

Bart Chernow, MD; H. Richard Alexander, MD; Robert C. Smallridge, MD;  
W. Raleigh Thompson, MD; David Cook, MD; David Beardsley, MD;  
Mitchell P. Fink, MD; C. Raymond Lake, MD, PhD; J. Raymond Fletcher, MD, PhD

- 1987, archives of Internal medicine
- 31 patients
- Critères d'exclusion = ttt avec impact hormonal ou pathologie intercurrente
- 3 groupes : chirurgie mineure (e.g hernie inguinale), intermédiaire (cholécystectomie), majeure (e.g colectomie subtotale)
- Données à H+1, H+24 et POD5

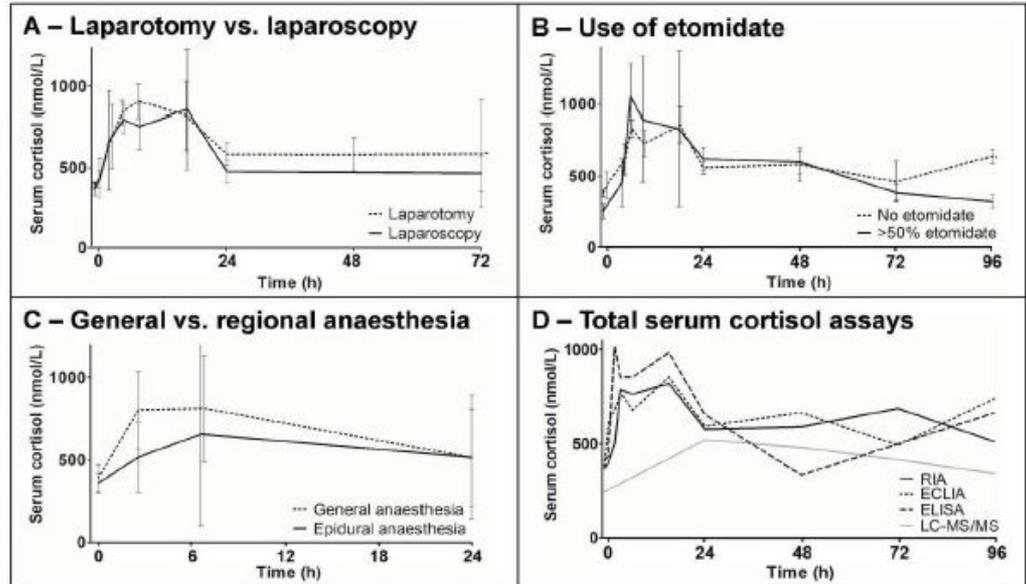


# Réponse au stress chirurgical en anesthésie nos jours



## The cortisol stress response induced by surgery: a systematic review and meta-analysis

- 71 études après 1990, dont 34 prospectives et interventionnelles
- Le grade et le type de chirurgie affectent la sécrétion en cortisol
- Pas d'influence de l'étomidate sur la sécrétion de cortisol



# Patient sous glucocorticoïdes au long cours - Faut-il considérer un risque?

---

## **FATAL ADRENAL CORTICAL INSUFFICIENCY PRECIPITATED BY SURGERY DURING PROLONGED CONTINUOUS CORTISONE TREATMENT \***

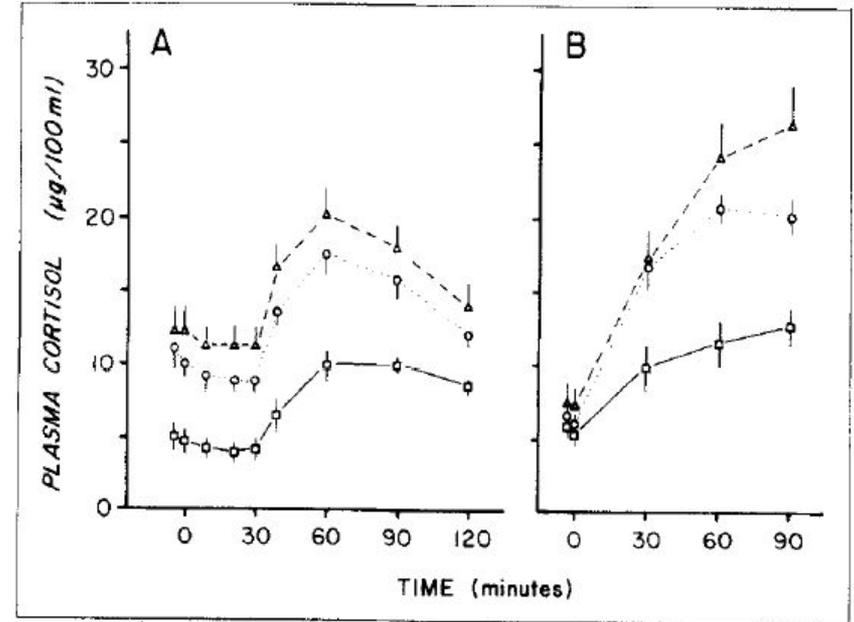
By LEON LEWIS, M.D., F.A.C.P., *Berkeley, California*, ROBERT F. ROBINSON,  
M.D., *Walnut Creek, California*, JAMES YEE, M.D., *Oakland, California*,  
LUCY A. HACKER, M.D., and GEORGE EISEN, M.D.,  
*Vallejo, California*

- 1er cas décrit
- Patiente de 20 ans, atteinte de polyarthrite rhumatoïde.
- Corticothérapie débutée en novembre 1951. Chirurgie fonctionnelle en mars 1952 avec décès en postop malgré tentative de réanimation. Autopsie retrouvant des surrénales atrophiées
- Pas de dosage de cortisol, pas de tentative d'utilisation en sauvetage

# Patient sous glucocorticoïdes - Faut-il considérer un risque?

## Pituitary Adrenal Recovery Following Short-Term Suppression with Corticosteroids

- 1979
- 10 patients sains, âgés de 24 à 32 ans
- J1 et J2 = tests en dehors de tout traitement glucocorticoïde
- J3-J7 = 50 mg de prednisone en 2 prises
- J9 : test à l'insuline et au synacthène
- Diminution du cortisol plasmatique à 8 heures dès J4 et jusqu'à J9
- Diminution de la réponse à l'insuline et au Synacthène à J9 /r hors traitement



**Figure 2.** Plasma cortisol response (mean  $\pm$  SEM) to insulin-induced hypoglycemia (A) and synthetic ACTH (B) in 10 subjects prior to ( $\Delta$ ) and two ( $\square$ ) and five days ( $\circ$ ) after conclusion of prednisone course.

# A Rational Approach to Dosage and Preparation of Parenteral Glucocorticoid Substitution Therapy During Surgical Procedures

A Short Review

- Kehlet et al. 1975
- Chirurgie majeure : sécrétion totale en corticoïdes pendant les 24 premières heures de 75-150 mg selon les études, avec une normalisation progressive en 36 à 72 heures selon l'existence de complications
- Chirurgie mineure : sécrétion totale de 50 mg

# Quelle dose peut induire une fonction surrénalienne insuffisante?

---

Perioperative Steroid Management

*Approaches Based on Current Evidence*

Melanie M. Liu, M.D., Andrea B. Reidy, M.D., Siavosh Saatee, M.D., Charles D. Collard, M.D.

Anaesthesia, 2020

**Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency**

Lancet, 2015

**Diagnosis and management of adrenal insufficiency**

*Irina Bancos, Stefanie Hahner, Jeremy Tomlinson, Wiebke Artl*

Peu de consensus ...

Anaesthesia 2020, Lancet 2015 > 5 mg d'équivalent prednisone = 15-20 mg d'hydrocortisone pendant > 3-4 semaines

ASA 2017 : > 20 mg d'équivalent prednisone

Le praticien en anesthésie-réanimation 2023 : > 60 mg d'HSHC = pas de supplémentation (soit 20 mg d'équivalent prednisone)

# Quand estimer une récupération de l'axe HHS?

---

- Livanou et al : réponse normalisée au test à l'insuline 12 mois après arrêt d'une corticothérapie prolongée
- Graber et al. : récupération de niveaux normaux d'ACTH entre 2 et 5 mois et de la réponse à la stimulation par métrirapone ou ACTH après 9 mois

# Utilisation de la DXM en place de l'HSHC

---

- Alternative possible d'après Woodcock et al. en 2020
- Semble pertinent pour éviter les effets secondaires minéralocorticoïdes (hypokaliémie, rétention hydro-sodée)

Équivalent **hydrocortisone** > 20 mg >  
3-4 semaines ou diagnostic avéré par  
test à l'ACTH ?

Non

< 3 semaines ou < 5  
mg / jour ou < 10 mg  
tous / 2 jours qq soit  
la durée

**= pas de risque**

Oui

Prednisone > 20 mg  
ou HSHC > 60 mg  
=  
Dose de stress DXM 8  
mg, qui couvre  
minimum 24h

Situation intermédiaire = test à  
l'ACTH sans retarder la PEC

Chirurgie à risque faible = pas de  
modification posologique ou de  
dose de stress sauf signe clinique

Chirurgie mineure ou modérée :  
Reprise du ttt habituel ou HSHC 25 mg/8h  
pdt 1-2 jours si pas de PO possible

Chirurgie majeure ou polytraumatisme :

- Poursuivre par 200 mg/24 h d'HSHC
- Diminution dose chaque jour jusqu'à  
retourner à la dose basale

# Quelles perspectives pour l'avenir?

**The use of a perioperative supra-physiological dose of glucocorticoid is not supported by evidence – a systematic review**

2018, Danish Medical Journal

- Critère d'exclusion : CJP  $\neq$  clinical adrenal insufficiency
- 21 études incluses, de 1990 à 2016, 3 RCT (1 sur des chirurgies diverses, 1 sur des gingivectomies, 1 en chirurgie majeure digestive) et 5 prospectives
- 1 seul cas dans une étude rétrospective
- Bonne cohérence externe - 4 revues systématiques depuis 2001 relevant la probable non-indication de doses supra-physiologiques

# Patient insuffisant surrénalien primaire

---

**Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline**

JCEM, 2016, Bornstein et al.

**Du bon usage des corticoïdes au bloc opératoire**

Le praticien en anesthésie-réanimation, 2023

# Patient insuffisant surrénalien primaire

---

- Poursuite de la bithérapie habituelle et reprendre la fludrocortisone en postop dès que prise per os possible ++++
- Précautions médicamenteuses / contre-indications : déplétion hydro-sodée (laxatifs, diurétiques), inducteurs enzymatiques (augmentent la clairance du traitement substitutif), spironolactone (antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes), mifépristone (antagoniste des R progestérone et glucocorticoïdes)
- La DXM ne remplace pas l'HSHC par son **absence d'effet minéralocorticoïde ++++**

# Patient insuffisant surrénalien primaire

---

- Toujours prendre le traitement habituel
- Si absence d'HSHC disponible, alternative = prednisone
- **Chirurgie mineure à modérée** : 50 mg / 24 heures, pendant 1 à 2 jours, en sus du traitement habituel
- **Chirurgie majeure** : 100 mg IVD puis 200 mg /24 h IVSE ou 50 mg / 6h + prévention de l'hypoglycémie par BIONOLYTE 1000 mL. Si reprise du traitement habituel, viser posologie d'HSHC per os > 60 mg / jour en 3 prises. **Réduction progressive après 4-6 jours**
- **NPO de dépister un éventuel SIADH**

**Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline**

# Patient insuffisant surrénalien primaire - obstétrique

---

- Suivi pluridisciplinaire avec endocrinologue ++++
- Surrisque foetal en cas d'insuffisance du traitement : RCIU, MFIU, oligoamnios, MAP et césarienne
- Surrisques si surdosage : diabète gestationnel, HTA et prééclampsie
- **En début de W ou césarienne** : réhydratation sans potassium, poursuivre le traitement de fond, dose de stress de 100 mg IVL puis 100 mg/24h pendant 24-48 heures puis > 60 mg en 3 prises pdt 4-6 jours

## Du bon usage des corticoïdes au bloc opératoire

*Guidelines for using steroids in the operating room*

2023, Le praticien en anesthésie-réanimation

# Dexamethasone & sepsis

---

Utilisation chez le patient septique  
Infections post-opératoires & DXM

Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y

Méta analyse Cochrane, publiée en 2004 mise à jour en 2010 puis 2015

- 33 études, 4268 patients, utilisation des corticoïdes dans le sepsis
- Baisse de la mortalité toutes causes à J28 : RR 0,87 (0,76 - 1)
- Baisse de la mortalité hospitalière : RR 0,85 (0,73 - 0,98)
- Diminution du score SOFA à J7, des durées de séjours en réa et à l'hôpital

Tolérance :

- Pas d'augmentation des superinfections/complications infectieuses
- Augmentation des hyperglycémies (RR 1,26)

## Dexamethasone and Surgical-Site Infection

Tomás B Corcoran<sup>1</sup>, Paul S Myles<sup>1</sup>, Andrew B Forbes<sup>1</sup>, Allen C Cheng<sup>1</sup>, Leon A Bach<sup>1</sup>, Edmond O'Loughlin<sup>1</sup>, Kate Leslie<sup>1</sup>, Matthew T V Chan<sup>1</sup>, David Story<sup>1</sup>, Timothy G Short<sup>1</sup>, Catherine Martin<sup>1</sup>, Pauline Coutts<sup>1</sup>, Kwok M Ho<sup>1</sup>; PADDI Investigators; Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network; Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research Network

Etude de non-infériorité, 8880 patients, chirurgie programmée > 2h avec incision cutanée > 5cm. Randomisation stratifiée sur diabète et centre.

Intervention : 8mg de DXM vs placebo

CJP : infections post-op à J30 ; marge de non-infériorité : 2%

- 8,1% vs 9,1% d'infections postop ( $p < 0,001$ )
- pas de différence sur la sous population des diabétiques
- Diminution NVPO (risk ratio, 0.78; 95% CI, 0.75 to 0.82)
- Hyperglycémies chez les patients non-diabétiques : 0,6% vs 0,2%

# Donc ...

---

Pas de surrisque à utiliser des corticoïdes chez le patient septique... Même plutôt des bénéfiques !

Pas d'augmentation du risque d'infections post-opératoires.

# Dexamethasone & ALR

---

# Protection neurale

---

## **DEXAMETHASONE ATTENUATED BUPIVACAINE-INDUCED NEURON INJURY *IN VITRO* THROUGH A THREONINE–SERINE PROTEIN KINASE B-DEPENDENT MECHANISM**

R. MA,<sup>a1</sup> X. WANG,<sup>b1</sup> C. LU,<sup>b</sup> C. LI,<sup>c</sup> Y. CHENG,<sup>b</sup>  
G. DING,<sup>b</sup> L. LIU<sup>b\*</sup> AND Z. DING<sup>a\*</sup>

**Key words:** local anesthetics, dexamethasone, neurotoxicity, Akt, mitochondrial potential.

Etude expérimentale publiée en 2010 conduite par une équipe chinoise

Diminution de l'apoptose cellulaire induite par les anesthésiques locaux grâce à l'adjonction de dexaméthasone

Perte de l'effet protecteur si concentration locale de DXM doublée : équivalent à quelle dose ?

# Quelle dose en péridural ?

---

*Tandoc, M.N., et al., J Anesth, 2011* : 4mg vs 8mg = même durée d'action, même bloc moteur

*Rontes, 2012* : 1 mg de dexaméthasone + 5 ml de NaCl 0,9% + 10ml de lévobupivacaine 0,25 % = prolongation de la durée moyenne du bloc analgésique jusqu'à une moyenne de 2005 min soit près de 33 h.

*Albrecht, 2015, Anesthesia* : méta-analyse de 29 études, +233min avec AL courte durée, +488min avec AL longue durée. Aucune différence entre 4 et 8mg.

**=> Pas plus de 4mg, probablement 1 à 2mg suffisent**

# IV ou péridural ?

---

*Desmet, 2013* : étude prospective randomisée, double aveugle, contrôlée

- pas de différence significative
- 1405min (PN) vs 1275min (IV) vs 757min (ropivacaine seule)
- MAIS 10mg de dexta en péridural

# IV ou péridural ?

---

Review > Br J Anaesth. 2024 May;132(5):1122-1132. doi: 10.1016/j.bja.2023.12.021.

Epub 2024 Jan 27.

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

Paul J Zufferey <sup>1</sup>, Robin Chaux <sup>2</sup>, Pierre-Adrien Lachaud <sup>3</sup>, Xavier Capdevila <sup>4</sup>,  
Julien Lanoiselée <sup>3</sup>, Edouard Ollier <sup>5</sup>

- 118 études, 9984 patients
- Efficacité similaire entre 4mg péridurale et 8mg IV
- Potentiel effet sur les NVPO en péridural (à étudier)

# IV ou péridoneural ?

---

[Br J Anaesth.](#) 2024 Jul; 133(1): 135–145.

PMCID: PMC11213995

Published online 2024 May 23. doi: [10.1016/j.bja.2024.03.042](https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.03.042)

PMID: [38782616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38782616/)

Intravenous *versus* perineural dexamethasone to prolong analgesia after interscalene brachial plexus block: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis

[Eric Albrecht](#),<sup>1,\*</sup> [Yves Renard](#),<sup>1</sup> and [Neel Desai](#)<sup>2,3</sup>

- 11 études, 1145 patients
- Péridoneural vs IV : prolongation de 122 (62-183) min, I<sup>2</sup>=73%, P<0.0001
- Conclusion : “Compte tenu de la pertinence clinique limitée de cette différence, de l'utilisation hors AMM de l'administration péridoneurale et du risque de cristallisation du médicament, **nous recommandons l'administration intraveineuse de dexaméthasone.**”

# IV ou périneural ?

---

→ Pas d'AMM pour le périneural

→ Quels effets sur le nerf ? Peu d'études sur le sujet.

→ Effets bénéfiques autres de la DXM IV : NVPO, douleurs, complications postop etc

→ Différence moindre entre les deux.

Actuellement, recommandation de faire la dexaméthasone IV par les sociétés savantes.

Donc, plutôt **INTRAVEINEUX**.

Des bénéfices sur les  
complications post-op et la  
mortalité ?

---

# PACMAN

---

Etude Nantaise, 34 centres, 1222 patients

Essai contrôlé randomisé, multicentrique, groupes parallèles, en double aveugle

=> DXM 0,2mg/kg per-op et à J1 vs placebo

CJP : complications postop et mortalité à J14

- Pas de différence significative
- Différence retrouvée dans la sous population excluant la chirurgie thoracique avec un OR à 0,7 (0,5 - 0,99)

# Diminution de la mortalité ?

Randomized Controlled Trial > Br J Surg. 2024 Jul 2;111(7):znae130. doi: 10.1093/bjs/znae130.

## Preoperative high dose of dexamethasone in emergency laparotomy: randomized clinical trial

Mirjana Cihoric<sup>1</sup>, Henrik Kehlet<sup>2</sup>, Morten L Lauritsen<sup>3</sup>, Jakob Højlund<sup>1</sup>, Katrine Kanstrup<sup>3</sup>, Sofia Kärnsund<sup>1</sup>, Nicolai B Foss<sup>1</sup>

120 patients devant avoir une laparotomie en urgence

Randomisation : 1 mg/kg de DXM vs placebo

Résultats : meilleure récupération (hémodynamique, respiratoire, moins de fatigue, mobilisation précoce), baisse de la mortalité à J90 (7% vs 23%, RR 0,33, p=0,023), moins de complications post-op (RR 0,62, p=0,032)

# Une piste d'avenir à confirmer

---

Beaucoup d'études dans la chirurgie cardiaque mais augmentation de la mortalité en lien avec une augmentation des complications cardiaques

Des études encourageantes en chirurgie non cardiaques mais nécessité de preuves supplémentaires ...

# Dexaméthasone et diabète

---

# Recommandations SFAR 2017

---

selon la dose de dexaméthasone utilisée. Assez logiquement, la dose de 8-10 mg est associée à un risque d'hyperglycémie accru par rapport à une dose plus faible et la différence glycémique était encore significative dans ce groupe au cours des 24 premières heures [40]. La dose de 8 mg de dexaméthasone est considérée comme plus antiémétisante que la dose de 4 mg [41], mais expose à plus d'hyperglycémie. Nous recommandons d'utiliser 4 mg de **dex**améthasone en association à un autre antiémétique, comme le dropéridol ou un sétron.

# Effect of dexamethasone administration for postoperative nausea and vomiting prophylaxis on glucose levels in adults with diabetes undergoing elective surgery: a systematic review with meta-analysis

Dimmen, Andrew<sup>1,2</sup>; Timko, Sara<sup>1,2</sup>; Greenwood, Jennifer<sup>1,2</sup>; McShane, Franklin<sup>1,2</sup>; Ulinski, Jessica<sup>3</sup>

- 4 RCT, 6 études de cohorte, 1 cas-contrôle ; 2567 patients au total
- DT1 / DT2
- Doses de DXM entre 4 et 10 mg
- Augmentation glycémie maximale dans les 24 heures postopératoires
  - 4 mg : 0,4 g/L, IC (0,02-0,8 g/L)
  - 8 mg : 0,4 g/L, IC (0,15-0,63 g/L)
  - Pas de dose-réponse retrouvée dans cette étude donc visiblement pas d'intérêt de limiter la dose à 4 mg

Mais alors, on en  
fait à tous le  
monde ?

OUI

# Conclusion

---

Applications de la dexaméthasone :

- Oui pour le patient sous corticoïdes au long cours
- Oui en ALR : plutôt en IV
- Piste de réflexion pour l'amélioration du pronostic post-opératoire

Précautions d'emploi :

- Aucun risque dans le sepsis
- A priori pas de diminution de dose chez le diabétique, surveillance glycémique post-opératoire ?