NOUVEAUTÉS CONCERNANT LES ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS ET NON STÉROÏDIENS

Gilles Orliaguet, Olivier Gall, Fatema Benabess-Lambert
Département d'anesthésie-réanimation et Samu de Paris, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex, France. E-mail : gilles.orliaguet@nck.aphp.fr

INTRODUCTION

L'amélioration du confort postopératoire de l'opéré est un objectif prioritaire pour tous les anesthésistes-réanimateurs. Parmi les éléments participant au confort de l'opéré, on retient en particulier la lutte contre la douleur postopératoire (DPO) et contre les nausées et vomissements postopératoires (NVPO). Ces aspects s'intègrent de plus en plus dans le cadre plus vaste de la réhabilitation postopératoire. Parallèlement, le constat répété des insuffisances de l'analgésie postopératoire a conduit à une réflexion plus globale sur l'organisation de la prise en charge de la douleur dans les structures de soins. Ces constats militent en faveur de l'utilisation de protocole de prise en charge de la DPO, mais aussi des NVPO, dans lesquels des agents comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes occupent aujourd'hui une place importante. Ces médicaments présentent une efficacité certaine, mais ils peuvent entraîner des effets secondaires qui justifient de réfléchir à leur prescription dans le cadre d'une analyse de la balance bénéfice-risque. Cet exposé va se focaliser sur l'utilisation des AINS et des corticoïdes dans le cadre de la douleur aiguë et des nausées-vomissements postopératoires.

1. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

Les AINS regroupent un ensemble de molécules présentant des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques, mais qui peuvent également engendrer des effets secondaires parfois graves. Leur efficacité, comme leurs principaux effets secondaires sont liés à leur mécanisme d'action principal qui est une inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), enzyme responsable de la biosynthèse des prostaglandines et du thromboxane [1]. Les AINS classiques, c'est-à-dire non sélectifs, inhibent les deux isoformes de la COX (COX-1 et COX-2), contrairement aux AINS sélectifs de la COX-2 (coxib).

1.1. EFFICACITÉ ANTALGIQUE DES AINS

Les AINS sont particulièrement indiqués pour traiter les DPO après des chirurgies ayant une composante inflammatoire prédominante (chirurgie dentaire, stomatologique, maxillo-faciale, ORL et orthopédique par exemple). L'efficacité des AINS sur la DPO est établie par de nombreuses études, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [2, 3]. En cas de douleur faible ou modérée, les AINS sont plus efficaces que le paracétamol seul [4] et aussi efficaces que les antalgiques de palier II [5]. L'association AINS + paracétamol est plus efficace que chaque agent administré isolément, tant sur l'intensité de la douleur que sur la consommation d'antalgiques supplémentaires [6]. Selon une modélisation pharmacodynamique, les bénéfices sont plus marqués pour les faibles doses d'AINS et en fin de dose, 6 à 8 heures après la prise [7]. L'effet d'épargne morphinique et l'effet antalgique des AINS ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses dans le cadre des douleurs intenses. L'association d'AINS à la morphine, en comparaison aux autres analgésiques non opiacés, procure un effet d'épargne morphinique parmi les plus importants (proche de 50 %), réduit les effets secondaires des morphiniques (notamment les NVPO et la sédation), contrairement à la kétamine et au paracétamol qui n'ont pas d'effet significatif ou à la gabapentine, qui augmente le risque de sédation et s'associe à une diminution des scores de douleur [8, 9]. La diminution des NVPO est plus marquée dans le cadre de l'amygdalectomie alors que la diminution des scores de douleur est plus marquée en chirurgie générale et orthopédique, en co-administration avec le paracétamol [9].

L'efficacité des AINS a été transcrite dans plusieurs recommandations de bonne pratique, et notamment dans les RFE « prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant (RFE 2008) », qui précisent que les AINS sont recommandés pour l'analgésie postopératoire comme alternative ou en association à la morphine [3].

1.2. TOLÉRANCE DES AINS NON SÉLECTIFS

Une des principales préoccupations avec les AINS reste leurs effets secondaires, en particulier les effets sur l'hémostase et le saignement, l'infection, le tractus digestif et le rein.

1.2.1. AINS ET SAIGNEMENT PÉRI-OPÉRATOIRE

Le risque hémorragique au site opératoire semble être la complication la plus fréquente lors de l'utilisation péri-opératoire des AINS. Une des explications tient à l'action des AINS sur COX-1 des plaquettes (qui ne contiennent que cette isoforme), inhibant ainsi la synthèse du thromboxane A2, puissant agent pro agrégeant et vasoconstricteur. Les AINS, inhibant l'agrégation plaquettaire, favorisent donc le saignement. Ce sujet est une préoccupation pour les prescripteurs, comme en atteste une recherche Medline sur Pubmed qui retrouve plus de 300 références sur ce thème. L'effet des AINS non sélectifs sur le saignement péri-opératoire et le risque de reprise chirurgicale après amygdalectomie reste controversé, certaines études et/ou méta-analyses confirmant ce risque [10-12], d'autres pas [13-16], d'autres encore observant que ce risque n'est réel qu'avec l'aspirine [17].

Plusieurs autres types de chirurgies ont été identifiés comme pouvant être associées à une augmentation du risque hémorragique ; il s'agit de la chirurgie plastique, l'urologie et la gynécologie [18]. L'augmentation du risque hémorragique

péri-opératoire avec les AINS a été également confirmée par une méta-analyse chez des patients opérés en chirurgie majeure [19] et par une étude randomisée en double aveugle sur plus de 900 patients opérés de chirurgie orthopédique majeure [20]. Dans la méta-analyse de Maud et al. 2,4 % des patients ayant reçu un AINS ont présenté un saignement au site opératoire versus 0,4 % dans le groupe contrôle [21]. Pour les autres chirurgies, la prescription d'AINS ne semble pas exposer à un risque accru de complications hémorragiques, si des posologies raisonnables sont utilisées pour des durées de prescription ne dépassant pas 3 à 5 jours. Les RFE « prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant (RFE 2008) » recommandent de prendre en compte la majoration du risque hémorragique lors de la prescription d'AINS non sélectifs [3].

1.2.2. AINS ET RISQUE INFECTIEUX

L'essentiel de la littérature concerne le risque d'infection cutanée (surtout à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A) chez l'enfant dans un contexte de varicelle. De 1981 à 1995, 13 publications ont rapporté 39 enfants ayant reçu des AINS et ayant développé une fasciite nécrosante d'évolution rapide associée à une mortalité élevée [22]. En 1995, la survenue de 14 fasciites nécrosantes compliquant une varicelle chez l'enfant, dont plus d'un tiers après ibuprofène, a conduit la FDA à une mise en garde sur l'utilisation des AINS chez l'enfant varicelleux et à promouvoir des études épidémiologiques. Les résultats des 3 études réalisées, qui présentent toutes des biais méthodologiques, ne sont pas concordants. Deux études retrouvaient une augmentation du risque de complications infectieuses des tissus mous associée à l'ibuprofène, alors que l'étude avec le plus gros effectif ne confirmait pas cette majoration du risque [22]. En France, il a fallu attendre 2004 pour voir l'Afsapps déclencher une enquête de pharmacovigilance, pour les AINS indiqués chez l'enfant, après la notification de 3 chocs septiques chez des enfants traités par AINS pour fièvre et/ou douleur (1 décès, 1 insuffisance rénale séquellaire et 1 guérison). L'objectif était d'évaluer le risque de complications infectieuses graves associées aux AINS. Cette enquête a retrouvé des cas, parfois graves, de complications cutanées d'origine infectieuse (ex : cellulite, fasciite nécrosante, pyodermite gangréneuse) chez des enfants atteints de varicelle et traités par AINS. La gravité de ces cas, certes exceptionnels, a conduit l'Afssaps à :

- Renforcer l'information contenue dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des spécialités concernées et dans la « notice patient ».
- Recommander de ne pas prescrire d'AINS en cas de varicelle (http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/L-utilisation-d-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-dans-le-traitement-de-la-fievre-et-ou-de-la-douleur-n-est-pas-recommandee-chez-l-enfant-atteint-de-varicelle).

Parmi les autres complications infectieuses associées aux AINS, on retrouve un risque d'augmentation de la fréquence des pleurésies purulentes de l'enfant. Une étude sur 540 enfants atteints de pneumopathie bactérienne a montré que la prescription d'AINS avant l'hospitalisation multipliait le risque de pleurésie par 8 [23]. Les auteurs concluaient en recommandant d'éviter les AINS en cas de fièvre prolongée et de douleur thoracique. Il est à noter que ce risque concernait des enfants atteints de pneumopathie à *S. pneumoniae* (sérotype 1), ayant reçu de l'ibuprofène et certains antibiotiques dans un contexte de varicelle.

1.2.4. AINS ET COMPLICATIONS DIGESTIVES

Le risque gastro-intestinal (hémorragies et perforations) est bien établi chez l'adulte. Ce risque est :

- Dose-dépendant, doublant lorsque l'on passe des doses faibles ou modérées aux doses élevées [24].
- Variable suivant l'AINS (ibuprofène < diclofénac < l'indométacine < naproxène < piroxicam < kétoprofène) [24].
- Présent avec l'aspirine.
- 2 fois plus important pendant la première semaine de traitement que par la suite.
- Augmenté en cas d'association d'AINS (y compris l'aspirine), l'Odd-ratio passant de 4,9 avec un AINS, à 10,7 avec 2 et à 60 avec 3.
- Accru en cas d'antécédent d'hémorragie ou de perforation digestive.

Une étude sur plus de 11 000 patients, retrouve des effets comparables entre diclofénac, kétoprofène, et kétoralac, avec une incidence de complications hémorragiques gastro-intestinales de 0,04 % [18]. Il est intéressant de noter que les coxib ne font pas mieux que l'association AINS classiques-inhibiteurs de la pompe à protons pour les effets secondaires gastro-intestinaux [25].

Chez l'enfant, ce risque est moins bien démontré, mais pourrait se manifester à faible posologie, y compris en cure courte. Des facteurs de risque associés sont retrouvés dans plus de 50 % des cas (prise d'aspirine, traitements prolongés, posologies trop élevées hors AMM).

1.2.5. AINS ET RISQUE RÉNAL.

Les AINS classiques peuvent générer des accidents rénaux en cas de prescription prolongée (> 8 jours). En revanche, en cas de prescription courte postopératoire, seuls quelques rares cas de toxicité rénale ont été décrits [24]. Les prostaglandines jouant un rôle important dans le maintien de la perfusion rénale, notamment lorsque la volémie est diminuée, il n'est pas surprenant que les situations d'hypoperfusion rénale fassent courir un risque accru d'insuffisance rénale aiguë (IRA), même en cas de prescription de courte durée.

En pédiatrie, une petite série a rapporté 7 cas d'IRA survenue après une courte cure d'AINS (1 à 3 j) chez des patients sans pathologie rénale préexistante mais dans un contexte de déshydratation [26]. La créatinine s'est normalisée chez tous les patients 3 à 9 jours après réhydratation et arrêt de l'AINS, mais dans 1 cas a nécessité une dialyse en urgence pour hyperkaliémie.

Une méta-analyse de 6 essais randomisés a objectivé une diminution modérée (clairance de la créatinine -16 $ml.min^{-1}$) et transitoire (à J1 postopératoire) de la fonction rénale après chirurgie chez des patients recevant un AINS avec une fonction rénale préopératoire normale [27]. Le risque d'IRA semble augmenté lorsque les patients reçoivent des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase après une chirurgie. Dans la méta-analyse d'Elia et al. les coxibs augmentent le risque d'IRA des patients de chirurgie cardiaque de 0 % à 1,4 %, avec la survenue d'une IRA tous les 73 patients traités [19].

Au total, les données disponibles suggèrent que les AINS ont un potentiel de néphrotoxicité en péri-opératoire. L'impact d'une prescription courte (3 jours) est néanmoins très limité, en particulier en dehors des patients de chirurgie cardiaque. Les RFE « prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte

et l'enfant (RFE 2008) » précisent qu'il ne faut pas utiliser les AINS (ni les coxibs) dans les situations d'hypoperfusion rénale [3].

1.2.6. AINS ET CICATRISATION ET OSSIFICATION

Il existe quelques données expérimentales suggérant un impact des AINS non sélectifs dans des modèles de cicatrisation et d'ossification chez l'animal. Dans ces modèles, les coxibs ont moins d'effets délétères que les AINS non sélectifs [24]. En clinique humaine, peu de données sont disponibles.

Deux travaux récents en chirurgie colorectale suggèrent que les AINS, en particulier non sélectifs, seraient un facteur de risque de lâchage des sutures anastomotiques [28, 29].

Les AINS réduisent la formation des cals osseux visibles radiologiquement [30], avec une diminution significative de l'intensité de l'ossification péri-articulaire [19], sans conséquence clinique [20]. Leur utilisation est discutée par certains dans des chirurgies où la qualité de la consolidation osseuse est prépondérante, comme la chirurgie rachidienne ou traumatique [31, 32]. A contrario, une méta-analyse récente conclut à l'absence d'augmentation du risque de non ossification avec les AINS lorsque seules les études de bonne qualité méthodologique sont retenues [33]. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour conclure sur les effets des AINS sur l'ossification.

1.3. AINS SÉLECTIFS DE LA COX-2

La mise sur le marché de nouveaux AINS, sélectifs de la COX-2 inductible (coxib), avait ouvert des perspectives intéressantes pour le traitement de la DPO [34]. Ils possèdent en effet une efficacité antalgique similaire aux AINS classiques, mais avec l'avantage théorique d'une moindre toxicité, notamment gastrique [35]. Ils inhibent spécifiquement la COX-2 (absente des plaquettes) et n'auraient donc théoriquement pas d'influence sur l'agrégation plaquettaire [36]. Dans une étude randomisée et contrôlée, le celecoxib s'est révélé aussi efficace que le kétoprofène pour le traitement de la DPO après amygdalectomie, mais avec significativement moins de reprises chirurgicales [37]. Cette réduction du risque hémorragique avec les coxibs comparativement aux AINS non sélectifs a été confirmée dans d'autres situations chirurgicales [2, 38]. En revanche, les coxibs pourraient avoir un effet délétère dans les chirurgies comportant un risque thrombotique important ou chez des patients atteints de pathologies artérielles [39]. Cependant, le risque thrombotique existe également avec les AINS classiques, car le risque lié à l'inhibition de COX-2 est dose dépendant et les AINS non sélectifs inhibent autant la COX-2 que les coxib. Néanmoins, tous les AINS ne sont pas équivalents. Certaines études ont par exemple retrouvé un risque cardiovasculaire plus faible avec le naproxène [40], plus élevé avec le diclofenac, et non modifié avec le piroxicam et l'ibuprofen [41, 42].

Un des premiers travaux en contexte chirurgical a été réalisé après pontage aorto-coronarien [43]. Dans cette étude randomisée en double aveugle, les patients qui recevaient un coxib (parecoxib IV et/ou valdecoxib oral) avaient un risque de complications cardiovasculaires augmenté d'un facteur 4 [43]. Dès 2005, une méta-analyse confirmait ces résultats, concluant à l'augmentation du risque cardiovasculaire après coxib en chirurgie majeure et remettant en cause leur utilisation péri-opératoire [44]. La FDA contre-indique d'ailleurs les AINS classiques et les coxib après chirurgie cardiaque. La situation est différente en

chirurgie non cardiaque, où plusieurs travaux n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque cardiovasculaire postopératoire avec les coxib [45, 46].

La fréquence de ces complications est très faible dans la population pédiatrique générale et l'intérêt de ces molécules qui ont un effet d'épargne morphinique identique aux AINS non sélectifs [21] mériterait d'être réévalue (ex : après amygdalectomie)

1.4. STRATÉGIE DE PRESCRIPTION

En cas de prescription de coxibs, les RFE « prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant (RFE 2008) » recommandent de prendre en compte les facteurs de risque athérothrombotique, en respectant les contre-indications et précautions d'emploi définies pas l'Afssaps [3].

Sur la base des études récentes, réalisées en dehors de la chirurgie, un auteur suggère de tenir compte du risque gastro-intestinal et cardiovasculaire du patient pour choisir entre AINS classique et coxib, en sachant que le profil de risque est affecté par de nombreux facteurs, comme l'agent, le dosage, et l'administration concomitante d'aspirine notamment [47]. Ainsi, la première réflexion du prescripteur devrait être de préciser le risque individuel du patient. De façon schématique, on pourrait proposer :

- Pour les patients à risque gastro-intestinal élevé, mais à risque cardiovasculaire faible, un coxib avec un IPP.
- Pour les autres patients, l'utilisation d'un AINS non sélectif avec un IPP.

Une réflexion similaire pourrait être proposée pour la période péri-opératoire. Les coxibs pourraient être proposés dans les chirurgies à risque hémorragique important mais chez des patients présentant un risque thrombotique faible [2]. L'indication d'un AINS classique resterait plus adaptée aux patients à risque cardiovasculaire élevé [48], pour lesquels les corticoïdes pourraient également représenter une alternative.

Enfin, peu de travaux sont disponibles en pédiatrie et il est difficile de tirer des conclusions définitives, même si le risque cardiovasculaire est particulièrement faible chez la majorité des enfants pré-pubères [49, 50].

1.5. NOUVELLES VOIES D'ADMINISTRATION : LA VOIE INTRANASALE

Les premiers travaux sur l'administration intranasale (IN) d'AINS ont été publiés avec le ketorolac au début des années 90 [51]. Depuis, plusieurs études réalisées en postopératoire ont confirmé l'efficacité du ketorolac par voie IN (Sprix®) [52, 53, 54]. Le Sprix® permet une épargne morphinique de l'ordre de 25 à 35 % par rapport au placebo [55, 56]. Les effets secondaires sont comparables au placebo, à l'exception de rhinalgies et d'irritations nasales plus fréquentes, mais transitoires et d'intensité généralement modeste (ketorolac 24 % vs placebo 2 %) [55, 56]. Une étude chez l'adolescent en chirurgie, a montré que la voie nasale permettait une élévation rapide de la concentration plasmatique, aboutissant à ces concentrations analgésiques [57]. Cette voie semble donc intéressante et pourrait constituer une alternative intéressante, lorsque la voie IV n'est pas (ou plus) utilisable (ex : ambulatoire)

2. LES ANTI-INFLAMMATOIRES STÉROÏDIENS

2.1. INTÉRÊT DES CORTICOÏDES

Les corticoïdes sont devenus des agents incontournables pour la période péri-opératoire en raison de leurs propriétés antiémétiques. La démonstration plus récente d'un effet antalgique est venue renforcer l'intérêt pour ces molécules. Les glucocorticoïdes ont, comme les AINS, une action inhibitrice de la synthèse des prostaglandines. Cette action s'exerce principalement sur la phospholipase A2, en amont du métabolisme de l'acide arachidonique par la cyclo-oxygénase. Les glucocorticoïdes ont cependant une action plus large que les AINS, action à la fois cytoplasmique et génomique, ayant pour conséquences une modulation de la transcription et de l'expression des médiateurs (bradykinine, histamine…), des cytokines (interleukine 1 et 2, TNF,…) et de divers neuropeptides (CRF, ACTH, Beta endorphine,…) [58].

2.2.1. Effet antiémétique

La molécule la plus étudiée est la dexaméthasone (DEX). Le contexte dans lequel elle a été le plus étudiée est celui de l'amygdalectomie et les données y montrant son efficacité sont nombreuses [59-66]. L'administration peropératoire de DEX est de fait recommandée lors de l'amygdalectomie dans de nombreux pays, comme la France [67] et les USA notamment [68]. Plus récemment des travaux ont montré l'efficacité antiémétique de la DEX dans d'autres chirurgies comme la thyroïdectomie, la cholécystectomie, la césarienne, l'hystérectomie ou la chirurgie de la scoliose par exemple [69-75]. Par ailleurs, la DEX potentialise les sétrons en améliorant significativement leur efficacité antiémétique, ce qui pourrait militer en faveur d'une association systématique (action multimodale) dans les groupes à risque de NVPO [76].

Peu d'études ont rapporté l'utilisation d'un corticoïde autre que la DEX dans le contexte péri-opératoire. La majorité de ces études concerne la methylprednisolone [77, 78]. Une étude de non infériorité, randomisée en double aveugle, a comparé la methylprednisolone (2,5 $mg.kg^{-1}$) et la DEX (0,5 $mg.kg^{-1}$) pour la prévention des NVPO au cours des 24 premières heures après amygdalectomie chez l'enfant [78]. Les résultats ont montré que la methylprednisolone n'était pas inférieure à la DEX pour la prévention des NVPO. Le délai et la qualité de la prise orale, la durée de perfusion intraveineuse, la douleur, les scores de satisfaction et le besoin antalgique étaient identiques dans les 2 groupes [78]. Malgré ce type de résultats encourageants avec la methylprednisolone, aujourd'hui c'est la DEX qui a la faveur des prescripteurs.

2.2.2. Effet antalgique

- Administration systémique
  Plusieurs travaux rapportant l'effet antalgique de la DEX, après amygdalectomie et plus récemment après d'autres types de chirurgie, sont publiés [60, 66, 70-72, 74, 79, 80-84]. Le plus souvent, on observe une amélioration de la qualité de l'analgésie associée à un effet d'épargne morphinique, pendant les 24 premières heures.
- Administration par voie locale ou locorégionale (ALR)
  L'idée d'associer corticoïdes et anesthésiques locaux dans le cadre de l'ALR n'est pas nouvelle et on retrouve des travaux qui remontent à la fin des années 80, avec déjà à l'époque des données suggérant une prolongation

de la durée d'analgésie [85]. Depuis, d'assez nombreux travaux ont rapporté l'intérêt de cette association [86], avec des études rapportant l'utilisation de corticoïdes associées aux anesthésiques locaux lors de l'infiltration de cicatrice [87], du bloc du plexus brachial [88], du bloc interscalénique[89, 90], de l'anesthésie locale intraveineuse [91] ou encore de la péridurale obstétricale [92]. Il semble que l'administration locale ou péri neurale de corticoïde associé aux anesthésiques locaux améliore la qualité d'analgésie et la tolérance du garrot et retarde la première demande antalgique postopératoire jusqu'à 22 heures [89], sans qu'il y ait d'évidence directe que ces effets ne sont pas des effets systémiques. Cependant cette modalité ne peut être recommandée à l'heure actuelle, en raison de sa neurotoxicité potentielle.

2.2.3. Effet sur le délai avant la reprise alimentaire

Un autre intérêt de la DEX après amygdalectomie, qui découle probablement au moins en partie, de l'effet antiémétique et antalgique de la molécule, est que son administration s'associe à une reprise plus précoce et à une meilleure qualité de la première prise orale et de l'alimentation [66]. Les résultats d'une méta-analyse du groupe Cochrane confirment que l'injection unique de dexaméthasone en peropératoire (0,15 à 1 $mg.kg^{-1}$, sans dépasser 25 mg) est deux fois plus efficace que le placebo pour réduire les NVPO et raccourcir le délai avant la reprise alimentaire après amygdalectomie chez l'enfant [93].

3. POSOLOGIE

Peu de données permettent de déterminer la dose de DEX à administrer aux patients. Une étude effet-dose après amygdalectomie chez l'enfant a montré l'absence de supériorité des posologies les plus élevées [94], ce qui suggère l'utilisation de la dose efficace la plus faible : dexaméthasone 0,15 $mg.kg^{-1}$ en injection unique peropératoire. C'est cette dose qui est recommandée après amygdalectomie en France [95], ce d'autant que les posologies plus élevées sont soupçonnées d'induire des effets secondaires, notamment hémorragiques [94]. Chez l'adulte, une méta-analyse récente regroupant les études qui ont effectué des comparaisons de doses, ne retrouve pas d'avantage clinique pour les doses de 8-10 mg comparativement aux doses de 4-5 mg sur l'incidence des NVPO, de sorte qu'il ne semble pas utile de dépasser ces doses [96]. De la même façon, aucune relation effet-dose n'a pu être mise en évidence concernant l'effet d'épargne morphinique de la DEX [84].

Au total, les données actuellement disponibles convergent pour recommander l'administration (en dose unique) de faibles doses de DEX, de l'ordre de 0,15 $mg.kg^{-1}$ sans dépasser 4-5 mg au total.

4. EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS

Un Editorial récent a rappelé les principales complications possibles après administration de corticoïdes [97]. Elles incluent : le saignement, l'infection, l'hyperglycémie, le retard de cicatrisation, la douleur périnéale et la résistance aux curares [97]. Parmi cette liste, certaines complications bien que fréquentes voire quasi-constantes (ex : hyperglycémie) ne posent pas ou peu de problèmes après une injection unique. D'autres, en revanche ont fait l'objet de nombreux

échanges et discussions dans la littérature car elles peuvent avoir des conséquences potentiellement graves (ex : saignement et infection).

4.1. SAIGNEMENT

L'étude qui a véritablement lancé la controverse concernant le risque hémorragique de la DEX est l'étude suisse publiée en 2008 dans le JAMA [59]. Il s'agissait d'une étude randomisée et contrôlée dans laquelle des enfants opérés d'amygdalectomie recevaient une des 3 doses étudiées (0,05, 0,15, et 0,5 $mg.kg^{-1}$) de DEX. Dans ce travail, on retrouvait une efficacité dose-dépendante de la DEX, en termes de réduction des besoins en AINS (ibuprofène), des NVPO et des besoins en antiémétiques [59]. Par contre, il existait une élévation dose-dépendante du risque de saignement postopératoire [59]. Cette étude a donné lieu à de nombreux courriers, soulignant ce risque hémorragique ou au contraire critiquant des biais méthodologiques, comme par exemple l'absence de prise en compte de la technique chirurgicale comme facteur de risque de saignement [98-101]. Depuis, plusieurs études [102-104], dont une étude prospective, randomisée, contrôlée (DEX 0,5 $mg.kg^{-1}$ vs placebo) [105] et 2 méta-analyses [63, 66, 106] sont venues rassurer les prescripteurs quant à ce risque hémorragique qui ne semble pas associé directement à l'administration de DEX si des doses raisonnables sont utilisées.

4.2. INFECTION

L'autre crainte principale après corticoïdes est l'infection [97]. En fait, assez peu de données sont disponibles sur ce sujet. Une étude cas témoin, méthodologiquement discutable, a retrouvé une association entre dexaméthasone (injection peropératoire unique de 4 à 8 mg) et infection postopératoire [107]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres travaux plus robustes, dont une étude de cohorte [108], une étude rétrospective en chirurgie uro-gynécologique [109] et une étude cas-contrôle en gynécologie [110]. De plus, une analyse systématique avec méta-analyse récente n'a pas retrouvé d'augmentation du taux d'infection ou de retard de cicatrisation après injection postopératoire unique de DEX [84]. Ces résultats, s'ils ne permettent pas d'écarter totalement tout risque infectieux, sont cependant rassurants quant au niveau de risque infectieux réel associé avec l'injection unique de corticoïdes, qui peut donc être considéré comme très faible.

CONCLUSION

Il existe aujourd'hui de nombreuses pistes pour améliorer la prise en charge de la douleur postopératoire. L'expérience acquise ces dernières années a montré qu'une analgésie postopératoire de qualité reposait sur l'association de plusieurs agents (analgésie multimodale) et sur une surveillance régulière du niveau de douleur postopératoire permettant d'adapter individuellement le traitement. Les AINS et les corticoïdes (dexaméthasone surtout) ont un rôle important à jouer dans le cadre de la prise en charge multimodale et de la réhabilitation postopératoire précoce des patients. Cependant, aucun de ces agents n'est dénué d'effets secondaires et leur prescription doit s'intégrer dans le cadre d'une analyse bénéfice risque, tenant compte du terrain, de la chirurgie et des traitements associés.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry 2012;11:52-64

[2] Marret E, Bonnet F. [Perioperative anti-inflammatory drug use: which evidences for their utility and safety?]. Ann Fr Anesth Reanim 2007;26:535-9

[3] Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children. SFAR Committees on Pain and Local Regional Anaesthesia and on Standards. Ann Fr Anesth Reanim 2009;28:403-9

[4] Rawlinson A, Kitchingham N, Hart C, McMahon G, Ong SL, Khanna A. Mechanisms of reducing postoperative pain, nausea and vomiting: a systematic review of current techniques. Evidence-based medicine 2012;17:75-80

[5] Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. Pediatrics 2007;119:460-7

[6] Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with non-steroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. Anesth Analg 2010;110:1170-9

[7] Hannam J, Anderson BJ. Explaining the acetaminophen-ibuprofen analgesic interaction using a response surface model. Paediatr Anaesth 2011;21:1234-40

[8] Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology 2005;102:1249-60

[9] Michelet D, Andreu-Gallien J, Bensalah T, Hilly J, Wood C, Nivoche Y, Mantz J, Dahmani S. A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain. Anesth Analg 2012;114:393-406

[10] Marret E, Flahault A, Samama CM, Bonnet F. Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. Anesthesiology 2003;98:1497-502

[11] Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. Anesth Analg 2003;96:68-77, table of contents

[12] Macassey EA, Baguley C, Dawes P, Gray A. 15-year audit of post-tonsillectomy haemorrhage at Dunedin Hospital. ANZ J Surg 2007;77:579-82

[13] Cardwell M, Siviter G, Smith A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD003591

[14] Jeyakumar A, Brickman TM, Williamson ME, Hirose K, Krakovitz P, Whittemore K, Discolo C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and postoperative bleeding following adenotonsillectomy in pediatric patients. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134:24-7

[15] Kim MK, Lee JW, Kim MG, Ha SY, Lee JS, Yeo SG. Analysis of prognostic factors for postoperative bleeding after tonsillectomy. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011

[16] Tolska HK, Takala A, Pitkaniemi J, Jero J. Post-tonsillectomy haemorrhage more common than previously described - an institutional chart review. Acta Otolaryngol 2012

[17] Krishna S, Hughes LF, Lin SY. Postoperative hemorrhage with nonsteroidal anti-inflammatory drug use after tonsillectomy: a meta-analysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:1086-9

[18] Forrest JB, Camu F, Greer IA, Kehlet H, Abdalla M, Bonnet F, Ebrahim S, Escolar G, Jage J, Pocock S, Velo G, Langman MJ, Bianchi PG, Samama MM, Heitlinger E. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. Br J Anaesth 2002;88:227-33

[19] Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. Anesthesiology 2005;103:1296-304

[20] Fransen M, Anderson C, Douglas J, MacMahon S, Neal B, Norton R, Woodward M, Cameron ID, Crawford R, Lo SK, Tregonning G, Windolf M. Safety and efficacy of routine postoperative ibuprofen for pain and disability related to ectopic bone formation after hip replacement surgery (HIPAID): randomised controlled trial. BMJ 2006;333:519
[21] Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. Br J Anaesth 2012;106:292-7
[22] Autret-Leca E. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et analgésie post opératoire : encore des controverses. In: CARORL ed. Club d'Anesthésie en ORL. Tours, 2006:1-10
[23] Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, Kaplan S, Carroll KC, Daly JA, Christenson JC, Samore MH. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2002;34:434-40
[24] Martinez V, Fletcher D. Quels sont les véritables bénéfices et risques des AINS et des coxibs chez le sujet âgé ? In: Aubrun F, ed. Anesthésie, analgésie et réanimation du patient âgé Paris: Editions Arnette, 2008:409-23
[25] Wang X, Tian HJ, Yang HK, Wanyan P, Peng YJ. Meta-analysis: cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. European journal of gastroenterology & hepatology 2011;23:876-80
[26] Ulinski T, Guigonis V, Dunan O, Bensman A. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Eur J Pediatr 2004;163:148-50
[27] Lee A, Cooper MG, Craig JC, Knight JF, Keneally JP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD002765
[28] Klein M. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal anastomotic leakage. NSAIDs and anastomotic leakage. Danish medical journal 2012;59:B4420
[29] Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, Snoeijs MG, Sosef MN, Hulsewe KW, Luyer MD. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. Br J Surg 2012;99:721-7
[30] Fransen M, Neal B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD001160
[31] Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process. Basic & clinical pharmacology & toxicology 2008;102:10-4
[32] Pountos I, Georgouli T, Calori GM, Giannoudis PV. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. TheScientificWorldJournal 2012;2012:606404
[33] Dodwell ER, Latorre JG, Parisini E, Zwettler E, Chandra D, Mulpuri K, Snyder B. NSAID exposure and risk of nonunion: a meta-analysis of case-control and cohort studies. Calcified tissue international 2010;87:193-202
[34] Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012;3:CD004233
[35] Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Journal of gastroenterology 2012
[36] Graff J, Arabmotlagh M, Cheung R, Geisslinger G, Harder S. Effects of parecoxib and dipyrone on platelet aggregation in patients undergoing meniscectomy: a double-blind, randomized, parallel-group study. Clinical therapeutics 2007;29:438-47
[37] Nikanne E, Kokki H, Salo J, Linna TJ. Celecoxib and ketoprofen for pain management during tonsillectomy: a placebo-controlled clinical trial. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:287-94
[38] Marret E, Beloeil H, Lejus C. [What are the benefits and risk of non-opioid analgesics combined with postoperative opioids?]. Ann Fr Anesth Reanim 2009;28:e135-51
[39] Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004;364:2021-9

[40] Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ 2006;332:1302-8
[41] McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006;296:1633-44
[42] Lamberts M, Fosbol EL, Olsen AM, Hansen ML, Folke F, Kristensen SL, Olesen JB, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Ongoing treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs at time of admission is associated with poorer prognosis in patients with first-time acute myocardial infarction. International journal of cardiology 2012
[43] Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. The New England journal of medicine 2005;352:1081-91
[44] Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Increased risk of cardiovascular events with parecoxib/valdecoxib: a systematic review and meta-analysis. The New Zealand medical journal 2005;118:U1755
[45] Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Joshi GP, Langford RM, Singla NK, Boye ME, Verburg KM. Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. Anesthesiology 2006;104:518-26
[46] Schug SA, Joshi GP, Camu F, Pan S, Cheung R. Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data. Anesth Analg 2009;108:299-307
[47] Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. Clinical therapeutics 2010;32:667-77
[48] Kimmel SE, Berlin JA, Kinman JL, Hennessy S, Feldman H, Carson JL, Strom BL. Parenteral ketorolac and risk of myocardial infarction. Pharmacoepidemiology and drug safety 2002;11:113-9
[49] Hullett B, Salman S, O'Halloran SJ, Peirce D, Davies K, Ilett KF. Development of a population pharmacokinetic model for parecoxib and its active metabolite valdecoxib after parenteral parecoxib administration in children. Anesthesiology 2012;116:1124-33
[50] Subramaniam R, Joshi C, Sharma A, Prasad CN. Analgesic efficacy of single-dose parecoxib for corneal suturing in children. Eur J Anaesthesiol 2007;24:464-5
[51] Santus G, Rivolta R, Bottoni G, Testa B, Canali S, Peano S. Nasal formulations of ketorolac tromethamine: technological evaluation--bioavailability and tolerability in rabbits. Farmaco 1993;48:1709-23
[52] Moodie JE, Brown CR, Bisley EJ, Weber HU, Bynum L. The safety and analgesic efficacy of intranasal ketorolac in patients with postoperative pain. Anesth Analg 2008;107:2025-31
[53] Grant GM, Mehlisch DR. Intranasal ketorolac for pain secondary to third molar impaction surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2010;68:1025-31
[54] He A, Hersh EV. A review of intranasal ketorolac tromethamine for the short-term management of moderate to moderately severe pain that requires analgesia at the opioid level. Current medical research and opinion 2012;28:1873-80
[55] Brown C, Moodie J, Bisley E, Bynum L. Intranasal ketorolac for postoperative pain: a phase 3, double-blind, randomized study. Pain Med 2009;10:1106-14
[56] Singla N, Singla S, Minkowitz HS, Moodie J, Brown C. Intranasal ketorolac for acute postoperative pain.[57] Drover DR, Hammer GB, Anderson BJ. The pharmacokinetics of ketorolac after single postoperative intranasal administration in adolescent patients. Anesth Analg 2012;114:1270-6
[58] Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. The New England journal of medicine 2005;353:1711-23
[59] Czarnetzki C, Elia N, Lysakowski C, Dumont L, Landis BN, Giger R, Dulguerov P, Desmeules J, Tramer MR. Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial. JAMA 2008;300:2621-30
[60] Hermans V, De Pooter F, De Groote F, De Hert S, Van der Linden P. Effect of dexamethasone on nausea, vomiting, and pain in paediatric tonsillectomy. Br J Anaesth 2012;109:427-31

[61] Vaiman M, Aviram E, Krakovski D, Gavriel H, Eviatar E. Electromyographic assessment of dexamethasone in treatment of post-tonsillectomy pain: randomized, placebo-controlled trial. Am J Med Sci 2011;341:469-73
[62] Mathiesen O, Jorgensen DG, Hilsted KL, Trolle W, Stjernholm P, Christiansen H, Hjortso NC, Dahl JB. Pregabalin and dexamethasone improves post-operative pain treatment after tonsillectomy. Acta Anaesthesiol Scand 2011;55:297-305
[63] Geva A, Brigger MT. Dexamethasone and tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2011;144:838-43
[64] Diakos EA, Gallos ID, El-Shunnar S, Clarke M, Kazi R, Mehanna H. Dexamethasone reduces pain, vomiting and overall complications following tonsillectomy in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Clin Otolaryngol 2011
[65] Raghavendran S, Bagry H, Detheux G, Zhang X, Brouillette RT, Brown KA. An anesthetic management protocol to decrease respiratory complications after adenotonsillectomy in children with severe sleep apnea. Anesth Analg 2010;110:1093-101
[66] Steward DL, Grisel J, Meinzen-Derr J. Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD003997
[67] Orliaguet G. [Anaesthesia for amygdalectomy in children]. Ann Fr Anesth Reanim 2008;27:200-1
[68] Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, Darrow DH, Giordano T, Litman RS, Li KK, Mannix ME, Schwartz RH, Setzen G, Wald ER, Wall E, Sandberg G, Patel MM. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. Otolaryngol Head Neck Surg 2011;144:S1-30
[69] Chen CC, Siddiqui FJ, Chen TL, Chan ES, Tam KW. Dexamethasone for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing thyroidectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. World journal of surgery 2012;36:61-8
[70] Zhou H, Xu H, Zhang J, Wang W, Wang Y, Hu Z. Combination of dexamethasone and tropisetron before thyroidectomy to alleviate postoperative nausea, vomiting, and pain: randomized controlled trial. World journal of surgery 2012;36:1217-24
[71] Yang SY, Jun NH, Choi YS, Kim JC, Shim JK, Ha SH, Kwak YL. Efficacy of dexamethasone added to ramosetron for preventing postoperative nausea and vomiting in highly susceptible patients following spine surgery. Korean journal of anesthesiology 2012;62:260-5
[72] Song YK, Lee C. Effects of ramosetron and dexamethasone on postoperative nausea, vomiting, pain, and shivering in female patients undergoing thyroid surgery. J Anesth 2012
[73] Jo YY, Lee JW, Shim JK, Lee WK, Choi YS. Ramosetron, dexamethasone, and their combination for the prevention of postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopic cholecystectomy. Surgical endoscopy 2012;26:2306-11
[74] Cardoso MM, Leite AO, Santos EA, Gozzani JL, Mathias LA. Effect of dexamethasone on prevention of postoperative nausea, vomiting and pain after caesarean section: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Eur J Anaesthesiol 2012
[75] Allen TK, Jones CA, Habib AS. Dexamethasone for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting associated with neuraxial morphine administration: a systematic review and meta-analysis. Anesth Analg 2012;114:813-22
[76] Habib AS, El-Moalem HE, Gan TJ. The efficacy of the 5-HT3 receptor antagonists combined with droperidol for PONV prophylaxis is similar to their combination with dexamethasone. A meta-analysis of randomized controlled trials. Can J Anaesth 2004;51:311-9
[77] Lunn TH, Kristensen BB, Andersen LO, Husted H, Otte KS, Gaarn-Larsen L, Kehlet H. Effect of high-dose preoperative methylprednisolone on pain and recovery after total knee arthroplasty: a randomized, placebo-controlled trial. Br J Anaesth 2011;106:230-8
[78] Aouad MT, Nasr VG, Yazbeck-Karam VG, Bitar MA, Bou Khalil M, Beyrouthy O, Harfouche D, Terrin N, Siddik-Sayyid S. A comparison between dexamethasone and methylprednisolone for vomiting prophylaxis after tonsillectomy in inpatient children: a randomized trial. Anesth Analg 2012;115:913-20
[79] Kehlet H. Glucocorticoids for peri-operative analgesia: how far are we from general recommendations? Acta Anaesthesiol Scand 2007;51:1133-5
[80] Hong JY, Han SW, Kim WO, Kim EJ, Kil HK. Effect of dexamethasone in combination with caudal analgesia on postoperative pain control in day-case paediatric orchiopexy. Br J Anaesth 2010;105:506-10

[81] Montazeri K, Okhovat A, Honarmand A, Safavi MR, Ashrafy L. Pre-incisional infiltration of tonsils with dexamethasone dose not reduce posttonsillectomy vomiting and pain in children. Saudi J Anaesth 2009;3:53-6
[82] Lachance M, Lacroix Y, Audet N, Savard P, Thuot F. The use of dexamethasone to reduce pain after tonsillectomy in adults: a double-blind prospective randomized trial. Laryngoscope 2008;118:232-6
[83] Kaan MN, Odabasi O, Gezer E, Daldal A. The effect of preoperative dexamethasone on early oral intake, vomiting and pain after tonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70:73-9
[84] 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 2012
[85] Tiberia N, Keating SE, DeVincentis AF. Control of postoperative pain in foot surgery using a combination of anesthetic and steroid for local infiltration. The Journal of foot surgery 1987;26:256-60
[86] De la Fuente N, Altermatt FR. Adding dexamethasone to peripheral nerve blocks can give better postoperative analgesia. Br J Anaesth 2012;108:161; author reply -2
[87] Mirzai H, Tekin I, Alincak H. Perioperative use of corticosteroid and bupivacaine combination in lumbar disc surgery: a randomized controlled trial. Spine 2002;27:343-6
[88] Parrington SJ, O'Donnell D, Chan VW, Brown-Shreves D, Subramanyam R, Qu M, Brull R. Dexamethasone added to mepivacaine prolongs the duration of analgesia after supraclavicular brachial plexus blockade. Regional anesthesia and pain medicine 2010;35:422-6
[89] Cummings KC, 3rd, Napierkowski DE, Parra-Sanchez I, Kurz A, Dalton JE, Brems JJ, Sessler DI. Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. Br J Anaesth 2011;107:446-53
[90] Tandoc MN, Fan L, Kolesnikov S, Kruglov A, Nader ND. Adjuvant dexamethasone with bupivacaine prolongs the duration of interscalene block: a prospective randomized trial. J Anesth 2011;25:704-9
[91] Bigat Z, Boztug N, Hadimioglu N, Cete N, Coskunfirat N, Ertok E. Does dexamethasone improve the quality of intravenous regional anesthesia and analgesia? A randomized, controlled clinical study. Anesth Analg 2006;102:605-9
[92] Wang LZ, Hu XX, Liu X, Qian P, Ge JM, Tang BL. Influence of epidural dexamethasone on maternal temperature and serum cytokine concentration after labor epidural analgesia. Int J Gynaecol Obstet 2011;113:40-3
[93] Steward DL, Welge JA, Myer CM. Do steroids reduce morbidity of tonsillectomy? Meta-analysis of randomized trials. Laryngoscope 2001;111:1712-8
[94] Celiker V, Celebi N, Canbay O, Basgul E, Aypar U. Minimum effective dose of dexamethasone after tonsillectomy. Paediatr Anaesth 2004;14:666-9
[95] Orliaguet G. [Complication after amygdalectomy in children]. Ann Fr Anesth Reanim 2008;27:e21-9
[96] De Oliveira GS, Jr., Castro-Alves LJ, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Anesth Analg 2012
[97] Ho KM. Dexamethasone for postoperative nausea and vomiting: time for a definitive phase IV trial. Anaesth Intensive Care 2010;38:619-20
[98] Shin JI. Dexamethasone and postoperative bleeding after tonsillectomy in children. JAMA 2009;301:1764; author reply 5-6
[99] Gunter JB, Willging JP, Myer CM, 3rd. Dexamethasone and postoperative bleeding after tonsillectomy in children. JAMA 2009;301:1764-5; author reply 5-6
[100] Beutner D, Koll C. Dexamethasone and postoperative bleeding after tonsillectomy in children. JAMA 2009;301:1764; author reply 5-6
[101] Robb PJ. Re: Dexamethasone and risk of PONV and postoperative bleeding after tonsillectomy in children. Clin Otolaryngol 2009;34:582-4
[102] Brigger MT, Cunningham MJ, Hartnick CJ. Dexamethasone administration and postoperative bleeding risk in children undergoing tonsillectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010;136:766-72
[103] Shakeel M, Trinidade A, Al-Adhami A, Karamchandani D, Engelhardt T, Ah-See KW, Kubba H. Intraoperative dexamethasone and the risk of secondary posttonsillectomy hemorrhage. J Otolaryngol Head Neck Surg 2010;39:732-6

[104] Windfuhr JP, Chen YS, Propst EJ, Guldner C. The effect of dexamethasone on post-tonsillectomy nausea, vomiting and bleeding. Braz J Otorhinolaryngol 2011;77:373-9
[105] Gallagher TQ, Hill C, Ojha S, Ference E, Keamy DG, Williams M, Hansen M, Maurer R, Collins C, Setlur J, Capra GG, Brigger MT, Hartnick CJ. Perioperative dexamethasone administration and risk of bleeding following tonsillectomy in children: a randomized controlled trial. JAMA 2012;308:1221-6
[106] Shargorodsky J, Hartnick CJ, Lee GS. Dexamethasone and postoperative bleeding after tonsillectomy and adenotonsillectomy in children: A meta-analysis of prospective studies. Laryngoscope 2012;122:1158-64
[107] Percival VG, Riddell J, Corcoran TB. Single dose dexamethasone for postoperative nausea and vomiting--a matched case-control study of postoperative infection risk. Anaesth Intensive Care 2010;38:661-6
[108] Corcoran TB, Truyens EB, Ng A, Moseley N, Doyle AC, Margetts L. Anti-emetic dexamethasone and postoperative infection risk: a retrospective cohort study. Anaesth Intensive Care 2010;38:654-60
[109] Gali B, Burkle CM, Klingele CJ, Schroeder D, Jankowski CJ. Infection after urogynecologic surgery with the use of dexamethasone for nausea prophylaxis. J Clin Anesth 2012;24:549-54
[110] Eberhart LH, Holdorf S, Albert US, Kalder M, Kerwat K, Kranke P, Morin AM. Impact of a single perioperative dose of dexamethasone on the incidence of surgical site infections: a case-control study. The journal of obstetrics and gynaecology research 2011;37:1807-12