

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EN ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

par

Antoine MARC

né le 27 décembre 1992

Présentée et soutenue publiquement le 6 novembre 2020

Effets de l'administration péri-opératoire de Dexaméthasone sur la morbidité et la mortalité postopératoire après chirurgie majeure, hors chirurgie cardiaque (étude PACMAN)

Président : Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Professeur Antoine ROQUILLY

MEMBRES DU JURY

Professeur Éric MIRALLIÉ

Docteur Romain DERANSY

TABLE DES MATIÈRES

MEMBRES DU JURY	2
TABLE DES MATIÈRES	3
INTRODUCTION	4
MORBIDITE ET MORTALITE PERI-OPERATOIRE	4
COMPLICATIONS POSTOPERATOIRES	4
DEXAMETHASONE : PRESENTATION, UTILISATIONS ACTUELLES ET COUT	5
PHYSIOPATHOLOGIE	7
CHOIX DE LA DOSE ET DU TIMING	8
MATÉRIELS ET MÉTHODES	9
TYPE DE L'ÉTUDE	9
POPULATION DE L'ÉTUDE	9
RANDOMISATION	10
ÉTUDE EN DOUBLE AVEUGLE	10
INTERVENTION	11
CRITERES DE JUGEMENT	11
ANALYSES EN SOUS-GROUPES	12
SURVEILLANCE DE L'ÉTUDE	13
FINANCEMENT DE L'ÉTUDE	13
CALCUL DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	13
ANALYSES STATISTIQUES	14
DEROULEMENT AU CHU DE NANTES	15
RÉSULTATS	17
PATIENTS	17
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	17
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	18
TOLERANCE	18
DISCUSSION	20
POTENTIELS BENEFICES DE LA DEXAMETHASONE	20
POTENTIELS EFFETS SECONDAIRES	22
POINTS FORTS ET POINTS FAIBLES DE L'ÉTUDE	23
CONCLUSION	25
TABLEAUX ET FIGURES	26
ANNEXES	36
BIBLIOGRAPHIE	40

INTRODUCTION

Morbidité et mortalité péri-opératoire

Malgré la diminution des complications péri-opératoires au fil des années, la morbi-mortalité péri-opératoire reste, encore de nos jours, importante. Tenter de réduire sa fréquence et sa gravité semble indispensable.

En 2012, environ 300 millions d'interventions chirurgicales ont été réalisées dans le monde, chiffre en constante progression avec une augmentation de plus de 30% en l'espace de 8 ans (1). Comme pour toute intervention, des complications grèvent le pronostic de certains patients (2). Selon une récente étude européenne (3), la mortalité péri-opératoire atteignait encore jusqu'à 4% des interventions. Ces chiffres sont applicables en France : environ 6 % des patients opérés sont admis en soins intensifs en postopératoire avec une mortalité globale de 3,2%.

Les coûts sociétaux sont non négligeables avec des taux de ré-hospitalisations atteignant jusqu'à 15% dès le 1^{er} mois et près de 30% dans les 3 premiers mois postopératoires (4). Outre leurs répercussions importantes à court terme, ces complications péri-opératoires ont également un impact négatif à plus long terme sur la survie générale. Ainsi, toute intervention visant à réduire les complications péri-opératoires les plus fréquentes dans une population à risque, semble indispensable, à la fois pour le patient et pour la société.

Complications postopératoires

Les complications postopératoires sont représentées en premier lieu par les décompensations cardiaques mais également par les infections, avec une proportion importante de pneumonies, pouvant atteindre jusqu'à 10 % des causes de ré-hospitalisations à la suite de chirurgies fréquentes comme des chirurgies orthopédiques (4). Nous pouvons ajouter à cela d'autres complications, telles que l'insuffisance rénale, les complications hémorragiques ou thrombo-emboliques.

Plusieurs approches ont été tentées afin de réduire la fréquence et la gravité de ces complications. De nombreux progrès ont été effectués ces 30 dernières années, améliorant la prise en charge et le pronostic des patients opérés (5) : progrès croissants des techniques

d'asepsie et de stérilisation du matériel, utilisation accrue d'antibiotiques, amélioration de la surveillance anesthésique, etc...

Autre point majeur, 75 % des complications post-opératoires sont concentrées chez environ 10% des patients opérés (6). L'identification préopératoire de ces patients à risque est indispensable pour leur proposer des soins spécifiques, avec un recours programmé aux soins intensifs qui permet de diminuer la mortalité (3).

Dans cet objectif de réduction des complications péri-opératoires, l'une des voies intéressantes d'amélioration consiste en l'administration de glucocorticoïdes, ce que nous allons détailler ci-après.

Dexaméthasone : Présentation, utilisations actuelles et coût

Les glucocorticoïdes synthétiques, dont fait partie la Dexaméthasone, appartiennent à la classe thérapeutique des anti-inflammatoires stéroïdiens. Ils sont dérivés du cortisol, hormone naturelle dont les deux propriétés principales sont (i) des effets glucocorticoïdes, en particulier anti-inflammatoire, et (ii) des effets minéralocorticoïdes (anti-diurétique, anti-natriurétique et kaliurétique). Sa forte activité anti-inflammatoire associée à une activité minéralocorticoïde négligeable font de la Dexaméthasone la molécule de choix, comme l'illustre le tableau 1.

Les glucocorticoïdes ont déjà plusieurs indications en anesthésie et en réanimation. Ainsi, en réanimation, les corticoïdes sont recommandés dans plusieurs situations de stress aigu :

- Dans le choc septique, il est démontré que les médiateurs inflammatoires générés lors de sepsis peuvent altérer directement l'axe hypothalamo-hypophysaire, un effet contrecarré par l'administration exogène de corticoïdes (7). D'un point de vue immunologique, il est aussi démontré que les corticoïdes augmentent l'efficacité de l'immunité innée (8). Depuis le début des années 2000, de nombreuses études ont montré que de faibles doses de glucocorticoïdes, généralement associés à de la Fludrocortisone, diminuent la mortalité à 90 jours (9–11), ce qui a conduit à les inclure dans les recommandations de la prise en charge des chocs septiques (12).

- Chez les patients polytraumatisés, intubés de manière prolongée en réanimation, une étude multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo, a montré que les corticoïdes, à des doses similaires à celles recommandées dans le cadre du choc septique, diminuent l'incidence des pneumonies acquises à l'hôpital, ainsi que la durée de ventilation et de séjour (13). Cette utilisation n'a toutefois pas pu être généralisée à tous les patients traumatisés crâniens en raison des résultats non significatifs de l'étude Corti-TC, probablement en lien avec un manque de puissance statistique (14).
- En chirurgie cardiaque, de nombreuses études ont été réalisées sans réussir à montrer une baisse de la morbi-mortalité (15,16). Cependant, certaines laissent penser qu'utilisés en périopératoire, les corticostéroïdes diminuent le taux de fibrillation auriculaire et le risque d'infection postopératoire notamment (17), par diminution de la réponse inflammatoire (18).
- Dans le cadre de certaines méningites bactériennes, toujours par leurs effets anti-inflammatoires, les corticoïdes diminuent les séquelles neurologiques (19). Un effet similaire a été observé pour les pneumonies aiguës communautaires (20,21), avec une diminution de la mortalité (22) et de la durée d'hospitalisation (23).
- Plus récemment, les premiers résultats de l'étude RECOVERY (24) indiquent que la Dexaméthasone semble diminuer la mortalité chez les patients atteints d'une forme grave de COVID-19 et nécessitant un support ventilatoire.

Au bloc opératoire, la Dexaméthasone est déjà largement utilisée pour ses effets antiémétiques (25) ainsi que pour ses effets analgésiques par diminution de la sensibilisation des fibres nociceptives aux substances pro-inflammatoires et par diminution de la réaction inflammatoire locale (26–28), permettant une réhabilitation postopératoire plus précoce en diminuant la consommation d'opioïdes notamment. Récemment, une méta-analyse (29) évaluant l'utilisation préopératoire de corticostéroïdes en chirurgie abdominale majeure, a mis en évidence une diminution significative des complications et de la durée d'hospitalisation.

Au-delà de toutes ces indications retenues, il faut souligner la relative sécurité d'utilisation et l'innocuité de ce médicament aux effets indésirables relativement rares et bénins (30,31). Cependant, la variabilité des doses utilisées dans les différentes études ne permet pas de tirer de conclusions claires et certains doutes subsistent encore sur le potentiel effet délétère des corticoïdes sur la cicatrisation ou les infections post-opératoires (32).

Enfin, la Dexaméthasone est une molécule peu onéreuse : 92 centimes d'euros les 4 mg en ampoule de 1 mL (Pharmacie du CHU de Nantes, en juin 2020).

Physiopathologie

Au même titre que l'inflammation observée dans les situations sus-citées, les chirurgies majeures sont associées à un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), avec relargage de facteurs pro-inflammatoires (33). Cette inflammation, bien que nécessaire à la récupération tissulaire, peut très vite être délétère en cas de réponse excessive pouvant entraîner la dysfonction d'un ou plusieurs organes. Diminuer cet état inflammatoire semble ainsi bénéfique pour le patient (34).

L'efficacité des corticoïdes dans des situations de stress aigu peut s'expliquer par leurs effets sur :

- Les polynucléaires neutrophiles et les macrophages (PNN) en améliorant leur capacité à phagocyter les bactéries (8)
- La préservation du rôle immunologique des cellules dendritiques (35) en inhibant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par les cellules dendritiques, améliorant ainsi la tolérance aux infections secondaires (36).
- La diminution de la concentration sanguine de certaines cytokines aux actions immunosuppressives (IL-10, TNF, IL-1, IL-6, IL-8) et une augmentation d'autres types de cytokines (interféron γ et IL-12, essentielles pour l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative antibactérienne (37)) améliorant ainsi la réponse de l'organisme à une infection (37,38) et limitant la multiplication des bactéries intracellulaires (39).

Ainsi, diminuer l'inflammation pourrait réduire l'immunosuppression induite par ces situations (37).

Choix de la dose et du timing

De nombreuses études, reposant sur l'administration de fortes doses de corticoïdes, ont échoué à montrer leur efficacité. En revanche, elles ont surtout rapporté des effets secondaires importants, notamment dans le cadre du choc septique (40) ou du traumatisme crânien (41). Une méta-analyse a confirmé ces résultats, et révélé l'efficacité accrue de doses plus faibles (42), diminuant par la même occasion les potentiels effets secondaires. De plus, les complications pulmonaires, fréquentes, constituent l'une des premières cibles d'intérêt dans l'objectif de réduire la morbi-mortalité post-opératoire (22). Nous avons donc retenu la dose de 0,2 mg/kg de Dexaméthasone, équivalente aux doses modérées utilisées dans le cadre de la pneumonie (20) (Méthylprednisolone 0,5 à 1 mg/kg).

Par ailleurs, nous avons choisi une administration en fin d'intervention, à un moment où l'inflammation est déjà installée. En effet, nous savons qu'une administration de corticoïdes, en dehors d'une phase inflammatoire, n'a pas les mêmes effets qu'une administration après l'installation de l'inflammation (43)(44).

Ainsi, l'objectif de l'étude est d'évaluer les bénéfices de l'administration péri-opératoire de Dexaméthasone à dose modérée, après une chirurgie majeure, hors chirurgie cardiaque (PACMAN). Pour cela nous avons réalisé une étude contrôlée randomisée dans laquelle nous avons mesuré les effets du traitement sur la morbidité et la mortalité postopératoire. La tolérance du médicament a fait l'objet de plusieurs critères secondaires.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Type de l'étude

Nous avons mené un essai prospectif, multicentrique, randomisé et en double aveugle comparant la Dexaméthasone à un placebo, en groupes parallèles chez des patients considérés à risque de complications après une chirurgie non cardiaque majeure.

Le promoteur de l'étude (Centre Hospitalier Universitaire de Nantes) a effectué les analyses statistiques et coordonné les interventions. Les patients ont fourni par écrit un consentement éclairé avant leur participation. L'étude a été réalisée conformément à la déclaration d'Helsinki et a été enregistrée en juin 2017 (numéro [clinicaltrials.gov NCT03218553](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03218553)). Le protocole d'étude et le plan d'analyse statistique ont été soumis avant la première inclusion dans l'étude. Le suivi des données et le contrôle de qualité ont été effectués par le centre promoteur. L'étude a été régulièrement supervisée par un comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité. L'agence nationale de financement et le laboratoire Mylan (qui a fourni la Dexaméthasone) n'ont joué aucun rôle dans la conduite de cette étude. La pharmacie du CHU de Nantes a été chargée de l'acquisition de la Dexaméthasone et du respect des conditions de double aveugle.

Population de l'étude

L'étude a été menée dans 34 centres hospitaliers de France (Annexe 1).

Pour rappel, 75 % des complications postopératoires sont présentées par 10% des patients subissant une intervention chirurgicale. En nous basant sur les études précédemment réalisées, notamment en chirurgie cardiaque, une population de patients « à risque de complications », a été identifiée.

Ainsi, est considéré comme à risque, tout patient de plus de 50 ans, subissant une chirurgie non cardiaque avec une durée d'intervention d'au moins 90 minutes et présentant un des facteurs de risque suivant (tiré de la stratification du risque pulmonaire préopératoire de l'American College of Physicians) (45) :

- Âge > 65 ans
- Tolérance à l'effort inférieure ou égale à 6 équivalents métaboliques (MET),
- Antécédents médicaux d'AVC, d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine \leq 30 ml par minute), de tabagisme actif
- Intervention chirurgicale considérée comme à risque de saignement, avec pertes sanguines attendues supérieures à 500 ml (46)
- Intervention urgente

Les critères d'exclusion sont les suivants : femme enceinte ou allaitante, patient sous tutelle ou curatelle, traitement par corticoïdes à des doses supérieures à 5 mg/j d'équivalent Prednisolone dans les 3 mois précédents, patient souffrant de troubles psychotiques non équilibrés, insuffisance rénale terminale (clairance < 10 mL/min), état de choc préopératoire nécessitant des drogues vaso-actives, insuffisance cardiaque aiguë de moins de 7 jours, infection active (virale ou bactérienne), allergie à la forme intraveineuse de Dexaméthasone, refus du patient et enfin patient non affilié à la sécurité sociale.

Randomisation

La randomisation a été réalisée via un système sécurisé basé sur le Web. Les patients ont été randomisés en blocs fixes (6 patients par bloc, rapport 1/1), avec deux stratifications, l'une basée sur la chirurgie carcinologique ou non et l'autre sur la présence ou non de chirurgie intra-thoracique.

Étude en double aveugle

Les flacons de phosphate de Dexaméthasone 20 mg / 5 ml (Mylan, Saint-Priest, France) et les flacons de placebo (flacons de chlorure de sodium à 0,9% / 5 ml, produits au Laboratoire de Chaix et du Marais, Paris, France) avaient une présentation identique avec un système de codage central à la pharmacie du CHU de Nantes, permettant le respect du double aveugle (Annexe 2).

Intervention

A J0 au moment de la fermeture (ou au maximum dans les 2 heures suivant la fermeture), les patients inclus recevaient une première dose : soit 0,2 mg de Dexaméthasone par kilogramme de poids réel (avec une dose maximale de 20 mg), soit du placebo. Une seconde dose identique était administrée à J1.

Par ailleurs, la prise en charge anesthésique restait à la discrétion de l'anesthésiste présent, tout en préconisant les recommandations actuelles de la SFAR telles que l'antibioprophylaxie (47), une ventilation péri-opératoire "protectrice" (48), une gestion protocolisée de l'hypotension peropératoire (49) et un arrêt rapide des sédations après la fin de la chirurgie (50).

Une prise en charge particulière a été mise en place pour :

- Les patients diabétiques : surveillance glycémique toutes les 2-3 heures les 3 premiers jours postopératoires, puis toutes les 12h les deux jours suivants avec adaptation d'une éventuelle insulinothérapie selon les recommandations de la SFAR (51).
- Les patients sous anticoagulants : mesure du TP à J3 post-opératoire pour les patients recevant un antagoniste de la vitamine K (AVK), ou de l'activité anti-Xa pour les patients recevant des doses curatives d'héparine.

Pour éviter tout biais de confusion, l'administration de Dexaméthasone à visée anti-émétique était proscrite. Seules les situations d'urgence (stridor, exacerbation sévère d'asthme) pouvaient déroger à la règle.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal est l'occurrence d'événements indésirables dans les 14 jours suivant la chirurgie. Il est composite, car il regroupe la mortalité (toute cause) et certaines complications survenant dans ces 14 jours, à savoir :

- Complications infectieuses : sepsis, défini selon les dernières recommandations, rapportées en annexe 3 (52), et infections post-opératoires (dont pneumonie). L'infection était définie par la mise en évidence d'un pathogène dans un

prélèvement sanguin ou dans un autre site stérile. Une pneumonie acquise à l'hôpital (HAP) était définie par la présence d'infiltrats pulmonaires nouveaux et / ou progressifs sur la radiographie thoracique survenant plus de 48 heures après l'admission, associée à au moins deux des critères suivants : fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ou hypothermie $< 36^{\circ}\text{C}$, leucocytose ≥ 12 G/L ou leucopénie < 4 G/L, expectoration purulente et / ou nouvelle apparition ou aggravation de la toux ou de la dyspnée.

- Complications pulmonaires post-opératoires nécessitant un recours à la ventilation invasive et/ou à la ventilation non invasive pour détresse respiratoire.

Les critères de jugement secondaires sont les suivants : mortalité toute cause dans les 28 premiers jours postopératoires, taux de complications postopératoires dans les 28 jours postopératoires (selon la classification de Clavin-Dindo), insuffisance rénale ou respiratoire dans les 14 premiers jours, score SOFA à J1 et J3, durée totale de ventilation mécanique invasive et non invasive, durée de séjour en unité de soins intensifs (USI) et à l'hôpital, le taux de patients présentant des événements indésirables au 28^{ème} jour (dont hyperglycémie ou défaut de cicatrisation), la concentration sanguine de Protéine C-Réactive (CRP) (mesurée à J0 avant la première administration, J1 et J2 de la chirurgie).

Analyses en sous-groupes

Plusieurs analyses en sous-groupes étaient prévues dans le protocole initial.

Le critère de jugement principal a fait l'objet d'une randomisation par stratification avec 2 facteurs prédéfinis : chirurgie carcinologique ou non et chirurgie intrathoracique ou non. Ces 2 situations correspondent à des situations à risque majoré de complications postopératoires (45,53).

Des analyses et comparaisons supplémentaires ont été réalisées, afin d'examiner la contribution éventuelle d'autres facteurs :

- Patients diabétiques versus non diabétiques

- En fonction du taux d'inflammation initial. En effet, plus le syndrome inflammatoire biologique initial est important, plus les corticoïdes semblent avoir un effet bénéfique (CRP > 150) (20).
- Chirurgie programmée ou en urgence
- En fonction du type de chirurgie (abdominale, pelvienne, thoracique, vasculaire, tête/cou)

Surveillance de l'étude

L'étude a été approuvée en juin 2017 par la commission d'examen institutionnelle Sud Méditerranée V IRB. Toutes les données de l'étude ont été collectées et analysées à l'aveugle. Les événements indésirables ont été déclarés dans un délai maximal de 7 jours. La sécurité des patients a été régulièrement contrôlée par un centre indépendant et par le Conseil de surveillance de la sécurité qui a analysé, en aveugle, les rapports d'événements indésirables.

Financement de l'étude

L'étude a été réalisée dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC). Le ministère de la Santé n'a cependant joué aucun rôle dans la conception ou la réalisation de l'étude, la collecte de données, l'analyse ou l'interprétation, la rédaction du manuscrit ou dans la décision de soumettre le manuscrit.

Calcul de la taille de l'échantillon

L'incidence du critère de jugement principal choisi varie, selon les dernières études récentes, d'environ 15% à 25% (48,49,54,55). Dans ces dernières études, le risque relatif d'infection avec l'utilisation des corticoïdes variait entre 0,51 et 0,80 (exprimé relativement au risque du groupe placebo) (13,14). En estimant a priori une incidence de 20% dans le groupe témoin et de 14% dans le groupe Dexaméthasone, l'analyse de puissance a calculé un nombre de sujets nécessaires de 1222 patients (611 patients par groupe) pour détecter une telle différence avec un risque alpha de 5% et une puissance de 80% dans un test bilatéral.

Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4, NC, USA). Les figures ont été faites avec le logiciel R version 3.6.1. Le risque alpha a été fixé à 5%, avec une incidence du critère de jugement principal attendue de 15 à 25%.

Les analyses du critère de jugement principal ont été réalisées selon 3 méthodes :

- 1) En intention de traiter (ITT), avec une population incluant la totalité des patients randomisés,
- 2) En intention de traiter modifiée (mITT), excluant de la population étudiée les patients qui n'auraient pas été éligibles à la randomisation selon les critères d'inclusion / exclusion ou n'auraient jamais eu d'injection du traitement à l'étude,
- 3) Per protocole, dans laquelle sont aussi exclus les patients avec une ou plusieurs violations majeures du protocole (patients non éligibles à la randomisation, patients ayant reçu la mauvaise intervention ou chez qui l'intervention chirurgicale n'a finalement pas été réalisée, consentement retiré ou administration de glucocorticoïdes hors cadre du protocole).

Nous avons ici choisi de présenter les résultats des analyses en intention de traiter uniquement.

En raison de certaines données manquantes concernant le critère de jugement principal dans la population définie pour l'analyse en ITT, des analyses de sensibilité ont été conduites par des méthodes d'imputations multiples tenant compte de données démographiques (âge, sexe), des facteurs de stratification, des données biologiques préopératoires et du type de chirurgie. Ces méthodes appliquent aussi un biais maximum : les données manquantes sont remplacées par les valeurs les plus favorables ou les plus défavorables pour les bras « placebo » et « traitement », respectivement.

L'incidence du critère de jugement principal a été rapporté à l'aide de courbe de survie de type Kaplan-Meier. Les différences ont été testées à l'aide d'un modèle de Cox ajusté sur les facteurs de stratification et sur le centre considéré comme ayant un effet aléatoire. Les composants indépendants du critère de jugement principal (autres que le décès) ont été analysés avec les modèles Fine et Gray, ajustés sur les facteurs de stratification et sur le centre considéré comme ayant un effet aléatoire ; le décès étant considéré comme un risque compétitif du critère principal.

Concernant les analyses en sous-groupes prévues dans le protocole initial (uniquement du critère de jugement principal), nous avons calculé des Odds Ratio avec un intervalle de confiance fixé à 95% (IC₉₅, représenté à partir de maintenant par les valeurs entre crochets à la suite de l'Odds Ratio). L'hétérogénéité des effets du traitement au sein des sous-groupes a été évaluée par un test de χ^2 ou par le test exact de Fisher.

Les analyses des critères de jugement secondaires ont été effectuées sur les données des populations ITT et mITT. Les variables quantitatives continues ont été présentées sous forme de moyenne et d'écart type ou de médiane et de quartile. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de nombres et de pourcentages exacts.

Toutes les analyses statistiques ont pris en compte la randomisation stratifiée (selon les deux critères cancer et chirurgie thoracique). Les données qualitatives catégorielles (par exemple, occurrence ou non d'événements indésirables, de morbidité postopératoire, critère de jugement principal...) ont été analysées en régression logistique, ajustée sur les facteurs de stratification. Les données catégorielles ordinales (degré de gravité de l'infection et classification de Clavin-Dindo) ont été analysées en régression logistique ordinale, ajustée sur les facteurs de stratification. Les données longitudinales continues ont été analysées avec des modèles mixtes linéaires, des modèles avec des effets aléatoires ajustés sur les facteurs de stratification afin de tenir compte des mesures répétées chez les patients. Les hypothèses de normalité et d'égalité de variances associées à ces modèles ont été évaluées. Les durées de ventilation mécanique, les durées de séjour en Unités de Soins Continus (USC) et à l'hôpital ont été analysées en utilisant des modèles de risques compétitifs pour prendre en compte la censure informative et les risques concurrents en raison du décès. L'analyse de survie a été poursuivie jusqu'au 28^{ème} jour inclus après la chirurgie.

Déroulement au CHU de Nantes

Au CHU de Nantes, nous avons inclus 161 patients (3^{ème} centre en France après le CH du Mans et le CHRU de Lille) :

- 137 au CHU de l'Hôtel Dieu avec 71 patients dans le groupe Dexaméthasone et 66 dans le groupe Contrôle,

- 24 au CHU de Laënnec avec 12 patients dans chaque groupe.

J'ai participé à cette étude à partir de l'été 2017, quelques mois avant l'inclusion du premier patient. Mon rôle, avec l'aide de l'équipe de Recherche Clinique, consistait à réaliser le recrutement des patients, le recueil des consentements écrits, ainsi que le recueil des données tout au long de l'étude.

Nous avons mis en place des protocoles détaillant les différents objectifs et données à recueillir. Des formations ont été organisées pour le personnel médical et le personnel paramédical, afin de sensibiliser tous les acteurs impliqués dans cette étude, et réduire ainsi au minimum les déviations au protocole et données manquantes.

Le consentement des patients, généralement informés dès la consultation d'anesthésie, était recueilli à leur arrivée à l'hôpital, le plus souvent la veille de l'intervention ou le matin même, après leur avoir fourni une information claire et écrite. La randomisation était effectuée une fois le patient présent au bloc opératoire afin d'éviter au maximum une exclusion secondaire par annulation de l'intervention.

Le recueil des données a été réalisé au fur et à mesure des inclusions (à raison de 3 inclusions par semaine en moyenne). Les patients étaient suivis régulièrement, avec un point à J7, J14 et J28 par quelque moyen que ce soit, le plus souvent par le biais des consultations de chirurgie en post-opératoire ou directement par téléphone. Les effets indésirables graves étaient notifiés à la pharmacovigilance et au promoteur dans les 24 heures (dans les 7 jours si non graves). Toute déviation au protocole était également signalée au promoteur dès que nous en avions connaissance.

Le respect du protocole a été rendu possible grâce à l'aide précieuse de la pharmacie du CHU de Nantes qui a assuré le conditionnement des ampoules utilisées permettant le maintien du double aveugle tout au long de l'étude.

RÉSULTATS

Patients

De décembre 2017 à février 2019, 1222 patients ont été inclus et assignés par randomisation à l'un ou l'autre des deux bras de l'étude (613 patients dans le groupe Dexaméthasone et 609 dans le groupe placebo (Figure 1). Trente-huit patients (3,1%) ont présenté une violation majeure au protocole mais ont été conservés dans l'analyse ITT. Les caractéristiques principales de la population sont présentées dans le tableau 2.

Les chirurgies réalisées répondent à un panel très large. La prise en charge médicale, en dehors de l'intervention de l'essai (prophylaxie antimicrobienne, soutien hémodynamique et paramètres ventilatoires péri-opératoires) respectait les recommandations prédéfinies (tableau 2).

Critère de jugement principal

Dans l'analyse en Intention de Traiter (ITT), 104 patients (17,1%) dans le groupe Dexaméthasone et 123 patients (20,4%) dans le groupe placebo ont eu des complications majeures ou sont décédés dans les 14 jours suivant la chirurgie (Odds Ratio ajusté après imputation multiple pour les données manquantes à 0,78 ; [0,59-1,04] ; P = 0,09) (Tableau 3).

Dans les 28 jours suivant la chirurgie, le Hazard Ratio ajusté du critère de jugement principal, après imputation multiple pour les données manquantes, était de 0,86 en faveur de la Dexaméthasone (IC₉₅ [0,71-1,04]) (Figure 2).

Au sein des patients subissant une chirurgie non thoracique (stratification définie a priori), le critère de jugement principal est survenu chez 72 (13,5%) des 532 patients du groupe Dexaméthasone et 96 (18,2%) des 529 patients dans le groupe placebo (Odds Ratio ajusté 0,71 ; [0,53-0,96]) (Figure 3). Dans la deuxième stratification, à savoir chirurgie carcinologique ou non, la Dexaméthasone n'a pas modifié l'incidence du critère de jugement principal (Odds Ratio ajusté 0,77 [0,55-1,10] et 0,91 [0,59-1,39] respectivement). Aucun des autres sous-groupes prédéfinis, comme la durée de la chirurgie, le taux sanguin de CRP à J0, l'âge, les antécédents

de diabète, le type et le site d'incision, ne semble modifier l'effet de la Dexaméthasone sur le risque de survenue du critère de jugement principal (Figure 3).

Le taux de mortalité au 14^{ème} jour n'était pas différent entre les 2 groupes : 2% dans le groupe Dexaméthasone et 2,3% dans le groupe placebo (Hazard Ratio ajusté 0,99 [0,99-1,01]). Pour les autres composantes du critère principal, 81 patients dans le groupe Dexaméthasone et 97 patients dans le groupe Placebo ont présenté une infection post-opératoire (Hazard Ratio ajusté de 0,82 [0,61-1,12]). 43 patients dans le groupe Dexaméthasone et 56 patients dans le groupe Placebo ont nécessité une ventilation mécanique, invasive ou non (Hazard Ratio ajusté de 0,68 [0,53-0,88]) (Figure 4).

Critères de jugement secondaires

Les analyses ordinales des taux de complications selon la classification de Clavin-Dindo n'ont pas révélé de différences entre les 2 groupes (Odds Ratio ajusté 1,09 ; [0,87-1,36]). La Dexaméthasone n'était pas associée à un risque de septicémie plus important (Odds Ratio 0,77 ; [0,41-1,44]). Les taux de vomissements postopératoires (Odds Ratio 0,66 ; [0,44-0,98]) et d'insuffisances rénales aiguës (Odds Ratio 0,53 ; [0,31-0,91]) ont été réduits dans le groupe Dexaméthasone (tableau 3). Le taux sanguin postopératoire de CRP a diminué de manière significative dans le groupe Dexaméthasone par rapport au groupe placebo.

L'incidence des autres critères de jugement secondaires sont décrits dans le tableau 3.

Tolérance

L'incidence des événements indésirables étaient de 47% dans le groupe Dexaméthasone et 48,6% dans le groupe placebo (Odds Ratio ajusté 0,92 ; [0,74-1,15], p = 0,46, tableau 4).

À noter, le taux de cicatrisation retardée ou anormale et de fistule anastomotique n'étaient pas différents entre les 2 groupes (Odds Ratio ajusté 1,05 ; [0,72-1,54]). Dans le groupe Dexaméthasone, 166 (27,4%) patients ont nécessité une insulinothérapie pour une hyperglycémie, contre 131 (21,7%) dans le groupe placebo (Odds ratio ajusté 1,36 ; [0,99-1,88]). Les risques d'hypokaliémie (Odds Ratio 0,59 ; [0,43-0,81]), d'hypernatrémie (Odds

Ratio 0,38 ; [0,17-0,86]) et d'hypocalcémie (Odds Ratio 0,71 ; [0,56-0,90]) ont été réduits dans le groupe Dexaméthasone.

DISCUSSION

Dans cet essai contrôlé randomisé en double aveugle à l'échelle nationale impliquant des patients de chirurgie majeure non cardiaque, nous avons observé que l'administration péri-opératoire de Dexaméthasone n'a pas permis de réduire la mortalité ou les complications postopératoires majeures 14 jours après la chirurgie. Toutefois nous avons observé un certain nombre de tendances positives.

Potentiels bénéfiques de la Dexaméthasone

Les complications postopératoires étudiées correspondent à un large éventail d'étiologies et de physiopathologies. Une infection pulmonaire n'a certainement pas la même origine qu'une infection du site opératoire, directement agressé lors du geste chirurgical. Dans un souci de pertinence clinique pour le devenir du patient, nous avons choisi un critère de jugement principal composite, qui regroupe plusieurs événements indésirables survenant dans les 14 premiers jours. En incluant notamment dans ce critère toutes les infections quelle que soit leur cause, il ne permet pas de démontrer une réduction de chaque complication postopératoire spécifiquement.

La stratification en fonction de la chirurgie intrathoracique ou non, illustre bien cette problématique. On note ainsi, qu'au sein des patients ayant subi une intervention chirurgicale non thoracique, la Dexaméthasone a considérablement réduit le taux de morbi-mortalité dans les 14 jours suivant la chirurgie. Cet effet bénéfique n'ayant pas été observé après une intervention intrathoracique, nous pouvons supposer que, dans ce dernier cas, les complications respiratoires sont probablement causées par des lésions tissulaires directes, lesquelles sont bien moins sensibles à une corticothérapie systémique qu'une inflammation postopératoire systémique.

Deux grands mécanismes principaux pourraient expliquer la diminution des complications après la chirurgie non thoracique. Tout d'abord, l'effet anti-inflammatoire de la Dexaméthasone diminue la réponse inflammatoire postopératoire excessive, qui peut être délétère en entraînant des défaillances d'organe (43). Bien que les corticoïdes soient connus pour avoir des effets immunosuppresseurs lors de prises au long cours, en contexte

inflammatoire, ils n'ont pas les mêmes effets. En effet, les cytokines pro-inflammatoires confèrent aux cellules immunitaires, une résistance aux glucocorticoïdes, lesquels exercent alors un effet immunomodulateur, différent de celui constaté en dehors de toute agression. Au cours de notre étude, l'effet anti-inflammatoire que nous avons observé se traduit par une diminution de la réaction inflammatoire biologique avec une concentration sanguine de CRP plus faible dans le groupe Dexaméthasone. Comme mentionné dans l'introduction, les glucocorticoïdes permettent de restaurer une fonction immunitaire normale, en modulant l'activité de différentes cytokines. En raison d'un manque de puissance, il n'a pas été possible de montrer ce qui avait pu être retrouvé dans la littérature (20), à savoir une efficacité accrue des glucocorticoïdes chez les patients ayant une inflammation initiale haute (CRP > 150 mg/L). Cependant, sur les 4 patients ayant un dosage de CRP à J0 à plus de 150 mg/L dans le groupe placebo, nous remarquerons que 3 d'entre eux ont présenté une complication majeure (Figure 3), suggérant ainsi la tendance à une plus grande fragilité chez les patients à la réponse inflammatoire excessive.

Ainsi, même si dans la pratique courante, l'utilisation d'une dose modérée de corticostéroïdes pour réduire le risque d'infection semble encore de nos jours contre-intuitif, nous constatons une nouvelle fois que l'incidence des infections chez les patients traités par corticoïdes tend à être réduite bien que le résultat soit non significatif (Hazard Ratio de 0,82 [0,61-1,12]). Ce résultat est concordant avec la littérature antérieure, notamment sur le choc septique (10) ou la prévention des pneumonies chez les patients polytraumatisés.

De par la diminution des infections post-opératoires, nous constatons que l'utilisation de la Dexaméthasone permet de diminuer significativement le recours à la ventilation mécanique. Ce bénéfice clinique peut s'expliquer principalement par la diminution des infections pulmonaires, qui représentent la principale infection post-opératoire.

Il est également intéressant de souligner que le taux d'insuffisance rénale aigue postopératoire est moindre dans le groupe Dexaméthasone. Ceci peut s'expliquer par la baisse des sepsis, premier facteur déclencheur d'insuffisance rénale aigue chez les patients fragilisés (56).

L'effet antiémétique démontré lors d'une administration de Dexaméthasone en début d'intervention (25), a également été retrouvé avec une administration en fin d'intervention,

permettant d'envisager une modification de nos pratiques tout en gardant les effets prouvés du médicament étudié.

Potentiels effets secondaires

Concernant la tolérance du traitement, une récente méta-analyse de la Cochrane conclut à une absence de sur-risque infectieux après l'administration d'une dose unique de Dexaméthasone en peropératoire (30). Ces résultats sont corroborés par notre étude PACMAN où aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les potentiels effets secondaires, notamment (i) pas de sur-risque de fuite anastomotique postopératoire, (ii) pas de retard de cicatrisation et (iii) pas d'autres complications digestives malgré une augmentation des doses de corticoïdes. Ainsi, la dose utilisée dans l'étude semble être appropriée, permettant un bon équilibre entre l'effet anti-inflammatoire et la tolérance du médicament. Nous avons également constaté moins de désordres hydro-électrolytiques dans le groupe Dexaméthasone, avec moins d'hypokaliémie, d'hyponatrémie et d'hypocalcémie. La même constatation avait été faite avec notamment moins d'hyponatrémie dans le groupe corticoïde dans l'étude HYPOLYTE (13). La baisse du nombre de patients hypokaliémiques dans le groupe Dexaméthasone peut en partie expliquer l'incidence réduite de la fibrillation atriale, constatée dans certaines études de chirurgie cardiaque (57), avec une nouvelle tendance (non statistiquement significative) dans l'étude PACMAN. Nous remarquons également que l'incidence d'autres complications cardiaques, tel que le syndrome coronarien aigu, n'a pas été modifiée par la prise ou non de Dexaméthasone, bien que cet effet indésirable potentiel avait été suggéré par l'étude réalisé dans le cadre de la chirurgie cardiaque (15).

L'hyperglycémie est un effet indésirable connu et fréquent des corticoïdes. Cette complication nécessite une vigilance particulière. Une précédente étude rétrospective a identifié l'hyperglycémie peropératoire comme un facteur de risque indépendant de complications postopératoires lors de chirurgie cardiaque (58). Une observation similaire a été rapportée hors chirurgie cardiaque (59). Il est intéressant de remarquer que ce facteur de risque est d'autant plus élevé chez les patients non diabétiques (59), probablement en lien avec une utilisation moindre d'insuline dans cette population. Dans notre étude, nous avons observé que les besoins en insuline sont modérément majorés dans le groupe Dexaméthasone, bien que les contrôles glycémiques itératifs n'aient pas révélé de différence entre les 2 groupes, les glycémies étant

bien corrigées par l'apport d'insuline exogène. Ainsi, sous couvert d'une utilisation appropriée d'insuline, les désordres glycémiques engendrés par la Dexaméthasone semblent bien contrôlés. Nous pouvons donc penser que cet effet indésirable potentiel n'a pas ou peu de répercussions cliniques et qu'il ne doit pas remettre en cause l'utilisation des corticoïdes (60). Si son utilisation venait à se généraliser, nous pourrions suggérer une surveillance glycémique péri-opératoire accrue de tous les patients, diabétiques ou non.

Points forts et points faibles de l'étude

Le critère de jugement principal non statistiquement significatif dans cette étude peut être lié à la population étudiée. A posteriori, nous remarquons que les patients choisis n'ont peut-être pas eu la gravité clinique escomptée, au regard des scores ASA préopératoires, et des scores de SOFA relativement bas au cours du suivi. Une sélection de patients, avec un risque plus élevé de complications, serait peut-être intéressante.

Les points forts de cet essai contrôlé randomisé en double aveugle résident dans le nombre élevé de participants et dans son caractère multicentrique. Les interventions réalisées sont principalement des chirurgies courantes, permettant un large champ d'application des résultats de l'étude. Les recommandations concernant la prise en charge péri-opératoire (prophylaxie antimicrobienne, stratégie ventilatoire, prévention de l'hypotension, réchauffement peropératoire) ont été, dans l'ensemble, bien appliquées et ont permis de limiter la variabilité entre les centres. L'analyse statistique en ITT permet de s'approcher au mieux de l'utilisation en pratique courante du médicament (erreur d'administration, erreur de population) et reflète ainsi au mieux l'efficacité de la molécule étudiée.

Cependant, l'étude PACMAN a aussi souffert de certaines limites. Nous avons utilisé un critère de jugement principal composite qui ne permet pas de démontrer une réduction de chaque complication postopératoire spécifiquement. De plus, notre critère de jugement principal n'incluait pas les complications cardiaques, même si ce choix peut facilement être expliqué par les physiopathologies différentes de ces complications. Enfin, la puissance de l'étude n'était peut-être pas suffisante pour montrer un effet de la Dexaméthasone sur le critère de jugement principal. En dépit de notre estimation correcte de l'incidence du critère de jugement principal dans le groupe placebo (prédit 20% contre 19,9% observé), a posteriori il s'avère que la réduction du critère de jugement principal n'était que de 3% (au lieu des 6%

escomptés), et en conséquence notre étude n'avait qu'une probabilité de 30% de démontrer une telle réduction de 3%.

Conclusion

Dans cet essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle à l'échelle nationale, la Dexaméthasone ne permet pas réduire l'incidence du score composite principal de décès et de complications majeures chez les patients subissant une chirurgie non cardiaque majeure.

Néanmoins, on constate une réduction significative du recours à la ventilation mécanique en postopératoire ainsi qu'une diminution de la morbi-mortalité dans le cadre des chirurgies non thoraciques.

Ainsi, au vu du coût du médicament et de son excellente tolérance, nous recommandons l'administration de Dexaméthasone en péri-opératoire de toute chirurgie majeure non cardiaque et non thoracique chez des patients à risque accru de complications post-opératoires.

Une nouvelle étude, excluant les patients subissant une chirurgie thoracique, semblerait intéressante pour confirmer ces résultats encourageants.

TABLEAUX ET FIGURES

	ACTIVITE ANTI- INFLAMMATOIRE	ACTIVITE MINERALO CORTICOIDE	EQUIVALENCE DES DOSES (mg)	DEMI-VIE BIOLOGIQUE (HEURES)
HYDROCORTISONE	1	1	20	8-12
METHYLPREDNISOLONE	5	0,5	4	12-36
DEXAMETHASONE	25	0	0,75	36-54

Tableau 1 : Les différents glucocorticoïdes de synthèse et leurs activités (les activités sont exprimées relativement à celles de l'hydrocortisone)

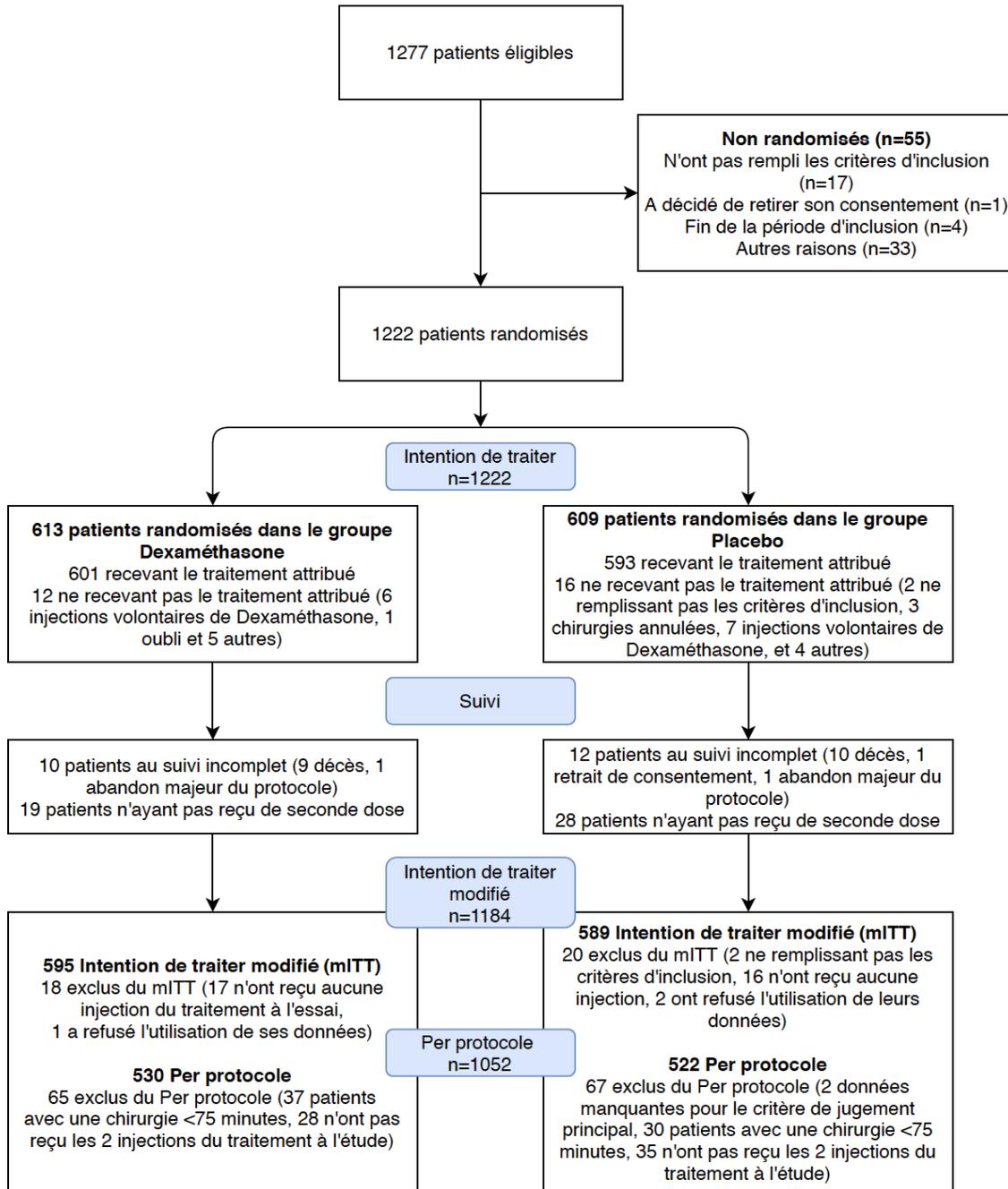


Figure 1 : recrutement, randomisation et suivi

Tableau 2 – Données démographiques de la population étudiée (ITT)

	Total	Groupe Dexaméthasone	Nombre de patients avec données	Groupe Placebo	Nombre de patients avec données
Age (années) – médiane (25-75 ^{ème} percentile)	69 (65-74)	69 (64-73)	611	70 (65-74)	605
IMC – médiane (25-75 ^{ème} percentile)	26.2 (23.1-29.4)	26.1 (23.1-29.6)	611	26.3 (23.1-29.4)	607
Sexe masculin – no. (%)	769 (63.1)	389 (63.7)	611	380 (62.6)	607
Antécédents médicaux – no. (%)					
Hypertension artérielle	659 (57.2)	329 (57)	611	330 (57)	605
Diabète	239 (20.7)	122 (21.1)		117 (20.3)	
Coronaropathie	132 (11.5)	67 (11.6)		65 (11.3)	
Insuffisance pulmonaire chronique	151(13.1)	78 (13.5)		73 (12.7)	
Insuffisance rénale chronique	84 (7.3)	37 (6.4)		47 (8.2)	
Accident vasculaire cérébral	76 (6.6)	38 (6.6)		38 (6.6)	
Fumeur	151 (13.1)	86 (14.9)		65 (11.3)	
Dénutrition	92 (8)	42 (7.3)		50 (8.7)	
Support nutritionnel préopératoire – no. (%)	234 (19.3)	108 (17.7)	610	126 (20.9)	603
Chimiothérapie néo-adjuvante – no. (%)	209 (17.3)	113 (18.5)	610	96 (15.9)	603
Score American Society of Anaesthesiology (ASA)					
I-II	815 (66.9)	413 (67.6)	611	402 (66.2)	607
III-IV	403 (33.1)	198 (32.4)		205 (33.8)	
Bilan biologique à l'inclusion– médiane (25-75 ^{ème} percentile)					
Leucocytes (10 ⁹ /L)	6.9 (5.6-8.5)	6.9 (5.6-8.6)	525	6.9 (5.7-8.4)	528
Neutrophiles (10 ⁹ /L)	4.3 (3.2-5.5)	4.3 (3.2-5.6)	404	4.4 (5.2-5.4)	392
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	1.7 (1.3-2.2)	1.7 (1.2-2.3)	403	1.7 (1.3-2.1)	392
Creatinine (µmol/L)	73 (62-88)	73 (62-88)	504	73 (62-90)	511
Chirurgie en urgence – no. (%)	69 (5.7)	35 (5.8)	608	34 (5.6)	603
Type d'incision chirurgicale – no. (%)					
Coelioscopie	390 (32.3)	201 (33.1)	607	189 (31.3)	603
Laparotomie	908 (75)	448 (73.8)		460 (76.3)	
Type de chirurgie – no. (%)					
Carcinologique	804 (65.8)	401 (65.4)	613	403 (66.2)	609
Intra-thoracique	150 (12.3)	76 (12.4)		74 (12.2)	
Abdominale / pelvienne	774 (64)	396 (65.3)		378 (62.7)	
Vasculaire	68 (5.6)	30 (4.9)		38 (6.3)	
Orthopédique	176 (14.6)	92 (15.2)		84 (13.9)	
Tête et cou	82 (6.8)	48 (7.9)		34 (5.6)	

	Total	Groupe Dexaméthasone	Nombre de patients avec données	Groupe Placebo	Nombre de patients avec données
Antibioprophylaxie – no. (%)	1078 (89.1)	550 (90.6)	607	528 (87.6)	603
Réchauffement peropératoire – no. (%)	1142 (94.4)	575 (93.4)	607	575 (95.4)	603
Complications peropératoires – no. (%)					
Toute complication	88 (7.3)	42 (6.9)	607	46 (7.6)	603
Choc hémorragique	32 (2.8)	15 (2.6)	571	17 (3)	563
Perforation d'organe	7 (0.6)	3 (0.5)	571	4 (0.7)	563
Durée de chirurgie, min – médiane (25-75 ^{ème} percentile)	189 (120-300)	196 (121-309)	604	181 (115-291)	601
Délai entre la fermeture et l'injection du traitement à l'étude (min) – médiane (25-75 ^{ème} percentile)	10 (0-29)	10 (0-27)	593	10 (0-30)	585
Dose de dexaméthasone ou placebo, mg (25-75 ^{ème} percentile)	15 (13-17)	15 (13-17)	593	15 (13-17)	585
Paramètres de ventilation mécanique					
Volume courant (mL) – médiane (25-75 ^{ème} percentile)	470 (425-510)	470 (430-510)	593	470 (420-510)	584
PEEP (cmH ₂ O) – médiane (25-75 ^{ème} percentile)	5 (4-6)	5 (4-6)	586	5 (5-6)	578
Manœuvres de recrutement – no. (%)	606 (50.1)	302 (49.8)	606	304 (50.4)	603
Support hémodynamique – no. (%)					
Monitoring du VES	211 (17.5)	102 (16.8)	606	109 (18.1)	603
Transfusion sanguine	119 (9.8)	54 (8.9)	607	65 (10.8)	603
Anesthésie locorégionale – no. (%)			535		547
Rachianesthésie	63 (10.9)	35 (11.8)		28 (9.9)	
Analgésie péridurale	247 (42.7)	121 (40.7)		126 (44.7)	
Analgésie périnerveuse	122 (21.1)	59 (19.9)		63 (22.3)	
Infiltration chirurgicale	153 (26.4)	86 (29)		67 (23.8)	

Tableau 3- Critères de jugements

	Groupe Dexamethasone	Nombre de patients avec données	Groupe Placebo	Nombre de patients avec données	Hazard Ratio ou Odds Ratio ajusté ou Coefficient (95%CI)	Valeur p
Critère de jugement principal : morbi-mortalité dans les 14 premiers jours postopératoires – no. (%)	104 (17.1)	608	123 (20.4)	603	0.78 (0.59 ; 1.04) ‡	0.09
Mortalité toutes causes confondues	12 (2)	613	14 (2.3)	609	1.00 (0.99 ; 1.01) †	0.29
Infection postopératoire (sepsis, pneumonie)	81 (13.2)	608	97 (16.1)	603	0.82 (0.61 ; 1.12) *	0.21
Détresse respiratoire nécessitant une ventilation mécanique	43 (7.1)	608	56 (9.3)	603	0.68 (0.53 ; 0.88) *	0.003
Critère de jugement principal selon stratifications						
Avec cancer	86 (21.7)	397	104 (26.1)	399	0.77 (0.55 ; 1.10) ‡	/
Sans cancer	18 (8.5)	211	19 (9.3)	185	0.91 (0.59 ; 1.39) ‡	/
Avec chirurgie intra-thoracique	32 (42.1)	76	27 (36.5)	74	1.11 (0.56 ; 2.21) ‡	/
Sans chirurgie intra-thoracique	72 (13.5)	532	96 (18.2)	529	0.71 (0.53 ; 0.96) ‡	/
Classification de Clavin-Dindo au 28 ^{ème} jour – no. (%)						
Grade 0 (pas de complication)	348 (57.2)	608	322 (53.4)	603	1.09 (0.87 ; 1.36) *	/
Grade 1 (sans intervention nécessaire)	34 (5.6)		39 (6.5)			
Grade 2 (avec intervention médicamenteuse)	120 (19.7)		144 (23.9)			
Grade 3a-b (avec radio-intervention ou chirurgie)	74 (12.2)		64 (10.6)			
Grade 4a-b (avec hospitalisation en soins continus)	20 (3.3)		22 (3.7)			
Grade 5 (décès)	12 (2)		12 (1.9)			
Syndrome de détresse respiratoire aiguë – no. (%)	13 (2.1)	608	16 (2.7)	603	0.82 (0.45 ; 1.47) ‡	/
Insuffisance rénale aiguë postopératoire, KDIGO ≥ 2 – no. (%)	18 (2.9)	608	35 (5.8)	603	0.53 (0.31 ; 0.91) ‡	
Taux sanguin de CRP (mg/mL) – médiane (25-75 ^{ème} percentile)						
Jour 0 (avant 1 ^{ère} injection)	4 (2.7)	587	4 (1.7)	582	-3.37 (-5.65 ; -1.08) #	
Jour 1	54 (26.98)	589	82 (46.129)	579		
Jour 2	53 (25.98)	552	133 (85.203)	545		
Ventilation mécanique non-invasive au 14 ^{ème} jour – no. (%)	35 (5.8)	608	49 (8.1)	603	0.67 (0.42 ; 1.07) ‡	/
Durée, en jours – médiane (25-75 ^{ème} percentile)	0 (0-0)		0 (0-0)		0.69 (0.52 ; 0.91) *	
Ventilation mécanique invasive au 14 ^{ème} jour – no. (%)	16 (2.6)		20 (3.3)		0.78 (0.40 ; 1.53) ‡	
Durée, en jours – médiane (25-75 ^{ème} percentile)	0 (0-0)		0 (0-0)		0.66 (0.39 ; 1.11) *	
Hospitalisation en unité de soins intensifs, total – no. (%)	307 (50.5)	608	296 (49.1)	603	1.08 (0.85 ; 1.39) ‡	/
Admission non prévue / ré-admission	39 (12.7)	608	35 (11.8)	603	1.11 (0.68 ; 1.82) ‡	/
Hospitalisation en USI – jours, médiane (25-75 ^{ème} percentile)	1 (0-4)	608	0 (0-5)	603	1.03 (0.89 ; 1.19) *	/
Hospitalisation totale – jours, médiane (25-75 ^{ème} percentile)	27 (20.28)	606	27 (21.28)	602	1.01 (0.91-1.12) *	/
Jours sans hôpital au 28 ^{ème} jour – médiane (25-75 ^{ème} percentile)	1 (0-8)	606	1 (0-7)	602	1.01 (0.91-1.12) *	/

- ‡ Marginal Odds Ratio calculé selon un modèle de régression logistique, ajusté sur les facteurs de stratification et sur l'effet aléatoire du centre
- † Marginal Hazard Ratio calculé selon un modèle de Cox ajusté sur les facteurs de stratification et sur l'effet aléatoire du centre
- * Marginal Hazard Ratio calculé selon un modèle de risque compétitif ajusté sur les facteurs de stratification et sur l'effet aléatoire du centre
- * Marginal Odds Ratio calculé selon un modèle de régression logistique ordinale ajusté sur les facteurs de stratification et sur l'effet aléatoire du centre
- # Marginal coefficient calculé selon un modèle de régression linéaire mixte ajusté sur les facteurs de stratification et sur l'effet aléatoire du centre

Tableau 3 : Critères de jugements (suite)

	Groupe Dexamethasone	Nombre de patients avec données	Groupe Placebo	Nombre de patients avec données	Hazard Ratio ou Odds Ratio ou Coefficient (95%CI)
Nombre de patients hospitalisés au 14 ^{ème} jour	596 (98,4)	606	589 (97,8)	602	
Nombre de patients hospitalisés au 28 ^{ème} jour	264 (43,6)		267 (55,7)		
Localisation du sepsis – no. (%)		93		107	
Pneumonie	15 (16,1)		19 (17,8)		0.73 (0.36 ; 1.47)‡
Infection du site opératoire	53 (57,0)		60 (56,1)		1.04 (0.59 ; 1.84)‡
Septicémie	7 (7,5)		11 (10,3)		0.75 (0.31 ; 1.83)‡
Infection urinaire	17 (18,0)		14 (13,1)		1.53 (0.75 ; 3.11)‡
Sévérité du sepsis – no. (%)					0.77 (0.41 ; 1.44)X
Sepsis	69 (74,2)		78 (72,9)		
Sepsis sévère	18 (19,4)		18 (16,8)		
Choc septique	6 (6,5)		11 (10,3)		
Complications cardiaques – no. (%)		613		609	
Fibrillation atriale / Flutter	4 (0,7)		10 (1,6)		0.38 (0.14 ; 1.06)‡
Syndrome coronarien aigu	1 (0,2)		0 (0,0)		
Insuffisance cardiaque	0 (0,0)		1 (0,2)		
Score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)					0.02 (-0.12 ; 0.17)#
SOFA - Jour 1	0.6 (1,4)	564	0.6 (1,4)	556	
SOFA – Jour 3	0.5 (1,3)	528	0.5 (1,3)	526	
Insuffisance rénale aiguë postopératoire, KDIGO=3 – no. (%)	7 (1,1)	608	13 (2,2)	603	0.56 (0.23 ; 1.40)‡
Vomissements – no. (%)	53 (8,7)	607	76 (12,6)	603	0.66 (0.44 ; 0.98)‡

‡ Marginal Odds Ratio calculé selon un modèle de régression logistique ajusté sur les facteurs de stratification et sur l'effet aléatoire du centre

X Marginal Odds Ratio calculé selon un modèle de régression logistique ordinaire ajusté sur les facteurs de stratification et sur l'effet aléatoire du centre

Marginal coefficient calculé selon un modèle de régression logistique mixte linéaire ajusté sur les facteurs de stratification et sur l'effet aléatoire du centre

Tableau 4 : Critères de tolérance

	Groupe Dexaméthasone (n= 613)	Groupe Placebo (n=609)	Odds Ratio ou Coefficient (IC 95%)	Valeur P
Effets secondaires – no. (%)	288 (47.0)	296 (48.6)	0.92 (0.74 ; 1.15) ‡	0.46
Effets secondaires graves – no. (%)	106 (17.3)	103 (16.9)	1.03 (0.75 ; 1.42) ‡	0.86
Tolérance digestive – no. (%)			/	
Ulcère gastroduodéal	3 (0.5)	2 (0.3)	1.50 (0.26 ; 8.69) ‡	0.65
Saignement digestif	18 (3.0)	14 (2.3)	1.29 (0.47 ; 2.13) ‡	0.49
Fistule anastomotique	17 (2.8)	23 (3.8)	0.70 (0.38 ; 1.31) ‡	0.27
Tolérance métabolique – no. (%)				
Hypokaliémie*	74 (12.4)	110 (18.8)	0.59 (0.43 ; 0.81) ‡	0.001
Hyponatrémie *	164 (27.4)	144 (24.6)	1.14 (0.89; 1.45) ‡	0.31
Hypernatrémie *	8 (1.3)	20 (3.4)	0.38 (0.17 ; 0.86) ‡	0.02
Hypocalcémie *	159 (29.7)	190 (36.1)	0.71 (0.56 ; 0.90) ‡	0.005
Contrôle glycémique				
Glycémie, mmol/L– médiane (25-75 ^{ème} percentile)				
Jour 1	8.4 (6.9 – 10.2)	7.3 (6.3 – 8.8)	9.56 (-7.91 ; 27.03) #	0.28
Jour 2	7.7 (6.4 – 9.2)	7.0 (6.0 – 8.2)		
Jour 3	6.2 (5.2 – 7.6)	6.4 (5.5 – 7.8)		
Nécessité d'une insulinothérapie – no. (%)	166 (27.4)	131 (21.7)	1.36 (0.99 ; 1.88) ‡	0.06
Dose totale d'insuline, UI/jour – médiane (25-75 ^{ème} percentile)			-0.97 (-5.73 ; 3.78) #	0.69
Jour 1	27.0 (12.0 – 46.0)	24.0 (11.0 – 44.0)	/	
Jour 2	24.0 (12.0 – 42.0)	24.0 (9.0 – 38.0)	/	
Jour 3	16.0 (3.0 – 30.5)	15.5 (4.0 (37.5)	/	
Cicatrisation – no. (%)				
Normale	541 (89.6)	536 (89.9)	1.05 (0.72 ; 1.54) ‡	0.79
Retardée	41 (6.8)	34 (5.7)	1.22 (0.64 ; 2.33) ‡	0.50
Désunion	22 (3.6)	26 (4.4)	0.84 (0.46 ; 1.55) ‡	0.58

‡ Marginal Odds Ratio calculé selon un modèle de régression logistique ajusté sur les facteurs de stratification et sur l'effet aléatoire du centre

Marginal coefficient calculé selon un modèle de régression logistique mixte linéaire ajusté sur les facteurs de stratification et sur l'effet aléatoire du centre

* Selon valeurs normales en fonction des centres

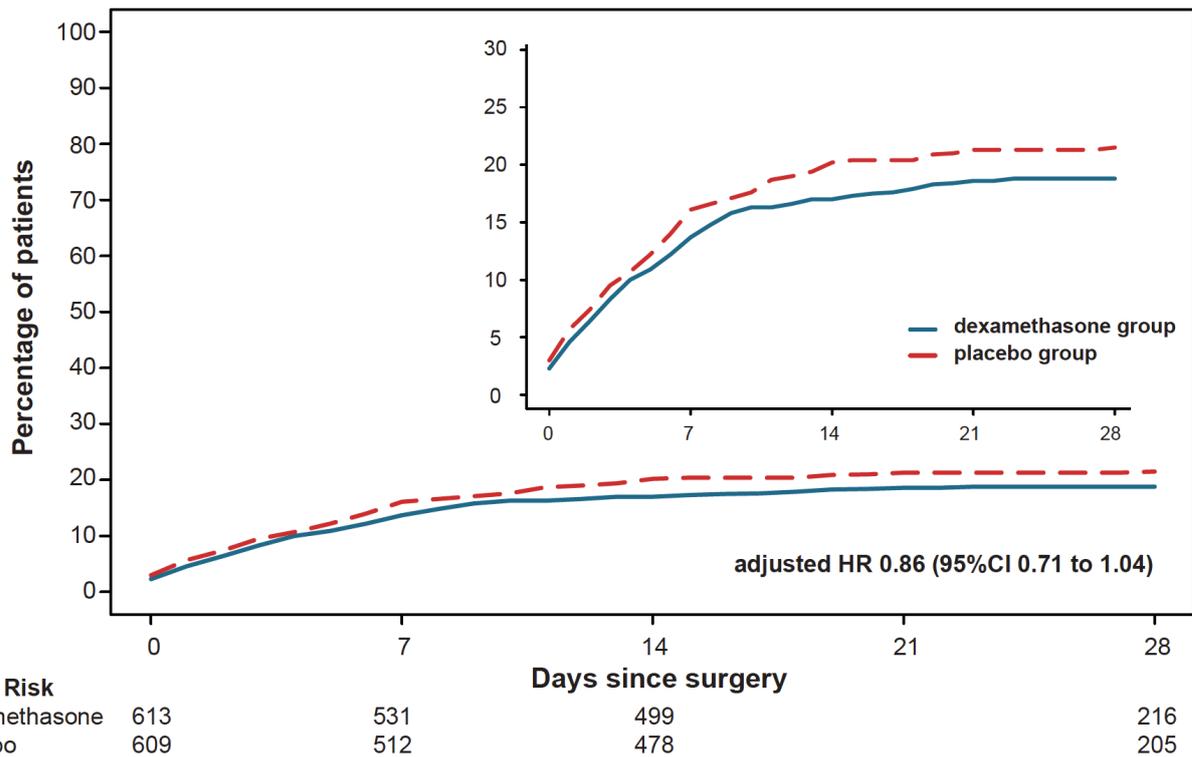


Figure 2 : critère de jugement principal

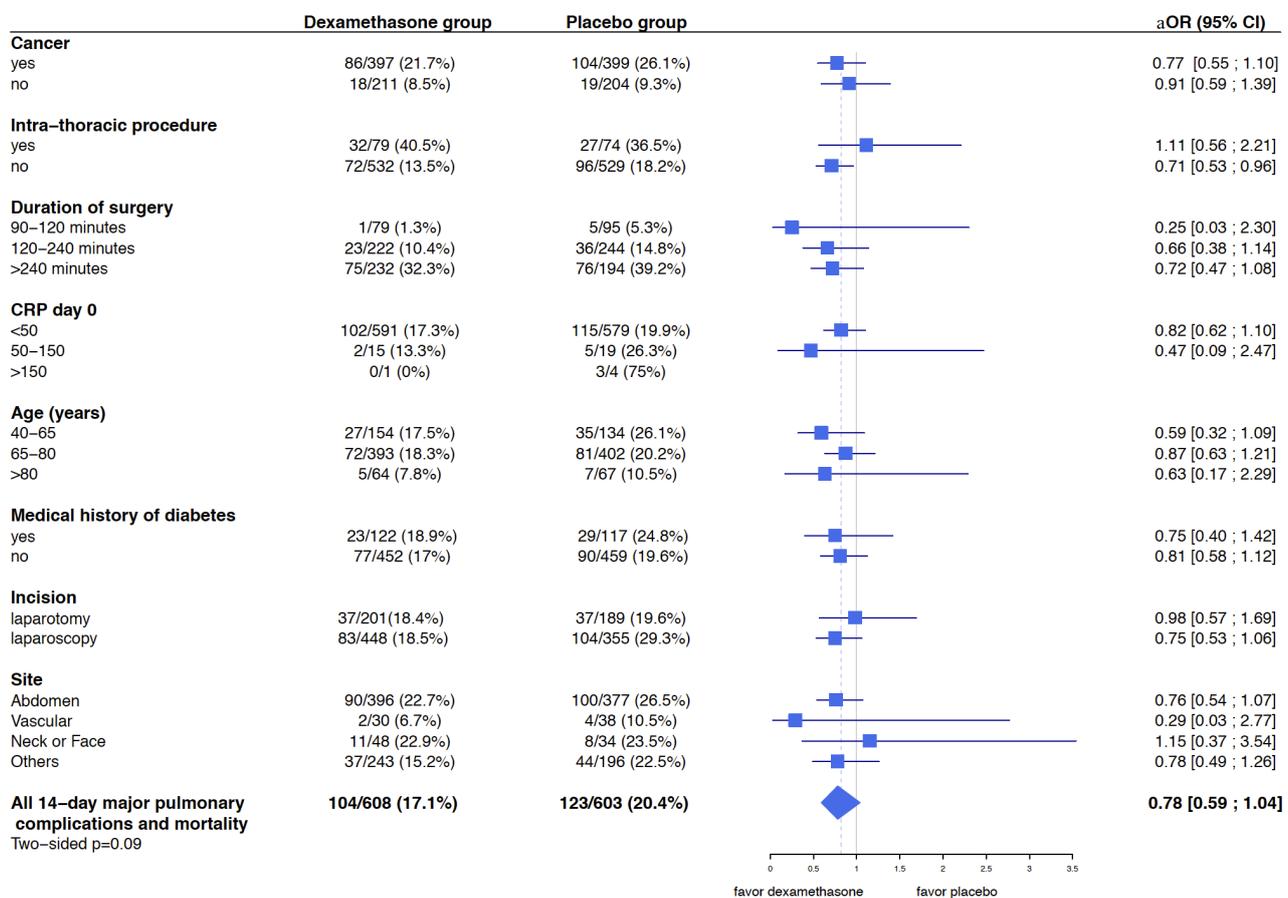
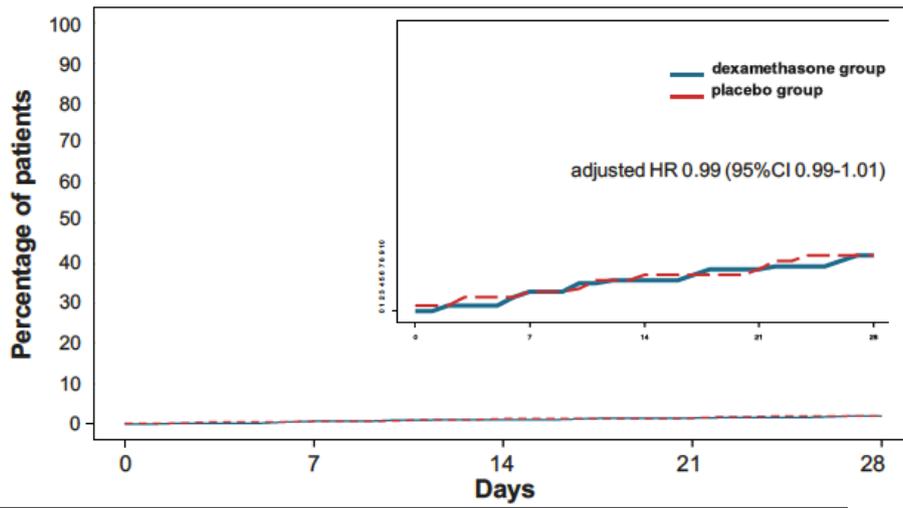
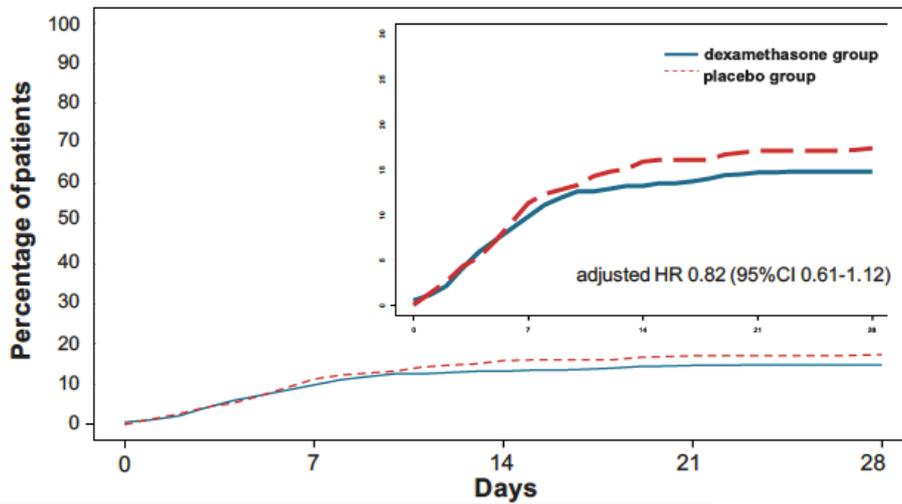


Figure 3 : analyse en sous-groupes du critère de jugement principal

A. Distribution de la mortalité



B. Distribution du sepsis et/ou pneumonie jusqu'au 28^{ème} jour



C. Distribution du besoin en ventilation mécanique

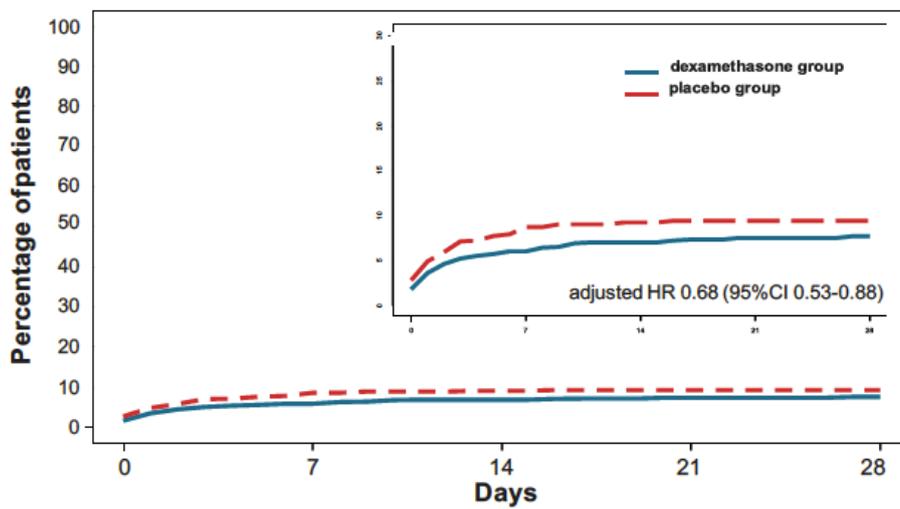


Figure 4 : Critère de jugement principal composite

ANNEXES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ASA : American Society of Anesthesiologists

AVK : antagoniste de la vitamine K

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IADE : Infirmier Anesthésiste Diplômé d'État

IMC : indice de masse corporelle

ITT : intention de traiter

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

MET : équivalent métabolique

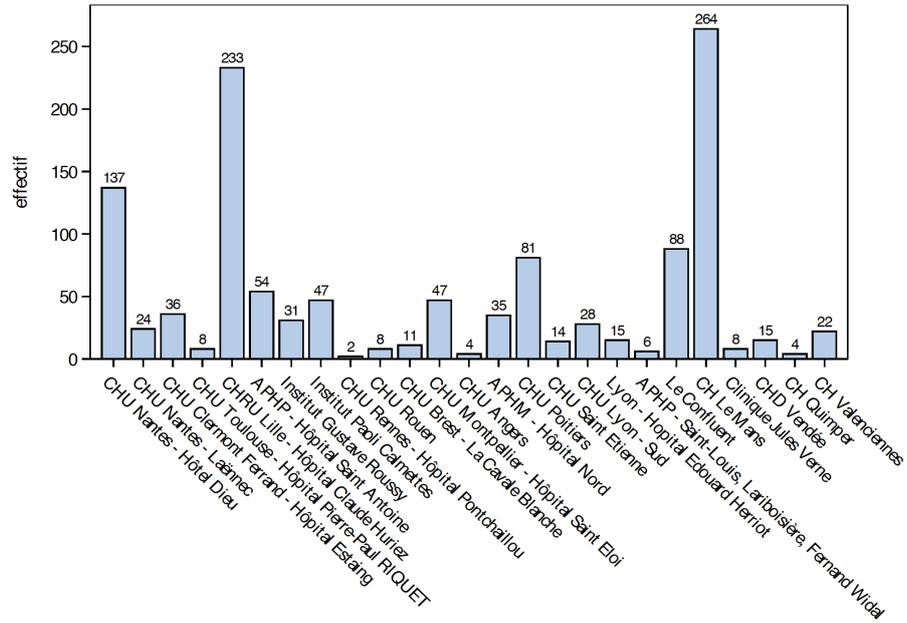
PEEP : Positive End Expiratory Pressure = Pression expiratoire positive

Score SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment score

SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

USI : Unités de Soins Intensifs



Annexe 1 : Centres Hospitaliers participants

CHU de Nantes – RC17_0029 - Etude PACMAN

DEXAMETHASONE 20mg/5mL ou placebo inj.
Voie IV ; solution injectable en ampoule (5mL)
 Conditions d'utilisation et posologie : se reporter au protocole

Traitement numéro : **UT_C28_0104**
 Patient : N° :
 Investigateur : Date :
 Lot : 1497 Péréemption : 30/04/2020

A conserver entre +15 et +25°C - Utilisation sous stricte surveillance médicale -
 Médicament pour essai clinique
 CHU – 5, allée de l'Île Gloriette – 44000 Nantes - Tél : 02.40.08.33.33

Annexe 2 : présentation des ampoules utilisées dans le cadre de l'étude

SEPSIS = dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection

- Score SOFA ≥ 2 ou augmentation de ≥ 2 points si dysfonction d'organe présente avant infection
- Score SOFA ≥ 2 = risque de mortalité de 10 % dans la population générale de patients hospitalisés avec une suspicion d'infection

CHOC SEPTIQUE : SEPSIS + critères suivants :

- Vasopresseurs QSP PAM ≥ 65 mmHg
- Lactate >2 mmol/L
- Malgré la correction d'une hypovolémie

Annexe 3 : Définition du sepsis

Paramètres	Score: 0	Score: 1	Score: 2	Score: 3	Score: 4
Pao ₂ /FIO ₂	≥ 400 mmHg (53,3 kPa)	< 400 mmHg (53,3 kPa)	< 300 mmHg (40 kPa)	< 200 mmHg (26,7 kPa) avec assistance respiratoire	< 100 mmHg (13,3 kPa) avec assistance respiratoire
Plaquettes	≥ 150 G/L	< 150 G/L	< 100 G/L	< 50 G/L	< 20 G/L
Bilirubine	$\geq 1,2$ mg/dL (20 micromol/L)	1,2–1,9 mg/dL (20–32 micromol/L)	2,0–5,9 mg/dL (33–101 micromol/L)	6,0–11,9 mg/dL (102–204 micromol/L)	$> 12,0$ mg/dL (204 micromol/L)
Cardiovasculaire	PA moyenne ≥ 70 mmHg	PA moyenne < 70 mmHg	Dopamine < 5 mcg/kg/min pendant 1 h \geq ou Toute dose de dobutamine	Dopamine 5,1 à 15 mcg/kg/min pendant ≥ 1 h ou Adrénaline $\leq 0,1$ mcg/kg/min pendant ≥ 1 h ou Noradrénaline $\leq 0,1$ mcg/kg/min pendant ≥ 1 h	Dopamine > 15 mcg/kg/min pendant ≥ 1 h ou Adrénaline $> 0,1$ mcg/kg/min pendant ≥ 1 h ou Noradrénaline $> 0,1$ mcg/kg/min pendant ≥ 1 h
Score de Glasgow	15 points	13–14 points	10–12 points	6–9 points	< 6 points
Créatinine	$< 1,2$ mg/dL (110 micromol/L)	1,2–1,9 mg/dL (110–170 micromol/L)	2,0–3,4 mg/dL (171–299 micromol/L)	3,5–4,9 mg/dL (300–400 micromol/L)	$> 5,0$ mg/dL (440 micromol/L)
Diurèse	—	—	—	< 500 mL/jour	< 200 mL/jour

Annexe 4 : score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment score)

Grade	Définition
Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.
IIIa	Sans anesthésie générale
IIIb	Sous anesthésie générale
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs
IVa	Défaillance d'un organe
IVb	Défaillance multi-viscérale
Grade V	Décès
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)

Annexe 5 : Classification de Clavin-Dindo

Stade	Créatinine	Diurèse
1	1.5-1.9 x la <u>baseline</u> ou Augmentation $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$	< 0.5 ml/kg/h pour 6-12h
2	2.0-2.9 x la <u>baseline</u>	< 0.5 ml/kg/h pour $\geq 12\text{h}$
3	3.0 x la <u>baseline</u> ou Augmentation $\geq 353.6 \mu\text{mol/l}$ ou Début de l'épuration extra-rénale ou Chez patient < 18 ans, diminution du DFGe < 35 ml/ min/1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/h pour $\geq 24\text{h}$ ou Anurie pour $\geq 12\text{h}$

Annexe 3 : Classification KDIGO

BIBLIOGRAPHIE

1. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *The Lancet*. avr 2015;385:S11.
2. International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth*. 31 oct 2016;117(5):601-9.
3. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *The Lancet*. sept 2012;380(9847):1059-65.
4. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among Patients in the Medicare Fee-for-Service Program. *N Engl J Med*. 2 avr 2009;360(14):1418-28.
5. 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*. sept 2012;380(9847):1075-81.
6. Jhanji S, Thomas B, Ely A, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Mortality and utilisation of critical care resources amongst high-risk surgical patients in a large NHS trust. *Anaesthesia*. juill 2008;63(7):695-700.
7. Annane D. The Role of ACTH and Corticosteroids for Sepsis and Septic Shock: An Update. *Front Endocrinol [Internet]*. 20 juin 2016 [cité 27 juill 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913096/>
8. 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*. févr 2008;34(2):344-9.
9. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert P-E, Francois B, Korach J-M, et al. Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. :10.
10. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. mars 2018;378(9):809-18.
11. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Emergency and Critical Care Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 6 déc 2019 [cité 21 mars 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002243.pub4>
12. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. mars 2017;43(3):304-77.
13. Roquilly A. Hydrocortisone Therapy for Patients With Multiple Trauma: The Randomized Controlled HYPOLYTE Study. *JAMA*. 23 mars 2011;305(12):1201.
14. 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. *Lancet Respir Med*. sept 2014;2(9):706-16.
15. 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*. sept 2015;386(10000):1243-53.
16. Lomivorotov V, Kornilov I, Boboshko V, Shmyrev V, Bondarenko I, Soynov I, et al. Effect of Intraoperative Dexamethasone on Major Complications and Mortality Among Infants Undergoing Cardiac Surgery: The DECISION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 23 juin 2020;323(24):2485.

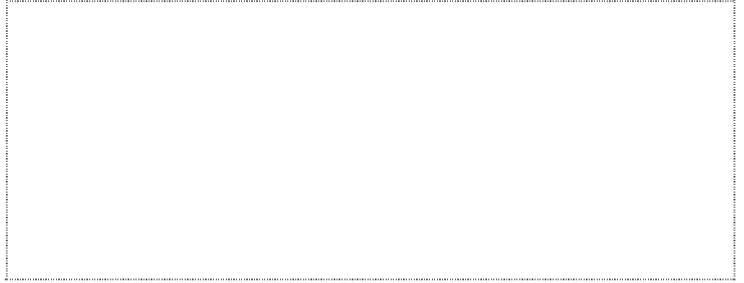
17. Dieleman JM. Intraoperative High-Dose Dexamethasone for Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 7 nov 2012;308(17):1761.
18. Yared J-P, Bakri MH, Erzurum SC, Moravec CS, Laskowski DM, Van Wagoner DR, et al. Effect of dexamethasone on atrial fibrillation after cardiac surgery: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. févr 2007;21(1):68-75.
19. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, Beek D van de. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [cité 27 juill 2020];(9). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004405.pub5/full/fr>
20. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 17 févr 2015;313(7):677-86.
21. Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cité 30 juill 2020];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007720.pub3/abstract>
22. Siemieniuk RAC, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 6 oct 2015;163(7):519-28.
23. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 18 avr 2015;385(9977):1511-8.
24. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 17 juill 2020;0(0):null.
25. 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. *N Engl J Med*. 10 juin 2004;350(24):2441-51.
26. 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*. sept 2011;115(3):575-88.
27. De Oliveira GS, Ahmad S, Fitzgerald PC, Marcus RJ, Altman CS, Panjwani AS, et al. Dose ranging study on the effect of preoperative dexamethasone on postoperative quality of recovery and opioid consumption after ambulatory gynaecological surgery. *BJA Br J Anaesth*. 1 sept 2011;107(3):362-71.
28. 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. *BJA Br J Anaesth*. 1 sept 2011;107(3):446-53.
29. Srinivasa S, Kahokehr AA, Yu T-C, Hill AG. Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg*. août 2011;254(2):183-91.
30. 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*. 23 2018;11:CD011940.
31. Weijts 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. *Eur J Anaesthesiol EJA*. déc 2014;31(12):685–694.
32. Corcoran TB, Myles PS, Forbes AB, O’Loughlin E, Leslie K, Story D, et al. The perioperative administration of dexamethasone and infection (PADDI) trial protocol: rationale and design of a pragmatic multicentre non-inferiority study. *BMJ Open*. 1 sept 2019;9(9):e030402.
33. Asehnoune K, Hotchkiss RS, Monneret G. Understanding why clinicians should care about danger-associated molecular patterns. *Intensive Care Med*. avr 2016;42(4):611-4.

34. Talmor M, Hydo L, Barie PS. Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay, and mortality in critical surgical illness: effect of intensive care unit resuscitation. *Arch Surg Chic Ill* 1960. janv 1999;134(1):81-7.
35. Bouras M, Asehnoune K, Roquilly A. Contribution of Dendritic Cell Responses to Sepsis-Induced Immunosuppression and to Susceptibility to Secondary Pneumonia. *Front Immunol*. 2018;9:2590.
36. Li CC, Munitic I, Mittelstadt PR, Castro E, Ashwell JD. Suppression of Dendritic Cell-Derived IL-12 by Endogenous Glucocorticoids Is Protective in LPS-Induced Sepsis. *PLOS Biol*. 6 oct 2015;13(10):e1002269.
37. 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*. 15 févr 2003;167(4):512-20.
38. Roquilly A, Broquet A, Jacqueline C, Masson D, Segain JP, Braudeau C, et al. Hydrocortisone Prevents Immunosuppression by Interleukin-10+ Natural Killer Cells After Trauma-Hemorrhage: *Crit Care Med*. déc 2014;42(12):e752-61.
39. Kanangat S, Meduri GU, Tolley EA, Patterson DR, Meduri CU, Pak C, et al. Effects of cytokines and endotoxin on the intracellular growth of bacteria. *Infect Immun*. juin 1999;67(6):2834-40.
40. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*. juill 1995;23(7):1294-303.
41. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 9 oct 2004;364(9442):1321-8.
42. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med*. 6 juill 2004;141(1):47-56.
43. Lepelletier Y, Zollinger R, Ghirelli C, Raynaud F, Hadj-Slimane R, Cappuccio A, et al. Toll-like receptor control of glucocorticoid-induced apoptosis in human plasmacytoid predendritic cells (pDCs). *Blood*. 4 nov 2010;116(18):3389-97.
44. Molijn GJ, Spek JJ, van Uffelen JC, de Jong FH, Brinkmann AO, Bruining HA, et al. Differential adaptation of glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis or septic shock. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 1995;80(6):1799-803.
45. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE, American College of Physicians. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 18 avr 2006;144(8):581-95.
46. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol EJA*. juin 2013;30(6):270–382.
47. Weber WP, Mujagic E, Zwahlen M, Bundi M, Hoffmann H, Soysal SD, et al. Timing of surgical antimicrobial prophylaxis: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(6):605-14.
48. Futier E, Constantin J-M, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A Trial of Intraoperative Low-Tidal-Volume Ventilation in Abdominal Surgery. *N Engl J Med*. août 2013;369(5):428-37.
49. Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 10 2017;318(14):1346-57.
50. Chanques G, Conseil M, Roger C, Constantin J-M, Prades A, Carr J, et al. Immediate interruption of sedation compared with usual sedation care in critically ill postoperative patients (SOS-Ventilation): a randomised, parallel-group clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):795-805.
51. Gestion du patient diabétique en péri-opératoire - La SFAR [Internet]. Société Française

d'Anesthésie et de Réanimation. 2018 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://sfar.org/gestion-du-patient-diabetique/>

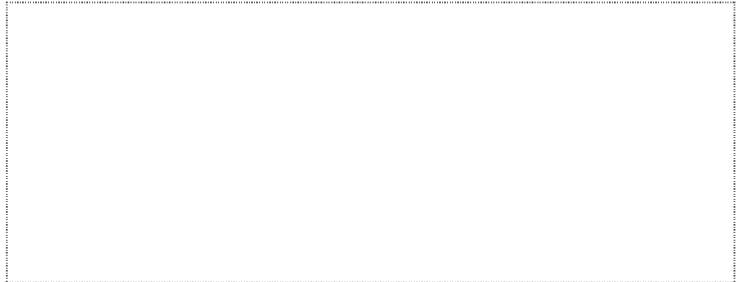
52. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801.
53. Wong SL, Revels SL, Yin H, Stewart AK, McVeigh A, Banerjee M, et al. Variation in hospital mortality rates with inpatient cancer surgery. *Ann Surg*. avr 2015;261(4):632-6.
54. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 4 juin 2014;311(21):2181-90.
55. 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. *Lancet Lond Engl*. 01 2019;393(10187):2213-21.
56. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet Lond Engl*. 23 2019;394(10212):1949-64.
57. Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ, Sun J, Rubens FD, Thorlund K, et al. Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. nov 2008;29(21):2592-600.
58. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc*. juill 2005;80(7):862-6.
59. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatcliffe C, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care*. août 2010;33(8):1783-8.
60. Abdelmalak BB, Bonilla AM, Yang D, Chowdary HT, Gottlieb A, Lyden SP, et al. The hyperglycemic response to major noncardiac surgery and the added effect of steroid administration in patients with and without diabetes. *Anesth Analg*. mai 2013;116(5):1116-22.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



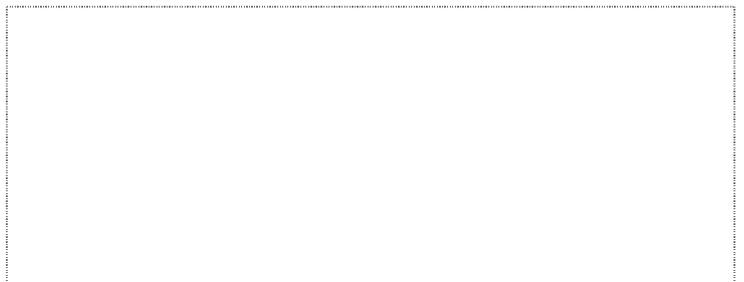
Professeur Karim ASEHNOUNE

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Professeur Antoine ROQUILLY

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Effets de l'administration péri-opératoire de Dexaméthasone sur la morbidité et la mortalité postopératoire après chirurgie majeure, hors chirurgie cardiaque (PACMAN)

RÉSUMÉ

Objectifs : Une intervention chirurgicale est à l'origine d'une réaction inflammatoire systémique, laquelle contribue à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité postopératoires. Réduire cette réaction permettrait d'améliorer le pronostic des patients. Dans cette étude dénommée PACMAN, nous avons évalué les effets de la Dexaméthasone sur les complications postopératoires chez les patients subissant une intervention chirurgicale majeure.

Méthodes : Dans un essai national multicentrique, randomisé en double aveugle, des patients de plus de 50 ans, subissant une chirurgie d'une durée prévue de plus de 90 minutes ont été recrutés dans 34 centres français. Les patients ont été assignés, soit au groupe Dexaméthasone (0,2 mg/kg immédiatement après l'intervention chirurgicale, puis à J1), soit au groupe placebo. La randomisation a fait l'objet d'une stratification prédéfinie selon une chirurgie carcinologique ou non et selon une chirurgie thoracique ou non. Le critère de jugement principal est un critère composite comprenant les complications majeures (sepsis, pneumonies, nécessité de ventilation mécanique) et la mortalité toutes causes confondues survenant dans les 14 premiers jours postopératoires. L'analyse a été réalisée en Intention de Traiter (ITT), avec un ajustement sur les facteurs de stratification.

Résultats : Sur les 1222 patients randomisés entre décembre 2017 et février 2019, 613 ont été inclus dans le groupe Dexaméthasone et 609 dans le groupe Placebo. Au cours des 14 premiers jours postopératoires, 104 patients (17,1%) dans le groupe Dexaméthasone et 123 patients (20,4%) dans le groupe Placebo ont eu des complications majeures ou sont décédés (Odds Ratio ajusté 0,78 ; Intervalle de confiance à 95% [IC₉₅], [0,59-1,04] ; P= 0,09). La Dexaméthasone n'a pas permis de diminuer l'incidence du sepsis (Hazard Ratio 0,82 [0,61-1,12]) mais a permis de diminuer le recours à la ventilation mécanique (invasive ou non) en post-opératoire (Hazard Ratio 0,68 ; [0,53-0,88]). Parmi les patients ayant subi une chirurgie non thoracique (stratification prévue a priori, n = 1061 patients), la Dexaméthasone a réduit l'occurrence des complications post-opératoires (Odds Ratio ajusté 0,71 ; [0,53-0,96]). Au niveau de la tolérance, des événements indésirables ont été rapportés chez 47% et 48,6%, respectivement, des patients ayant reçu de la Dexaméthasone ou le placebo (Odds Ratio 0,92 ; [0,74-1,15]).

Conclusion : Après une chirurgie non cardiaque majeure, la Dexaméthasone n'a pas permis de diminuer la mortalité dans les 14 premiers jours suivant la chirurgie. En revanche, nous avons observé une réduction significative du recours à la ventilation mécanique en postopératoire.

MOTS-CLES

DEXAMETHASONE, INFLAMMATION, CHIRURGIE, CORTICOSTEROÏDE, INFECTION, COMPLICATIONS POSTOPERATOIRES