



**HAL**  
open science

# Impacts médico-économiques de l'administration de dexaméthasone en chirurgie majeure non-cardiaque : étude ancillaire monocentrique de l'essai PACMAN

Amandine Clément

► **To cite this version:**

Amandine Clément. Impacts médico-économiques de l'administration de dexaméthasone en chirurgie majeure non-cardiaque : étude ancillaire monocentrique de l'essai PACMAN. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03868957

**HAL Id: dumas-03868957**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03868957v1>**

Submitted on 24 Nov 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2022

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

ANESTHÉSIE - RÉANIMATION

par

Amandine CLEMENT

---

Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2022

---

IMPACTS MÉDICO-ÉCONOMIQUES DE L'ADMINISTRATION DE  
DEXAMÉTHASONE EN CHIRURGIE MAJEURE NON-CARDIAQUE : ÉTUDE  
ANCILLAIRE MONOCENTRIQUE DE L'ESSAI PACMAN

---

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Docteur Marwan BOURAS



**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2022

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

ANESTHÉSIE - RÉANIMATION

par

Amandine CLEMENT

---

Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2022

---

MEDICO-ECONOMICS IMPACTS OF DEXAMETHASONE ADMINISTRATION IN  
MAJOR NON-CARDIAC SURGERY: A MONOCENTRIC ANCILLARY STUDY OF  
THE PACMAN TRIAL

---

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Docteur Marwan BOURAS



## **REMERCIEMENTS**

### **Au Président du jury le Professeur Karim ASEHNOUNE :**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et de m'avoir accordé votre confiance en me proposant ce projet. Je vous remercie pour votre accompagnement et votre implication dans mes travaux de recherche ainsi que votre soutien dans mon parcours de formation.

### **A mon directeur de thèse le Docteur Marwan BOURAS :**

Je te remercie de m'avoir accompagnée et guidée au cours de ces trois dernières années. Merci pour ta disponibilité, pour tes réponses à mes questions, pour ces multiples heures de relectures et corrections ainsi que pour ta présence aujourd'hui.

### **Au Docteur Valéry-Pierre RICHE :**

Je vous remercie pour votre implication, votre expertise, vos réponses et vos conseils. Je vous remercie pour votre disponibilité et ce temps que vous m'avez accordé que ce soit lors des différentes réunions, pour la réalisation des analyses, pour la lecture et relecture de ce travail et pour votre présence dans ce jury.

### **Au Professeur Raphaël CINOTTI :**

Je vous remercie d'avoir pris le temps de lire mon travail et de votre présence au sein de ce jury.

**A Madame Solène Schirr-Bonnans :**

Je vous remercie pour votre travail impliqué sur le projet, votre temps consacré aux analyses. Merci pour votre présence au cours de ses trois ans, vos réponses et votre disponibilité. Et enfin merci pour votre relecture et correction attentive.

**A Madame Morgane Péré et au Docteur Nicolas Mauduit :**

Je vous remercie du temps que vous avez consacré à nous fournir les données nécessaires à la réalisation de cette étude.

**A Julia, Quentin et Maxime :**

Merci pour votre relecture et la correction orthographique de ce travail.



Merci à mes parents, pour leur soutien au cours de toutes ces années et pour s'être occupé de moi si longtemps. A mon frère pour tous ces cadeaux communs qu'il va faire à partir de maintenant et à ma sœur pour avoir moins peur de l'orage que moi. A mes grands-parents, pour m'avoir gardée pendant toutes ces vacances et pour m'avoir soutenue en particulier à ma mamie qui aurait été fière d'être là aujourd'hui. A Stéphanie et Jean-François pour m'avoir accueillie et cocoonée à plusieurs reprises parfois dans des moments un peu critiques. A mes beaux-parents pour leur accueil presque tous les week-ends pendant un certains nombres d'années.

Merci à mes amis les plus anciens pour être toujours là : A Audrey qui me connaît depuis quasi-toujours, pour son fun et son accompagnement dans toujours plus de bizarreries. A Voisin, pour toutes ces après-midis plage, son oreille attentive lors de mes monologues de vie et toutes ces découvertes musicales qui continuent d'en faire souffrir certains. A Jérôme, avec qui j'ai partagé l'origine puis la suite... pour ces magnifiques cartes postales que je peux continuer d'acheter. A Lorys et Justine, pour ma place sur leur canap' pour les soirées entre-VD. A Enora, ma meilleure co-témoin pour ta bonne humeur à toute épreuve. A Marine, pour ces discussions qui n'en finisse jamais.

Merci à mes amies grâce à qui ces études resteront comme un bon souvenir : A Alexandra, notre maman, pour son exemplarité, son soutien et ses câlins si réconfortants. A Clémence, pour l'organisation de nos différentes soirées et voyages, son soutien et son acharnement à l'amélioration de notre culture générale qui part de loin. A Laura, pour ses chorégraphies endiablées et sa bonne humeur. A Orlane, pour sa motivation lors de nos séances de sport, merci d'avoir été ma co-interne pendant 2 semestres, qui aurait pu croire que de rivale de poids sous cette pluie diluvienne, une pédiatre et une anesthésiste aurait pu faire tant de gardes ensemble finalement, merci d'avoir fait mon lit dans la grande chambre. A Pauline, pour sa joie et sa bonne humeur, on a hâte de revoir ton sourire un peu plus à l'Ouest. A Sophie, pour ta présence inépuisable auprès de nous, il y aura toujours des vacances ensemble. Et à Ghost Claire, qui le restera dans ce monologue.

Merci à mes copains mahorais pour ces beaux voyages : Jibikid, merci de venir travailler à LRSY et Mama Shark Docteur Docteur Carnejac, merci pour ton expérience de la vie.

Merci à mes co-internes, sans qui ces dernières années auraient été moins sympas : team réa LRSY, team réa chir, team CTCV, team anest LRSY, team pédiatrie, team réa MIR notamment Thomas et les autres binômes d'anest... En particulier à Tinaïg, pour ces soirées filles et cet enthousiasme que tu mets dans chaque évènement. A Chelsy, la co-interne avec qui j'ai partagé le plus de semestres et surtout le plus de KTc pour échecs d'abord veineux périphériques, merci de m'avoir appris tant de chose sur le vasospasme. A Claire, pour les papotages et les brunchs du dimanche, pour m'avoir soutenue dans mon tout premier stage au PTMC. A Tara et Alexiane, pour ces soirées jusqu'au bout de la nuit. A Thomas pour ne jamais me laisser gagner au badminton. A Alexandre pour être un si gentil Calimero. A Aurélien, pour sa gentillesse et ces après-midis jeu. A Emma avec qui on n'arrêtera jamais de se confondre. A Pierre-Antoine, pour avoir vécu de façon impliquée mes lacunes en perfusion. A Camille, qu'on espère revoir à Nantes de temps en temps.

Merci aux équipes médicales et paramédicales rencontrées lors mes études, avec qui j'ai passé beaucoup de bons moments. A mes copines Laurène et Amélie et ces soirées au coucher de soleil.

Merci à Maxime, bientôt 12 ans que tu me supportes et encore plus ces dernières années. Merci d'avoir gérer l'appart, d'avoir supporté ma musique et mes téléfilms parfois douteux. Merci pour ta présence et ton soutien.





# **TABLE DES MATIERES**

<b>Remerciements</b> .....	5
<b>Liste des abréviations</b> .....	13
<b>Introduction</b> .....	15
❖ ❖ Données épidémiologiques.....	15
❖ ❖ Chirurgie majeure et réponse inflammatoire .....	16
❖ ❖ Rationnel immunologique de l'utilisation d'une corticothérapie dans un contexte inflammatoire .	17
❖ ❖ Utilisation de la corticothérapie en soins critiques .....	18
❖ ❖ Utilisation de la corticothérapie en chirurgie .....	19
EN CHIRURGIE NON CARDIAQUE.....	19
EN CHIRURGIE CARDIAQUE .....	21
SECURITE D'UTILISATION .....	22
❖ ❖ Médico-économie.....	22
❖ ❖ Objectif du travail de thèse.....	23
<b>Materials and Methods</b> .....	24
❖ ❖ PACMAN trial .....	24
❖ ❖ Medico-economic ancillary study .....	25
<b>Results</b> .....	28
<b>Discussion</b> .....	36
<b>References</b> .....	40
<b>Appendix</b> .....	46
<b>Abstract</b> .....	53



## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

CARS : Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome

CEA : Cost-Effectiveness Analysis

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COVID-19 : maladie à coronavirus 2019

DAMPs : Damage-Associated Molecular Patterns

DXM : Dexaméthasone

ENC – RTC : Etude Nationale des Coûts – Retraitement Comptable

ICER : Incremental Cost Effectiveness Ratio

ICU : Intensive Care Unit

mITT : modified Intention To Treat

NK : Natural Killer

NVPO : Nausées et Vomissements Post-Opératoires

PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PRR : Pattern Recognition Receptors

QALY : Quality-Adjusted Life Year, année de vie en bonne santé

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

USIMAD : Visceral Surgery Intensive Care, Unité de Soins Intensifs des Maladies de l'Appareil Digestif

WTP : Willingness-to-pay





# **INTRODUCTION**

## ❖ DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Au cours des 20 dernières années, le nombre d'interventions chirurgicales dans le monde est passé de 230 à plus de 300 millions (1). En 2011, une cohorte européenne comprenant plus de 45 000 patients mettait en évidence un taux de mortalité de 4% après une chirurgie non cardiaque (2). Cette étude montre une disparité importante entre les Etats avec des taux pouvant aller jusqu'à 20% de mortalité dans certains pays d'Europe de l'Est. En France, le taux de mortalité était de 3,2%.

Les patients à haut risque chirurgical (taux de mortalité de plus de 5%) représentent près de 10% de l'ensemble de l'activité chirurgicale avec un taux de mortalité péri-opératoire moyen de 12%, bien supérieur aux patients à risque standard dont la mortalité moyenne est de 1% (3). Jhanghi et al. décrivent que seulement un tiers des patients à haut risque est admis en soins intensifs dès le post-opératoire. Sur les deux tiers restant, les patients nécessitant une admission ou une réadmission en soins intensifs ont un taux de mortalité bien plus élevé (respectivement 85% et 30%), mettant en évidence la gravité de survenue de complications post-opératoires (3). Cependant malgré une augmentation constante du risque opératoire du fait de patients plus comorbides, la mortalité est en constante diminution sur les 50 dernières années (4).

Après une chirurgie programmée, environ 20% de patients développent des complications majeures, dont les deux causes principales sont les infections de site opératoire et les pneumonies (respectivement 5% et 2%) (5). La mortalité après une complication majeure est d'environ 15% (10% en cas d'infection de site opératoire et de 20% en cas de pneumonie).

En chirurgie abdominale, la morbi-mortalité est élevée (6). Après une laparotomie en urgence, la mortalité est de 19% à 90 jours au Royaume Uni (7) et pour une chirurgie abdominale majeure programmée chez des patients à haut risque, on note 40% de complications majeures dont 3% de mortalité, et environ 25% d'infections post-opératoires (8). En chirurgie abdominale majeure, les complications post-opératoires représentent 10,5% des patients et comprennent environ 1,5% de pneumonies (9).

Les coûts des complications post-opératoires sont un réel enjeu médico-économique à l'heure où le nombre de chirurgie sur des patients fragiles est en constante augmentation. Une étude médico-économique réalisée aux Etats-Unis a montré que les ré-hospitalisations imprévues ont coûté 17 milliards de dollars en 2004 avec environ 20% des patients ré-hospitalisés dans les 30 jours suivants une chirurgie (10). Les réseaux européens de l'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) surveillent la survenue des infections post-opératoires, elles-mêmes associées à une augmentation de la durée de séjour hospitalier, du nombre de ré-interventions, des hospitalisations en soins intensifs et à une augmentation de mortalité (11). Une méta-analyse européenne montre qu'en moyenne un patient présentant une infection de site opératoire a une durée d'hospitalisation plus longue de 15,5 jours, avec une mortalité péri-opératoire passant de 2 à 5%, entraînant une augmentation de 1140€ par jour du coût d'hospitalisation (12).

La période péri-opératoire est une période à risque. Les complications infectieuses restent une cause importante de mortalité en péri-opératoire, motivant la recherche de nouvelles thérapeutiques pour leur traitement et leur prévention afin de limiter leur survenue et de diminuer les coûts de santé.

#### ❖ CHIRURGIE MAJEURE ET REPOSE INFLAMMATOIRE

Les chirurgies majeures provoquent une réponse inflammatoire par la libération de médiateurs pro-inflammatoires en réponse à la libération de Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs). Les DAMPs activent les cellules de l'immunité innée et adaptative en étant reconnus entre autre par les Pattern Recognition Receptors (PRR) des cellules de l'immunité innée. Cette activation provoque le relargage de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, IL-6 et le TNF $\alpha$  (13). Cette réponse inflammatoire initiale est nécessaire à la cicatrisation post-opératoire. La réponse inflammatoire est également un processus physiologique nécessaire contre les infections (14). Cependant, chez certains patients, cette réponse pro-inflammatoire peut être inappropriée et générer un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SIRS) incontrôlé entraînant lui-même des défaillances d'organes pouvant conduire au décès (13). En effet, dans une étude prospective réalisée sur plus de 2000 patients suivis en unité de soins continus chirurgicale, le SIRS post-opératoire et sa prolongation entraîne une augmentation du nombre de dysfonction d'organes ainsi que de la durée de

séjour et de la mortalité post-opératoire (15). En chirurgie abdominale, des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires dans le péritoine sont corrélés à l'apparition de complications post-opératoires (16).

Afin d'éviter une exacerbation de cette réponse inflammatoire, l'organisme déclenche une réponse anti-inflammatoire physiologique nommée Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS) (13). Lorsqu'elle est trop profonde cette CARS induit une susceptibilité aux infections. Un des mécanismes est la production de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 entraînant une élimination des cellules dendritiques par les lymphocytes Natural Killer (NK) (13,17,18).

#### ❖ RATIONNEL IMMUNOLOGIQUE DE L'UTILISATION D'UNE CORTICOTHERAPIE DANS UN CONTEXTE INFLAMMATOIRE

L'administration de corticostéroïdes dans ce contexte d'immunosuppression relative post-opératoire peut certes sembler contre-intuitive, mais leurs effets, surtout à faibles doses, sont multiples. En effet, les corticostéroïdes peuvent diminuer la survenue d'infections opportunistes de deux façons :

- par un effet anti-inflammatoire qui permet de diminuer la réponse immunosuppressive (CARS), rendant l'hôte moins sujet à une infection secondaire par retour à une homéostasie immunitaire. L'instauration d'une corticothérapie peut, par exemple, réduire la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire dépendante de l'IL-6, limiter la réponse anti-inflammatoire et donc la survenue de complications infectieuses chez les patients présentant une forte inflammation (19). Notre équipe a démontré que l'immunodépression secondaire post-traumatique était en partie due à l'élimination de cellules dendritiques par les cellules NK par un mécanisme IL-10 dépendant et que les glucocorticoïdes permettaient de limiter cette boucle immunosuppressive (17) ;
- il est largement montré que les glucocorticoïdes agissent sur les cellules immunitaires innées pendant la période post-inflammatoire en restaurant des capacités effectrices affectées. Pendant l'inflammation, les

glucocorticoïdes améliorent les capacités phagocytaires des neutrophiles et augmentent les concentrations sanguines d'interféron- $\gamma$  et d'IL-12, cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la défense hôte contre les infections (20). Les glucocorticoïdes modulent également les cellules dendritiques pendant et après l'inflammation afin de leur rendre leur rôle pivot dans la réponse immunitaire (21), en réduisant les lésions tissulaires induites par la chirurgie et donc la sensibilité aux infections bactériennes.

### ❖ UTILISATION DE LA CORTICOTHERAPIE EN SOINS CRITIQUES

La corticothérapie a fait l'objet de nombreuses recherches en soins critiques. En effet une étude de Roquilly et al. montre que l'utilisation de l'hydrocortisone chez les patients polytraumatisés diminue le risque de Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique (PAVM) de 51% à 35% (22). Cependant un tel effet n'est pas retrouvé chez les patients traumatisés crâniens (23) même s'il existe une tendance à la diminution des infections pulmonaires pour de faibles doses d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

L'équipe d'Annane qui s'intéresse à l'utilisation de l'hydrocortisone et de la fludrocortisone chez les patients en état de choc septique a mis en évidence une diminution de la mortalité en cas de traitement par faibles doses de corticoïdes. Dans cette étude, le sevrage respiratoire était plus rapide ainsi que le sevrage en amines (24). Une méta-analyse de la même équipe montre une diminution de la durée d'hospitalisation en soins intensifs et de la durée d'hospitalisation totale chez les patients recevant une corticothérapie dans le sepsis (25) sans augmentation des effets secondaires notamment infectieux. D'autres études de petits effectifs ont montré que l'utilisation de corticoïdes dans le choc septique permet la baisse des doses de noradrénaline en restaurant une stabilité hémodynamique par le biais d'une réduction de la vasoplégie en diminuant la production de NO et de cytokines pro-inflammatoires (20,26). Une méta-analyse de 2021 comprenant plus de 9000 patients en état de choc septique confirme ces données avec une diminution de la mortalité à 28 jours, une augmentation de la rapidité de sevrage en amines, une diminution des durées de séjour en soins intensifs et une réduction des défaillances d'organes à J7 (27).

Chez les patients présentant une pneumonie aiguë communautaire, l'utilisation de Dexaméthasone (DXM) a montré une diminution de la durée d'hospitalisation (28), avec l'atteinte d'une stabilité clinique plus rapide (29), ainsi qu'une diminution de la mortalité, une baisse du recours à la ventilation mécanique et une limitation de l'apparition de Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), sans effet secondaire majeur (30). Plus récemment, l'utilisation d'une corticothérapie dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2 (DXM 6 mg) a fait l'objet d'une étude contrôlée randomisée de grand effectif mettant en évidence une diminution de la mortalité de 25% chez les patients sous ventilation mécanique ou sous oxygénothérapie (31). Il en va de même pour les méta-analyses des différents essais contrôlés randomisés en contexte de COVID-19 montrant une diminution de la mortalité et du recours à la ventilation mécanique (32).

Un essai contrôlé randomisé s'intéressant à l'administration de DXM à la phase initiale du SDRA modéré à sévère a montré une diminution de la durée de ventilation mécanique et de la mortalité à 2 mois (33). Une méta-analyse est aussi en faveur d'une diminution de la mortalité chez les patients présentant un SDRA qu'il soit en lien ou non avec la COVID-19 (34).

## ❖ UTILISATION DE LA CORTICOTHERAPIE EN CHIRURGIE

### EN CHIRURGIE NON CARDIAQUE

Actuellement, la DXM est déjà très largement utilisée en contexte chirurgical. En effet, une étude de pratique rapporte que 46,6% des patients reçoivent une dose de DXM en peropératoire (35).

Les Nausées et Vomissements Post-Opératoires (NVPO) sont une complication fréquente de l'anesthésie, touchant 30% des patients en post-opératoire. Un essai contrôlé randomisé incluant 1350 patients, publié en 2017, montre une diminution de l'incidence des NVPO chez les patients traités par DXM. L'utilisation de la DXM est aussi associée à une diminution de l'utilisation d'antiémétiques (36). Une dose précoce de 4 à 10 mg de DXM est donc recommandée dans la prévention des NVPO par le consensus international d'experts pour la prise en charge des NVPO (37). Récemment, plusieurs essais contrôlés randomisés et

méta-analyses continuent de montrer une diminution des NVPO et de la consommation d'antiémétiques (38,39).

La DXM est également utilisée afin de diminuer les douleurs post-opératoires, permettant ainsi la diminution de la consommation d'opioïdes. Cela a été mis en évidence pour de nombreuses chirurgies notamment la chirurgie de cancer du sein (40), la césarienne (41), la chirurgie rachidienne (42), la chirurgie orthopédique (38,39,43,44). Il existe en moyenne une baisse de 10 mg de la consommation de morphine sur les 48 premières heures post-opératoires (45). Lors de son utilisation en tant qu'adjuvant à l'anesthésie locorégionale, la DXM a montré une diminution de la douleur post-opératoire, ainsi que l'augmentation de la durée du bloc que ce soit par voie intraveineuse ou péri-neurale (46-48).

Par ailleurs, la DXM a montré une amélioration de la fonction respiratoire en post-opératoire de chirurgie de cancer du sein (40), une diminution de la fatigue post-opératoire et une amélioration de la qualité de récupération (49). Plus récemment, d'autres études ont suggéré certains bénéfices qui restent à explorer notamment la diminution des hypocalcémies et dysphonies en post-opératoires des thyroïdectomies (50), l'amélioration de la mobilité intestinale après cœlioscopie (51), la diminution des saignements peropératoires et des œdèmes après rhinoplastie (52), la diminution des hypotensions après rachianesthésie chez les sujets âgés (53).

Un essai randomisé de 2013 montre une réduction de la durée d'hospitalisation en post-opératoire d'arthroplastie d'une journée après administration de DXM (54). De même, certaines méta-analyses sur les prothèses totales de genoux suggèrent une diminution de la durée d'hospitalisation (38,39). Cependant, d'autres études n'ont pas réussi à mettre en évidence de différence sur la durée d'hospitalisation notamment après cholécystectomie (55). Une méta-analyse de 2011 sur 439 patients de chirurgie abdominale majeure est en faveur d'une diminution des complications après injection de corticoïdes en péri-opératoire, avec une réduction notamment des complications infectieuses et de la durée d'hospitalisation (56). L'étude contrôlée randomisée PACMAN dont le centre investigateur principal était le CHU de Nantes, s'intéressant à l'injection d'une dose de 0,2 mg/kg de DXM chez les patients à haut risque étant opérés d'une chirurgie majeure, n'a pas réussi à mettre en évidence de différence sur les complications majeures post-opératoires. Cependant, elle montre une tendance à la diminution du recours à la ventilation non invasive ainsi que des lésions rénales KDIGO  $\geq 2$ . Dans le groupe de stratification de chirurgie non thoracique défini a priori, il

existait une diminution des complications majeures post-opératoires. Cette étude ne mettait pas en évidence d'effet secondaire des corticoïdes hormis l'utilisation de doses supérieures d'insuline (57).

## EN CHIRURGIE CARDIAQUE

De nombreuses études explorent l'utilisation d'une corticothérapie en péri-opératoire de chirurgie cardiaque. Dans des essais contrôlés randomisés de grande ampleur, l'utilisation de forte dose de DXM ne diminuait pas le risque de complications post-opératoires majeures telles que les décès, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux en chirurgie cardiaque (58). Cependant la DXM ou la Méthylprednisolone permettaient une diminution de l'incidence des détresses respiratoires aiguës, accéléraient le sevrage de la ventilation mécanique, diminuaient la survenue de pneumonie et écourtaient la durée d'hospitalisation totale (58,59). Une méta-analyse de ces essais de grande ampleur concluait finalement à l'absence d'effet sur la mortalité mais à la diminution de la survenue des infarctus du myocarde, des détresses respiratoires post-opératoires, des infections post-opératoires, ainsi qu'une diminution des durées d'hospitalisation en soins intensifs et des durées d'hospitalisation totale. Il n'y avait pas de différence sur la survenue d'accidents vasculaires cérébraux, de fibrillations atriales, d'insuffisances rénales, de transfusions (60). Cependant, d'autres études sont en faveur d'une diminution de la survenue de fibrillation atriale de 35% à 25% (61–63). De la même façon, lors de l'utilisation de la DXM en chirurgie cardiaque, il n'existe pas d'augmentation du risque d'infection de site opératoire (62) ni de délirium post-opératoire (63,64). La réalisation de corticoïdes en peropératoire de chirurgie cardiaque ne diminue cependant pas le risque de déclin cognitif après circulation extracorporelle à long terme (65). Dans le même sens que l'étude PACMAN, une étude ancillaire de l'étude DECS est en faveur d'une diminution des lésions rénales avec une diminution du nombre de d'épurations extra-rénales (66,67). Cette notion reste cependant controversée (68).

## SECURITE D'UTILISATION

Aucune des études précédemment citées n'a mis en évidence de sur-risque de l'utilisation peropératoire de DXM, qu'il s'agisse de mortalité post-opératoire, de durée de séjour, de complication infectieuse de type pneumonie et infection de site opératoire (69), de complication pulmonaire (70), de retard de cicatrisation (71), de fistule en chirurgie digestive (56), de dysfonction cognitive ou délirium post-opératoire (72), de défaillance d'organe (73), de maladie thromboembolique ou de saignement gastro-intestinal (39,74). En 2021, un essai contrôlé randomisé de plus de 8000 patients s'intéressant spécifiquement aux complications de l'utilisation de la DXM montre qu'il n'y a pas d'augmentation de la survenue d'infections du site opératoire en cas d'utilisation de 8 mg de DXM, ni de majoration de l'incidence des pneumonies post-opératoires (75). Il ne semble pas non plus exister de différence d'incidence d'infection du site opératoire en fonction de l'utilisation de faibles doses ou fortes doses (20 mg) (76).

Cependant, il existe effectivement une augmentation de l'incidence des hyperglycémies (77) avec une potentielle augmentation des doses d'insuline sans complication grave rapportée. Fin 2021, un essai s'est intéressé aux variations de glycémies chez les patients recevant de la DXM en peropératoire de chirurgie programmée non cardiaque. Les pics de glycémies peropératoires n'étaient pas différents chez les patients recevant une dose de 4 ou 8 mg de DXM par rapport à ceux recevant du placebo chez les non diabétiques et les diabétiques contrôlés. Cependant, il existait une majoration des glycémies peropératoires chez les diabétiques non équilibrés qui augmentait de façon linéaire avec l'hémoglobine glyquée chez les patients recevant 8 mg de DXM (78) sans que cela n'ait de conséquence sur la morbi-mortalité post-opératoire.

## ❖ MEDICO-ECONOMIE

D'un point de vue médico-économique, une étude contrôlée randomisée portant sur plus de 4000 patients sur l'utilisation péri-opératoire de DXM en chirurgie cardiaque ne montrait pas de différence en termes d'évènements majeurs à long terme (mortalité, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, lésions rénales aiguës sur insuffisance rénale chronique, détresses respiratoires aiguës) mais objectivait une différence significative en termes de coût.



On notait une diminution du coût par patient d'environ 1000 € dans le groupe DXM principalement en rapport avec la diminution de la fréquence des détresses respiratoires post-opératoires et de la durée d'hospitalisation. Cet essai concluait à une probabilité que la DXM soit coût-efficace pour un seuil de 20 000 € par année de vie en bonne santé gagnée (QALY) de 97% et de 84% pour un seuil de 80 000 € par QALY (79). Récemment, des analyses médico-économiques ont été réalisées chez les patients recevant de l'hydrocortisone dans le choc septique. Deux analyses ancillaires de l'étude ADRENAL ne mettent pas en évidence de coût-efficacité de l'hydrocortisone dans ce cas ni de bénéfice sur la survie à long terme ou sur les QALYs (80,81). Cependant, une autre étude médico-économique publiée en 2020 réalisée sur les patients de 2 essais contrôlés randomisés montrait un bénéfice de 8000 dollars par patient pour l'une et 25 000 dollars par patient pour l'autre. Les économies en termes de coût étaient principalement liées à la diminution de la durée de séjour en soins-critiques (82).

#### ❖ OBJECTIF DU TRAVAIL DE THESE

La période péri-opératoire est une période considérée à haut risque de morbi-mortalité. L'utilisation de corticoïdes en péri-opératoire a démontré un bénéfice certain sur les NVPO et les douleurs post-opératoires. Cependant, la notion de diminution des complications post-opératoires en chirurgie majeure reste controversée même s'il semble y avoir une tendance à la diminution de ces complications notamment respiratoires et rénales ainsi qu'une probable diminution de la durée de séjour hospitalier. Les effets secondaires habituellement craints en lien avec les corticoïdes ne semblent pour leur part ne plus être une question à se poser pour leur utilisation en péri-opératoire.

Devant le faible coût du traitement par DXM et les potentiels effets bénéfiques de ce dernier, nous avons réalisé une étude médico-économique monocentrique de l'étude PACMAN. Il s'agit donc d'une étude ancillaire de cet essai clinique traitant des effets de la corticothérapie en péri-opératoire des chirurgies majeures non cardiaques chez les patients à haut risque chirurgical. L'objectif de cette étude est d'évaluer la consommation de soins sur l'année post-opératoire afin de déduire le rapport coût-efficacité de l'administration de DXM lors des chirurgies majeures.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **❖ PACMAN TRIAL**

The PACMAN protocol has already been published (57,83). PACMAN trial is a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial that compares effects of Dexamethasone administration on morbi-mortality after major non-cardiac surgery against placebo. From December 2017 to March 2019, 1222 patients in 34 French centres were randomised to receive either 0,2 mg/kg of Dexamethasone (maximal dose 20 mg) immediately after surgery and on day 1 or placebo. Patients with high-risk of mortality were included, meaning  $\geq 50$  years with at least one risk factor (MET  $\leq 6$ , history of stroke, GFR  $\leq 30$  mL/min, smoking  $> 10$  cigarettes/day, attempt bleeding  $> 500$  mL, emergency) or  $\geq 65$  years requiring major non-cardiac surgery with an expected duration of more than 90 minutes.

Participants were randomised using computer-generated blocks of 6 in a 1:1 ratio, with stratification based on surgery for cancer and on intrathoracic surgery. All patients provided written consent before inclusion. The primary outcome was a composite of complications and all-cause mortality 14 days after surgery. Defined postoperative complications were sepsis, pneumonia and the need for invasive or non-invasive mechanical ventilation for acute respiratory failure. Secondary outcomes were the all-cause mortality at 28 days, the rates of postoperative complications within 28 days, renal or respiratory failures within 14 days, the SOFA score on postoperative days 1 and 3, the total duration of invasive and non-invasive mechanical ventilation, lengths of stay in the intensive care unit and in hospital, and the percentage of patients with adverse events on day 28.

We performed this ancillary retrospective study using population included at the Nantes University Hospital (CHU de Nantes - Hôtel Dieu, centre 1).

Analysis of the PACMAN primary outcome was conducted in the modified Intention-To-Treat (mITT) population, defined as all randomised participants except those who would no longer have been considered eligible for randomisation at the time of first treatment injection or would never have had any injection of the study treatment. In the sample, all data were available for the PACMAN primary outcome. When the number of events was sufficient, a logistic regression model adjusted on stratification factors as a fixed effect was

used (cancer, intrathoracic procedure). When the number of events was too low, a non-adjusted logistic regression model was used. Differences between rates of events were tested using a Cox model censored at 14 days after surgery.

Analyses of secondary outcomes were conducted on data from the mITT population and took into account stratified randomisation. Continuous variables are presented as means and standard deviations, or as medians and interquartile ranges, and categorical data are presented as numbers and percentages.

Categorical data (proportion of patients who experienced adverse events, postoperative morbidity) were analysed with logistic regression adjusted, or not, for stratification as fixed effect according to number of events. Ordinal categorical data (infection severity and Clavien-Dindo classification) were analysed with ordinal logistic regression adjusted for stratification factors. Longitudinal continuous data were analysed with linear mixed models with random effects models adjusted for stratification factors to account for repeated measurements. The duration of stays in the Intensive Care Unit (ICU) and hospital were analysed using competitive Fine and Gray survival model to take into account informative censoring and competing risk owing to death.

#### ❖ MEDICO-ECONOMIC ANCILLARY STUDY

We reported the long-term effects at 12 months of postoperative Dexamethasone administration on mortality, care consumption and care costs to realise a Cost-Effectiveness Analysis (CEA). CEA was performed from a health payer perspective.

Effectiveness was reported as time period of survival over 12 months. Mortality was reported retrospectively. Participants were considered alive after 12 months if there was a hospital stay or a general practitioner consultation after the year following inclusion or if they were contacted by phone. They were considered dead with notifying date of death if it was recorded in the computerized hospital patient record or in death registers.

Cost analyses were performed in two steps. First, we analysed the consumption of healthcare resources thanks to data extraction from the Hospital Database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)) of the Nantes University Hospital for the

12 months following inclusion. Data collected consisted of initial inpatient stay: Conventional Care Unit stay, Intensive Care Unit (ICU) stay, Visceral Surgery Intensive Care (Unité de Soins Intensifs des Maladies de l'Appareil Digestif (USIMAD)) stay, Intermediate Care Unit stay, additional medication, additional medical device ; of readmissions inpatient stay: Conventional Care unit, ICU stay, USIMAD stay, Intermediate CU stay, additional medication, additional medical device ; of external acts ; and of rehabilitation unit stay.

In a second step, costs were valued using a National Hospital Cost Study (Etude Nationale des Coûts – Retraitement Comptable (ENC - RTC)), meaning that hospital stays were linked to their hospital production cost (i.e. the cost for the hospital) for a day of care, depending on the care unit. Additional medication, additional medical devices, external acts and rehabilitation, if any, were linked to their National Health Insurance (Assurance Maladie) rates, and production costs were approximated using those rates. Then, total costs were calculated by multiplying length of hospital stay by the one-day cost according to the care unit, adding any additional medication, additional medical devices, external acts and rehabilitation costs.

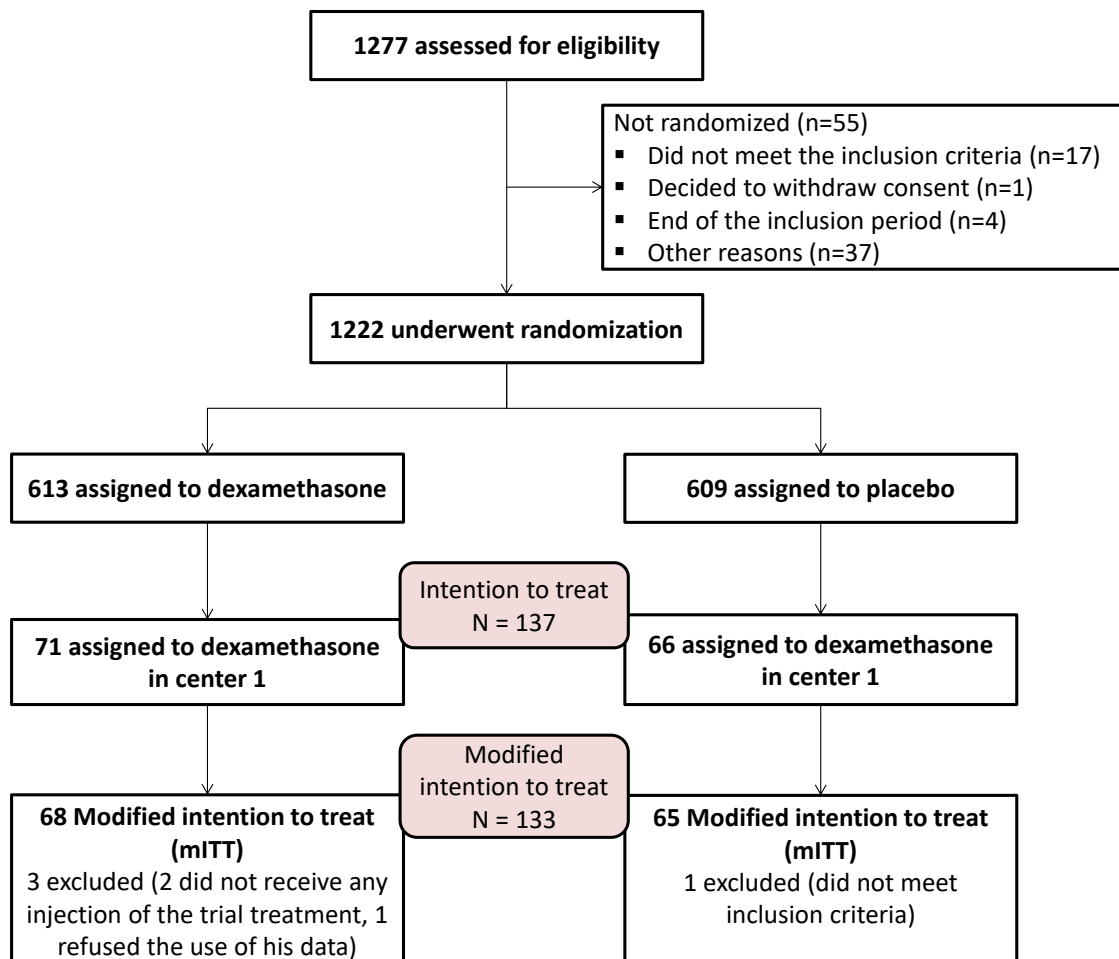
Costs of a priori expected readmission (chemotherapy, planned surgery, other background surgery), were excluded because they had no relation to the study intervention. All data were analysed according to the modified intention-to-treat principle. Hospital lengths of stay and costs are presented as means and standard deviation. Missing data for survival were imputed to the mean survival of patients group. Missing data for care consumption were imputed to the mean cost of the group initial stay considering the absence of re-hospitalization. Costs and effectiveness were not discounted given the 12-month time horizon.

Primary outcome of the CEA study was the Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER). Using the mean total costs and mean effects for both Dexamethasone and placebo groups, the cost difference between groups was divided by the survival difference to obtain the ICER. We used a bootstrapping approach (1000 iterations) to estimate possible uncertainty around costs and effects within the ICER. The bootstrapped ICER were plotted in a cost-effectiveness plane. Finally, a cost-effectiveness acceptability curve was elaborated for a plausible spectrum of different amounts of money that society would be willing-to-pay for an additional year of life. Because of the loss of the randomisation effect, an adjustment was performed on some patient baseline characteristics which seemed different between groups: gender, Body Mass Index (BMI), coronaropathy, stroke, denutrition.

The cost-effectiveness probability was considered for different threshold according to the willingness-to-pay for some countries: the threshold for United Kingdom was estimated to be 30 000 € per life-year, the threshold for United States was estimated to be 50 000 € and the threshold for France was estimated to be between 100 000 and 150 000 €. Sensitivity analyses were performed using all costs and unadjusted data.

## RESULTS

137 patients were included in PACMAN centre 1 (71 in the DXM group and 66 in the placebo group). After excluding 4 patients (who did not receive any injection, withdrew consent or did not meet inclusion criteria), 68 patients in the DXM group and 65 in the placebo group were included for the modified intention-to-treat analysis (**Figure 1**). Of those patients, 7 (5%) had major protocol violation (did not receive second injection, did not receive the second injection on day 1, or received three injections) and were included in the mITT analysis.



**Figure 1. Flow chart**

Characteristics at baseline are reported in **Table 1**. Since randomisation was no longer available, males were more frequent in the DXM group (66,2% vs 56,9%), coronaropathy and stroke were more frequent in the DXM group (14,7% vs 7,7% and 5,9% vs 0%) and denutrition was more frequent in the placebo group (7,4% vs 12,3%).

**Table 1. Baseline Characteristics of the Patients**

	Total	Dexamethasone group	Number of patients with data	Placebo group	Number of patients with data
Age (years) – median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	70 (66-74)	69 (65-73)	68	71 (66-75)	65
Male – no. (%)	82 (61,6)	45 (66,2)	68	37 (56,9)	65
Body Mass Index – median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	26,5 (23,1-29,4)	26,8 (23,5-29,4)	68	26,4 (23-29,6)	65
Medical history – no. (%)			68		65
Arterial hypertension	74 (55,6)	40 (58,8)		34 (52,3)	
Diabetes mellitus	24 (18,1)	12 (17,7)		12 (18,5)	
Cardiac insufficiency	13 (9,8)	7 (10,3)		6 (9,2)	
Coronaropathy	15 (11,3)	10 (14,7)		5 (7,7)	
Chronic pulmonary disease	24 (18,1)	13 (19,1)		11 (16,9)	
Chronic renal failure	7 (5,3)	4 (5,9)		3 (4,6)	
Stroke	4 (3)	4 (5,9)		0 (0)	
Smoking	21 (15,8)	11 (16,2)		10 (15,4)	
Denutrition	13 (9,8)	5 (7,4)		8 (12,3)	
Preoperative nutritional support – no. (%)	21 (15,8)	10 (14,7)	68	11 (16,9)	65
Preoperative chemotherapy – no. (%)	15 (11,3)	7 (10,8)	68	8 (11,8)	65
American Society of Anaesthesiology score – no. (%)			68		65
I	10 (7,5)	4 (5,9)		6 (9,2)	
II	89 (66,9)	48 (70,6)		41 (63,1)	
III	33 (24,8)	15 (22,1)		18 (27,7)	
IV	1 (0,8)	1 (1,5)		0 (0)	
Blood test at inclusion – median (25-75 <sup>th</sup> percentile)			51		51
Leukocytes (10 <sup>9</sup> /L)	6,9 (5,6-8,2)	6,6 (5,5-8,1)		7 (6,2-8,4)	
Neutrophils (10 <sup>9</sup> /L)	4,4 (3,3-5,4)	4,4 (3,2-5,3)		4,4 (3,7-5,7)	
Lymphocytes (10 <sup>9</sup> /L)	1,6 (1,2-2,1)	1,6 (1,2-1,9)		1,4 (1,2-2,2)	
Creatinine (µmol/L)	77 (63-92)	77 (61-88)		78 (66-96)	
Surgery incision – no. (%)			68		65
Coelioscopy	31 (23,3)	19 (27,9)		12 (18,5)	
Direct incision	111 (83,5)	54 (79,4)		57 (87,7)	
Surgery – no. (%)			68		65
Cancer	84 (63,2)	41 (60,3)		43 (66,2)	
Intra-thoracic procedure, yes	5 (3,8)	4 (5,9)		1 (1,5)	
Abdomen	83 (62,4)	42 (61,8)		41 (63,1)	
Vascular	1 (0,8)	1 (1,5)		0 (0)	
Orthopaedic	29 (21,8)	16 (23,5)		13 (20)	
Neck or face	18 (13,5)	12 (17,7)		6 (9,2)	
Antibioprophylaxis – no. (%)	116 (87,2)	62 (91,2)	68	54 (83,1)	65
Warming device – no. (%)	131 (98,5)	68 (100)	68	63 (96,9)	65
Mechanical ventilation support during procedure			66		62
Higher Tidal volume (mL) – median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	454 (408-494)	450 (408-498)		456 (410-489)	
Lower PEEP (cmH <sub>2</sub> O) – median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	4 (4-5)	4 (4-5)		5 (4-6)	
Recruitment manoeuvre – no. (%)	48 (36,1)	25 (36,8)		23 (35,4)	
Hemodynamic support – no. (%)			68		65
Stroke volume monitoring	7 (5,3)	2 (2,9)		5 (7,7)	
Blood transfusion	11 (8,3)	3 (4,4)		8 (12,3)	
Loco-regional analgesia – no. (%)			62		57
Spinal	0 (0)	0 (0)		0 (0)	
Peridural analgesia	7 (5,9)	6 (9,7)		1 (1,8)	
Peri-nervous analgesia	7 (5,9)	4 (6,5)		3 (5,3)	
Scare infiltration	18 (15,1)	9 (14,5)		9 (15,8)	
Intra-procedure complications – no. (%)			68		65
Allergic reaction	0 (0)	0 (0)		0 (0)	
Haemorrhagic shock	10 (7,5)	4 (5,9)		6 (9,2)	
Organ perforation	1 (0,8)	0 (0)		1 (1,5)	
Duration of surgery, min – median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	163 (116-232)	168 (131-258)	68	158 (114-216)	65
Delay between skin closure and study treatment injection, min – median (25-75 <sup>th</sup> percentile)		10 (4-26)	68	14 (2-27)	65
Dose of dexamethasone or placebo, mg (25-75 <sup>th</sup> percentile)	14 (13-17)	15 (12-17)	68	14 (13-17)	65

PEEP: Positive End Expiratory Pressure

Analyses for PACMAN outcomes in centre 1 are shown in **Table 2**. For the PACMAN primary outcome, 10 patients (14,7%) in the DXM and 8 patients (12,3%) in the placebo group had died or had major postoperative complications 14 days after surgery (adjusted OR 1,05; 95%CI 0,37 to 3,00; P=0,93). The mortality rate in the 14 postoperative days in each group was 1,5% (hazard ratio 0,96; 95%CI 0,06 to 15,4; P=0,98). Postoperative pneumonia and/or sepsis occurred in 10 patients (14,7%) in the DXM and 8 patients (12,3%) in the placebo group (adjusted OR 1,05; 95%CI 0,37 to 3,00; P=0,93), and need for mechanical ventilation in 2 patients (2,9%) in the DXM group and 1 (1,5%) in the placebo group (OR 1,94; 95%CI 0,17 to 21,92; P=0,59). No difference were shown between groups for infection severity (adjusted OR 1,58; 95%CI 0,27 to 9,91), Clavien-Dindo classification (adjusted OR 0,96;95%CI 0,48 to 1,92), postoperative kidney injury KDIGO  $\geq 2$  (adjusted OR 0,50; 95%CI 0,08 to 2,98), vomiting (adjusted OR 0,56; 95%CI 0,24 to 1,31), total ICU hospitalization (adjusted OR 1,51; 95%CI 0,70 to 3,28). Blood CRP levels were lower in the DXM group (adjusted estimate -4,65; 95%CI -7,70 to -1,59). There were no significant differences for any other secondary outcomes. Safety data are presented in **Appendix 11**.



**Table 2. Outcomes**

	Dexamethasone group (n= 68)	Number of patients with data	Placebo group (n=65)	Number of patients with data	Odds ratio or Hazard ratio or Estimate (95%CI)	P values
Primary outcome: 14-day major pulmonary complications and mortality – no. (%)	10 (14.7)	68	8 (12.3)	65	1.05 (0.37 ; 3.00) ‡	0.931
All cause of death	1 (1.5)		1 (1.5)		0.96 (0.06 ; 15.4) †	0.98
Postoperative pneumonia and/or sepsis	10 (14.7)		8 (12.3)		1.05 (0.37 ; 3.00) ‡	0.93
Need for mechanical ventilation for respiratory failure	2 (2.9)		1 (1.5)		1.94 (0.17 ; 21.92) *	0.59
Sepsis localization – no. (%)		68		65		
Pneumonia	2 (2.9)		0 (0.0)		/	/
Surgical site	8 (11.8)		10 (15.4)		0.58 (0.20 ; 1.72) ‡	/
Septicemia	1 (1.5)		2 (3.1)		0.47 (0.04 ; 5.31) *	/
Urinary tract infection	6 (8.8)		0 (0.0)		/	/
Infection severity – no. (%)		68		65	1.58 (0.27 ; 9.19) *	
Sepsis	9 (13.2)		7 (10.8)			/
Severe Sepsis	4 (5.9)		2 (3.1)			/
Septic shock	1 (1.5)		1 (1.5)			/
Non-invasive Mechanical ventilation at day 14 no. (%)	1 (1.5)	68	1 (1.5)	65	0.96 (0.06 ; 15.60) *	/
Duration, days – median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	0 (0 – 0)		0 (0 – 0)			/
Invasive mechanical ventilation at day 14 no. (%)	2 (2.9)	68	1 (1.5)	65	1.94 (0.17 ; 21.92) *	/
Duration, days – median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	0 (0 – 0)		0 (0 – 0)			/
Clavien-Dindo classification at day 28 – no. (%)		68		65	0.96 (0.48 ; 1.92) *	/
Grade 0 (no complication)	43 (63.2)		38 (58.5)			
Grade 1 (requiring no intervention)	1 (1.5)		1 (1.5)			
Grade 2 (requiring drug intervention)	8 (11.8)		14 (21.5)			
Grade 3a-b (requiring radio-intervention or surgery)	9 (13.2)		8 (11.8)			
Grade 4a-b (requiring ICU hospitalization)	3 (4.4)		2 (3.1)			
Grade 5 (death)	4 (5.9)		2 (3.1)			
Sepsis-related Organ Failure Assessment score – mean (SD)		68		65	-0.20 (-0.53 ; 0.14)#	/
SOFA - Day 1	0.3 (0.6)	68	0.6 (1.3)	65		
SOFA - Day 3	0.2 (0.8)	63	0.4 (1.3)	60		
Acute Respiratory Distress Syndrome – no. (%)	2 (2.9)	68	0 (0.0)	65	/	/
Post-operative acute kidney injury (KDIGO ≥ 2), no. (%)	2 (2.94)	68	4 (6.15)	65	0.47 (0.08 ; 2.64) ‡	/
Blood level of CRP (mg/mL) – mean (SD)					-4.65 (-7.70 ; -1.59)#	/
Day 0 (before 1 <sup>st</sup> injection)	6.6 (5.1)	68	10 (12.2)	65		
Day 1	51.8 (33.9)	68	73.5 (50.7)	64		
Day 2	81.6 (70.8)	34	152.0 (75.6)	65		
Vomiting – no. (%)	11 (16.2)	68	17 (26.1)	65	0.56 (0.24 ; 1.31) ‡	/
In intensive care unit hospitalization - no. (%)		68		65		
Total	28 (41.2)		22 (33.9)		1.51 (0.70 ; 3.28) ‡	/
Scheduled	24 (35.3)		20 (30.8)		1.34 (0.60 ; 3.01) ‡	/
Emergency	6 (8.8)		2 (3.1)		2.79 (0.53 ; 14.67) ‡	/
Unplanned admission/readmission in ICU						
Duration of hospitalization in intensive care – median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	0 (0-4)	68	0 (0-1)	65	0.92 (0.50 ; 1.68) £	/
Duration of hospitalization (days) – median (25-75 <sup>th</sup> percentile)	7 (5.0 ; 13.5)	68	8 (6 ; 14)	65	1.02 (0.72 ; 1.43) £	/
Post-operative morbidity at day 7 - no. (%)		68		65		
Acute kidney injury (KDIGO 2-3)	0 (0.0)		3 (4.6)		/	/
Acute coronary syndrome	0 (0.0)		0 (0.0)		/	/
Infection	8 (11.8)		6 (9.2)		1.17 (0.37 ; 3.71) ‡	/
Pneumonia	2 (2.9)		0 (0.0)		/	/
Surgical site infection	5 (7.4)		6 (9.2)		0.62 (0.16 ; 0.48) ‡	/
Sepsis	8 (11.8)		6 (9.2)		1.17 (0.37 ; 3.71) ‡	/
Sepsis shock	1 (1.5)		0 (0.0)		/	/

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

‡ This value is an odds ratio calculated with logistic regression model adjusted on stratification factors

\* This value is an odds ratio calculated with logistic regression model **not adjusted on the stratification factors** (number of events is too low)

\* This value is an odds ratio calculated with ordinal logistic regression model adjusted on stratification factors

† This value is a hazard ratio calculated with cox model **not adjusted on the stratification factors**

£ This value is a hazard ratio calculated with competitive Fine and Gray survival model adjusted on the stratification factors

# This value is an estimate calculated with mixed linear regression adjusted on stratification factors

At 12 months, 9 patients (13,2%) in the DXM group and 10 patients (16,1%) in the placebo group were dead. These data were not available for 3 patients in the placebo group. Mean initial inpatient stay was 13,3 days in the DXM group and 12,3 days in the placebo group. At one year, re-hospitalizations occurred for 31 patients (45,6%) in the DXM group and 29 (45,3%) in the placebo group, meaning that almost half of the high risk postoperative patient were re-hospitalized in the year following major surgery. Those patients were re-hospitalized approximately twice each (60 stays in the DXM group and 52 stays in the placebo group). 80,1% of the patients returned home after surgery and 10,7% went to rehabilitation care unit. Data for these units were available only for 4 patients in the Hospital Database. Data about care consumptions are presented in **Table 3**.

**Table 3. Long term outcomes and care consumptions**

	Total	Dexamethasone group	Number of patients with data	Placebo group	Number of patients with data
Death at 12 months – no. (%)	19 (14,5)	9 (13,2)	68	10 (16,1)	62*
Survival on 12 months, year – mean (min-max) (SD)	0,92 (0,03-1) (0,2)	0,92 (0,03-1) (0,2)	68	0,92 (0,04-1) (0,2)	62*
<b>Initial hospitalization</b>			68		64‡
Duration, days – mean (min-max) (SD)	12,86 (3-67) (10,6)	13,34 (3-67) (12,4)		12,34 (3-49) (8,5)	
ICU hospitalization					
no. (%)	22 (16,7)	13 (19,1)		9 (14,1)	
Duration, days – mean (min-max) (SD)	0,52 (0-16) (2,0)	0,62 (0-16) (2,2)		0,41 (0-13) (1,7)	
USIMAD hospitalization					
no. (%)	31 (23,5)	17 (25)		14 (21,9)	
Duration, days – mean (min-max) (SD)	1,42 (0-19) (3,3)	1,50 (0-19) (3,5)		1,33 (0-19) (3,1)	
Intermediate Care Unit hospitalization					
no. (%)	10 (7,6)	7 (10,3)		3 (4,7)	
Duration, days – mean (min-max) (SD)	0,15 (0-5) (0,7)	0,24 (0-5) (0,9)		0,06 (0-2) (0,3)	
<b>Re-hospitalization #</b>					
no. (%)	60 (45,5)	31 (45,6)	68	29 (45,3)	64‡
Number of stay – no.	112	60	31	52	29
Duration, days – mean (min-max) (SD)	5,37 (1-41) (8,0)	4,37 (1-36) (6,7)	31	6,52 (1-41) (9,2)	29
ICU hospitalisation			31		29
no. (%)	7 (5,3)	4 (5,9)		3 (4,7)	
Duration, days – mean (min-max) (SD)	0,15 (0-5) (0,7)	0,22 (0-5) (0,9)		0,08 (0-2) (0,3)	
USIMAD hospitalization			31		29
no. (%)	6 (4,5)	5 (7,4)		1 (1,5)	
Duration, days – mean (min-max) (SD)	0,16 (0-4) (0,7)	0,23 (0-4) (0,9)		0,08 (0-4) (0,6)	
Intermediate Care Unit hospitalization			31		29
no. (%)	4 (3,0)	2 (2,9)		2 (3,1)	
Duration, days – mean (min-max) (SD)	0,12 (0-5) (0,6)	0,17 (0-5) (0,8)		0,06 (0-2) (0,3)	
<b>Way out of hospital # (initial stay and re-hospitalization) – total no. of stay</b>	244	128	68	116	64‡
Home – no. (%)	197 (80,7)	106 (82,8)		91 (78,4)	
Rehabilitation Unit – no. (%)	26 (10,7)	11 (8,8)		15 (12,9)	
Other conventional stay – no. (%)	17 (7,0)	8 (6,3)		9 (7,8)	
Death – no. (%)	4 (1,6)	3 (2,3)		1 (0,9)	
<b>Rehabilitation Unit</b>			68		64‡
no. (%)	18 (13,6)	7 (10,3)		11 (16,2)	
Number of stay – no.	28	11		17	
Duration, days – mean (min-max) (SD)	41,25 (16-70) (26,8)	58 (58-58) (0)	1£	35,67 (16-70) (29,8)	3£
<b>External acts</b>			68		64‡
no. (%)	91 (68,9)	48 (70,6)		43 (67,2)	
Number of external acts – no.	355	187		168	

ICU : Intensive Care Unit, USIMAD : Visceral Surgery Intensive Care

\* 3 patients were not found and were imputed to the mean of the placebo group

‡ 1 patient was lacking from the Hospital Database and was imputed to the mean of the placebo group

# Exclude re-hospitalization planned a priori due to chemotherapy, second surgery, surgery link to medical background

£ Data are available only for Rehabilitation Unit within Nantes University Hospital

Health costs are shown in **Table 4**. In the DXM group mean cost per patient was 23 654,87 € (SD 24 676,38 €) and in the placebo group 24 012,93 € (SD 26 521,52€). The most important part of the costs was represented by the initial stay in both group representing 69% of the total costs in the DXM group and 61% in the placebo group. **Appendix 8** presents cost data including costs of a priori expected readmission (chemotherapy, planned surgery, other background surgery). Daily costs according to level of care and costs of additional medication and additional medical device are detailed in **Appendix 9** and **Appendix 10** respectively.

**Table 4. Cost data**

	Total (n=133)	Dexamethasone group (n=68)	Number of patients with data	Placebo group (n=65)	Number of patients with data
Initial hospitalization, € – mean (SD)	15611,93 (12549)	16370,85 (14609,69)	68	14817,98 (10004,84)	64‡
Re-hospitalization, € – mean (SD) #	5439,74 (12591,73)	4869,28 (11718,22)		6036,53 (13511,18)	
Rehabilitation unit, € – mean (SD) #	2628,83 (7954,24)	2255,63 (7358,86)		3019,26 (8573,22)	
External acts, € – mean (SD)	149,35 (200,32)	159,11 (218,71)		139,15 (180,24)	
Total costs, € – mean (SD) #	23829,86 (25497,94)	23654,87 (24676,38)		24012,93 (26521,52)	

‡ 1 patient was lacking from the Hospital Database and was imputed to the mean of the placebo group

# Those costs exclude re-hospitalization planned a priori due to chemotherapy, second surgery, surgery link to medical background

Mean costs difference was -358,06 € (95%CI -1519,99 to 803,87 €) favouring DXM group and mean efficacy difference was 0,0028 (95%CI -0,0117 to 0,0172) favouring DXM group. The mean ICER was -129 086,70 €. The adjusted cost-effectiveness plane is presented in **Figure 2** and bootstrapping showed a lower cost in the treatment arm although lower efficiency. The adjusted cost-effectiveness acceptability curve (**Figure 3**) demonstrated a cost-effectiveness probability of 72% for a willingness-to-pay of 30 000€ per life-year and 52% for 50 000 €. With thresholds between 100 000€ and 150 000€ estimated for France, the probability for the Dexamethasone to be cost-effectiveness was between 22% and 12% respectively.

Cost-effectiveness planes and cost-effectiveness acceptability curves are reported for a non-adjusted model (**Appendix 1 and 2**), for an adjusted model including all re-hospitalization costs (**Appendix 3 and 4**) and for a non-adjusted model including all re-hospitalization costs (**Appendix 5 and 6**). Sensitivity analyses are presented in **Appendix 7**. For an adjusted model including all re-hospitalization costs, the cost-effectiveness probability for a willingness-to-pay between 100 000€ and 150 000€ was 100 to 99%.

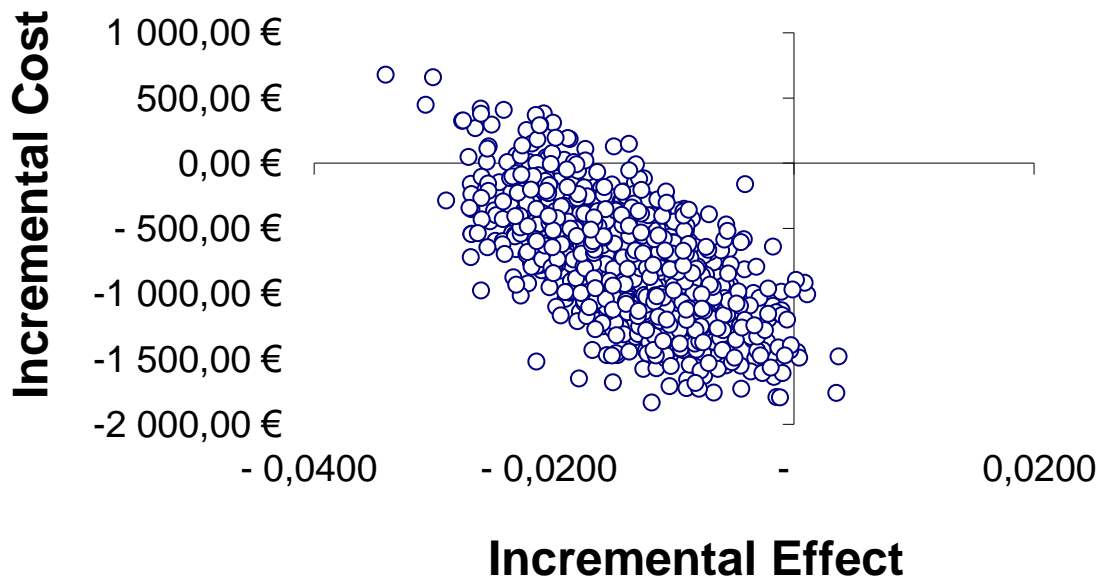


Figure 2. Adjusted cost-effectiveness plane

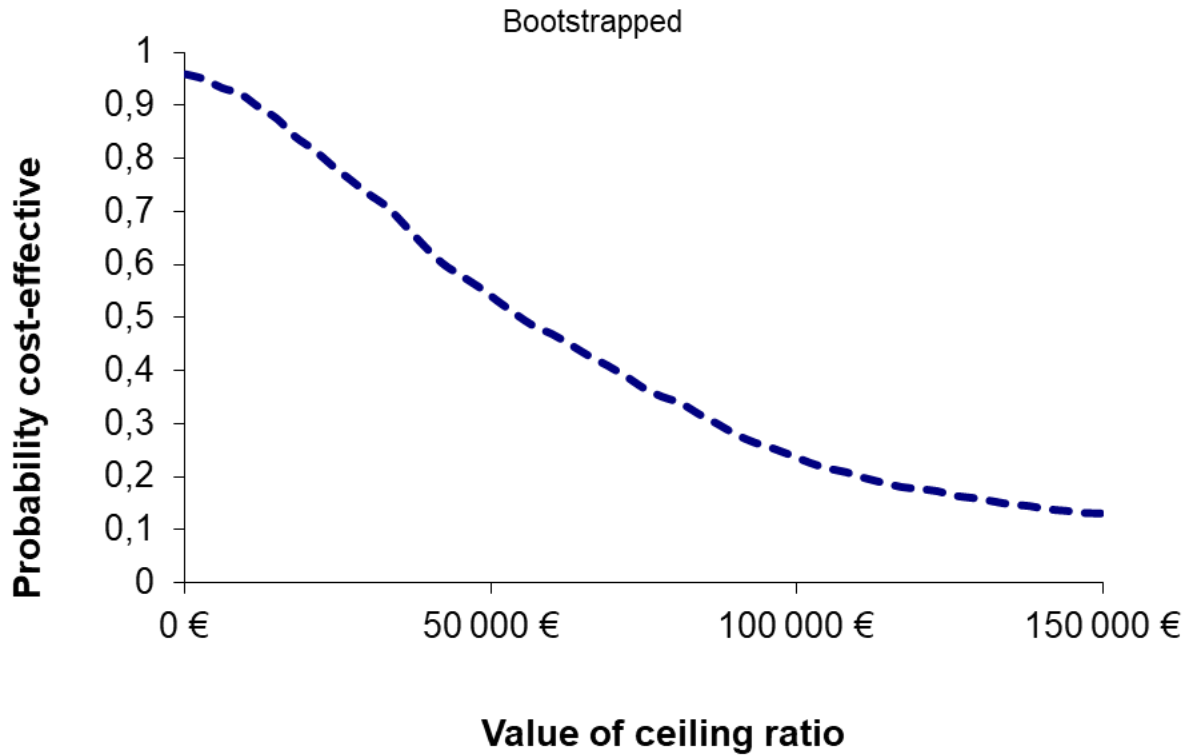


Figure 3. Adjusted cost-effectiveness acceptability curve

## DISCUSSION

This PACMAN ancillary study does not show any difference in either long term survival or one year care costs after non-cardiac major surgery. The CEA shows that DXM is less effective but less expensive leading to a low probability for the DXM to be cost-effective for a willingness-to-pay of 100 000€ to 150 000€ per life-year. To our knowledge, this is the first medico-economic study exploring the impact of perioperative steroids administration on health costs after non-cardiac surgery.

Compared to PACMAN results, analyses on the sample of patients from centre 1 suggest less major complication (13,5% vs 18,4%) at 14 days than in the analysis with all the centres. There is also less pulmonary infections (13,5% vs 14,5%) and less need for mechanical ventilation (2,3% vs 7,8%) in our sample. This may be due to the surgical profile of our sample population, for example fewer intrathoracic procedures.

In our study, only 37,6% (**Table 2**) of high-risk surgical patients were admitted to an intensive care unit. In the study of Jhanghi et al, only one third of the high-risk postoperative patients were admitted in ICU immediately after surgery (3). These authors described that the absence of ICU hospitalization in the aftermath of the surgery was associated with an increased mortality rate.

Our study provides informations about long term outcomes after major surgery. While our inpatient mortality is 2,3%, which is lower than the definition of high-risk surgery (84), the one year mortality rate is about 15%. In our population, only 20% of patients were transferred to rehabilitation care unit upon discharge from hospital. Finally, about 45% of patients were re-hospitalized, and each of those patients was re-hospitalized approximately twice. This represents a large part of health care costs and about one quarter of the cost of initial stay.

Concerning cost-effectiveness analysis, after adjustment on baseline characteristics this study shows that DXM seems to be less efficient than placebo but its administration is less expensive. The probability to be cost-effective is between 22 and 12% for a willingness-to pay of 100 000€ to 150 000€ per life-year, which is the threshold that could be used in France. These results are in agreement with Dieleman's study (79) which suggests lower care cost in the DXM group, compared to the placebo group. Indeed, since it did not show any

difference in long-term outcome, the CEA had the same profile and DXM had a probability to be cost-effective of 97% for a willingness-to-pay of 20 000€ per-QALY. The threshold for willingness-to-pay is different depending on the country and was estimated to be lower in Netherlands (20 000€) leading to a high probability for the DXM to be cost-effective in that country compared to France. Furthermore, the threshold was fixed for a Quality-Adjusted Life Year compared to our study for which we considered survival. Dieleman's trial was intended as a medico-economic study and enrolled more than 4000 patients, which means it was more powered than ours. The difference between costs was principally due to a finding of less respiratory failure and shorter hospital stay, which our sample did not show. However, in the princeps study PACMAN, there was no significant difference favouring DXM, some outcomes were showing a trend towards fewer complications especially less need of mechanical ventilation for respiratory failure in the DXM group (57). Since this trial was conducted in the Netherlands, cost examination was not realized in the same way. Indeed, in the Dieleman trial, costs were collected for each resource used for each patient, whereas in ours, resources were pooled within the hospital stay for each patient because of the way that hospitals in France are remunerated. The same trial as Dieleman in cardiac surgery with high Dexamethasone doses, DECS-II assessing home return (85) is currently in progress.

An American economic study published in 2020 involved two randomized controlled trials concerning the use of hydrocortisone in septic shock. One of the trials showed a cost decrease of approximately 8000 dollars per patient, indicating an estimated overall decreased of 750 million dollars for the country per year. The second trial showed a decrease of 25000 dollars per patient leading to an overall benefit of 2,3 billion. The main factor leading to the cost reduction was an increase in ICU-free days (82).

This ancillary study has several limitations. First, this study is underpowered. In fact, it concerns a sample representing only 10% of the princeps trial. Compared to other cost-effectiveness studies about steroids administration, the number of patients is low. As we can see in the literature, the corticoid benefit effects seem to be limited. A larger number of subjects would be necessary in order to be able to demonstrate that there is any economic advantage to using DXM in high-risk surgery.

Second, the design of this study induces a selection bias for multiple reasons, since analyses were performed on a sample of a randomised controlled trial. In PACMAN centre 1 there was neither thoracic surgery nor vascular surgery, thus this population was not similar to

the overall population. Moreover, randomisation was not available anymore for our sample because PACMAN was not stratified on centre. This ancillary study was not planned a priori and data collection for one-year survival and care consumption was done in a retrospective manner. This led to lower data quality because of loss to follow-up and Hospital Database extraction failure.

Third, Hospital Database extraction data concerned only hospital care that was given at the Nantes University Hospital. Indeed, care consumption regarding out of hospital care, including rehabilitation unit stays, visits to general practitioner or other specialist, stays in other centres, medication, radiology exams could not be included in our analysis.

To conclude, this study failed to demonstrate the cost-effectiveness of DXM in major non-cardiac surgery. Our next objective is to gather data for all PACMAN patients through the French National Health Insurance database in order to increase the power of our data and rule out selection bias. Using National Health Insurance data would make it possible to collect complete health data for each patient.





## **REFERENCES**

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*. 2015 Apr;385:S11.
2. 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*. 2012 Sep;380(9847):1059–65.
3. 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*. 2008;63(7):695–700.
4. Bainbridge D, Martin J, Arango M, Cheng D. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012 Sep;380(9847):1075–81.
5. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in Hospital Mortality Associated with Inpatient Surgery. *N Engl J Med*. 2009 Oct;361(14):1368–75.
6. Alves A. Postoperative Mortality and Morbidity in French Patients Undergoing Colorectal Surgery: Results of a Prospective Multicenter Study. *Arch Surg*. 2005 Mar 1;140(3):278.
7. Peden CJ, Stephens T, Martin G, Kahan BC, Thomson A, Rivett K, et al. Effectiveness of a national quality improvement programme to improve survival after emergency abdominal surgery (EPOCH): a stepped-wedge cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2019 Jun;393(10187):2213–21.
8. 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*. 2014 Jun 4;311(21):2181.
9. Futier E, Constantin JM, 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*. 2013 Aug;369(5):428–37.
10. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among Patients in the Medicare Fee-for-Service Program. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1418–28.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections in Europe 2010-2011. [Internet]. LU: Publications Office; 2014 [cited 2022 Jul 18]. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/90271>
12. Badia JM, Casey AL, Petrosillo N, Hudson PM, Mitchell SA, Crosby C. Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *J Hosp Infect*. 2017 May;96(1):1–15.
13. Vourc'h M, Roquilly A, Asehnoune K. Trauma-Induced Damage-Associated Molecular Patterns-Mediated Remote Organ Injury and Immunosuppression in the Acutely Ill Patient. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Nov 7];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01330/full>
14. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*. 2000 Feb;127(2):117–26.

15. Talmor M. 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*. 1999 Jan 1;134(1):81.
16. van Berge Henegouwen MI, van der Poll T, van Deventer SJH, Gouma DJ. Peritoneal Cytokine Release after Elective Gastrointestinal Surgery and Postoperative Complications. *Am J Surg*. 1998 Apr;175(4):311–6.
17. 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*. 2014 Dec;42(12):e752–61.
18. Timmermans K, Kox M, Vaneker M, van den Berg M, John A, van Laarhoven A, et al. Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients. *Intensive Care Med*. 2016 Apr 1;42(4):551–61.
19. Fujio N, Masuoka S, Shikano K, Kusunoki N, Nanki T, Kawai S. Apparent Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Suppression via Reduction of Interleukin-6 by Glucocorticoid Therapy in Systemic Autoimmune Diseases. Kuwana M, editor. *PLOS ONE*. 2016 Dec 8;11(12):e0167854.
20. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and Hemodynamic Effects of “Low-Dose” Hydrocortisone in Septic Shock: A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled, Crossover Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):512–20.
21. Bouras M, Asehnoune K, Roquilly A. Contribution of Dendritic Cell Responses to Sepsis-Induced Immunosuppression and to Susceptibility to Secondary Pneumonia. *Front Immunol*. 2018 Nov 13;9:2590.
22. Roquilly A. Hydrocortisone Therapy for Patients With Multiple Trauma: The Randomized Controlled HYPOLYTE Study. *JAMA*. 2011 Mar 23;305(12):1201.
23. Asehnoune K, Roquilly A, Sebillé V, Corti-TC trial group. Corticotherapy for traumatic brain-injured patients--the Corti-TC trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2011 Oct 14;12:228.
24. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar;378(9):809–18.
25. 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, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Dec 6 [cited 2022 Jul 18];2019(12). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002243.pub4>
26. Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, Hoelzl A, Chouker A, Hummel T, et al. Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med*. 2008 Feb;34(2):344–9.
27. Fang F, Zhang Y, Tang J, Lunsford LD, Li T, Tang R, et al. Association of Corticosteroid Treatment With Outcomes in Adult Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019 Feb 1;179(2):213.
28. Meijvis SC, Hardeman H, Rimmelts HH, Heijligenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2011 Jun;377(9782):2023–30.
29. 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. *The Lancet*. 2015 Apr;385(9977):1511–8.

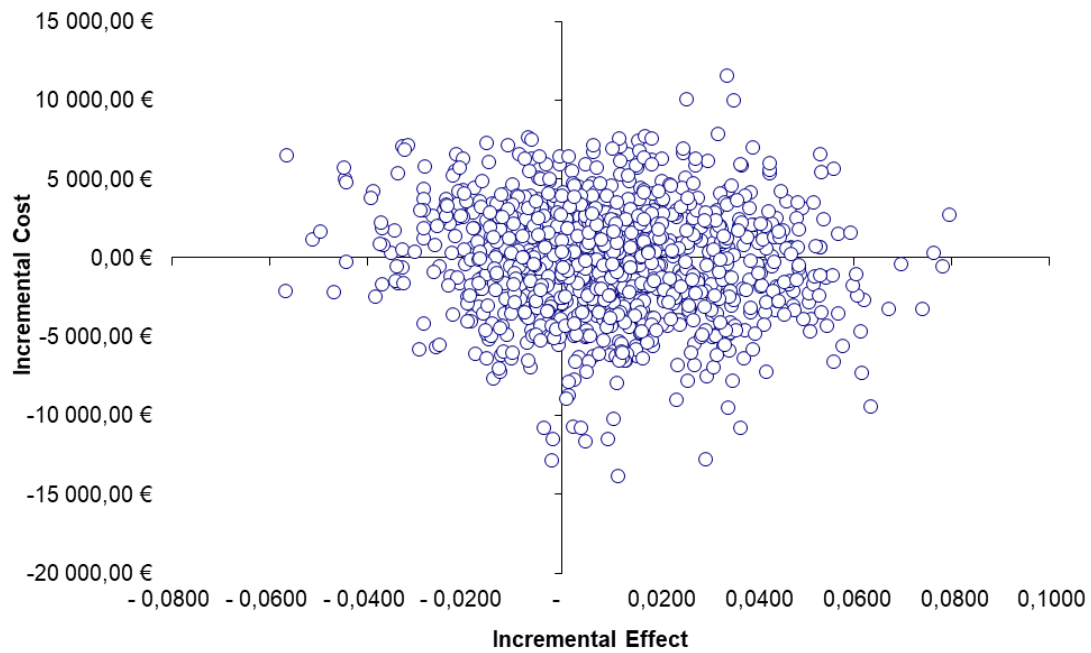
30. Siemieniuk RAC, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Oct 6;163(7):519–28.
31. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693–704.
32. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care.* 2020 Dec;24(1):696.
33. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar;8(3):267–76.
34. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2021 May;47(5):521–37.
35. Corcoran TB, Edwards T. A Survey of Antiemetic Dexamethasone Administration— Frequency of use and Perceptions of Benefits and Risks. *Anaesth Intensive Care.* 2015 Mar;43(2):167–74.
36. DREAMS Trial Collaborators and West Midlands Research Collaborative. Dexamethasone versus standard treatment for postoperative nausea and vomiting in gastrointestinal surgery: randomised controlled trial (DREAMS Trial). *BMJ.* 2017 Apr 18;j1455.
37. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg.* 2020 Aug;131(2):411–48.
38. Liang S, Xing M, Jiang S, Zou W. Effect of Intravenous Dexamethasone on Postoperative Pain in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2022 Mar;25(2):E169–83.
39. Lex JR, Edwards TC, Packer TW, Jones GG, Ravi B. Perioperative Systemic Dexamethasone Reduces Length of Stay in Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Arthroplasty.* 2021 Mar;36(3):1168–86.
40. Cortés-Flores AO, Jiménez-Tornero J, Morgan-Villela G, Delgado-Gómez M, Zuloaga-Fernández del Valle CJ, García-Rentería J, et al. Effects of preoperative dexamethasone on postoperative pain, nausea, vomiting and respiratory function in women undergoing conservative breast surgery for cancer: Results of a controlled clinical trial. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018 Jan;27(1):e12686.
41. Singh NP, Makkar JK, Yadav N, Goudra BG, Singh PM. The analgesic efficacy of intravenous dexamethasone for post-caesarean pain: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2022 Jun;39(6):498–510.
42. Siribumrungwong K, Kanjanapirom P, Dhanachanvisith N, Pattanapattana M. Effect of Single-Dose Preemptive Systemic Dexamethasone on Postoperative Dysphagia and Odynophagia Following Anterior Cervical Spine Surgery: A Double-Blinded, Prospective, Randomized Controlled Trial. *Clin Orthop Surg.* 2022;14(2):253.
43. Hartman J, Khanna V, Habib A, Farrokhyar F, Memon M, Adili A. Perioperative systemic glucocorticoids in total hip and knee arthroplasty: A systematic review of outcomes. *J Orthop.* 2017 Jun;14(2):294–301.
44. De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain. *Anesthesiology.* 2011 Sep 1;115(3):575–88.

45. Gasbjerg KS, Hägi-Pedersen D, Lunn TH, Laursen CC, Holmqvist M, Vinstrup LØ, et al. Effect of dexamethasone as an analgesic adjuvant to multimodal pain treatment after total knee arthroplasty: randomised clinical trial. *BMJ*. 2022 Jan 4;e067325.
46. Rodrigues D, Amadeo RJJ, Wolfe S, Girling L, Funk F, Fidler K, et al. Analgesic duration of interscalene block after outpatient arthroscopic shoulder surgery with intravenous dexamethasone, intravenous dexmedetomidine, or their combination: a randomized-controlled trial. *Can J Anesth Can Anesth*. 2021 Jun;68(6):835–45.
47. Morita S, Oizumi N, Suenaga N, Yoshioka C, Yamane S, Tanaka Y. Dexamethasone added to levobupivacaine prolongs the duration of interscalene brachial plexus block and decreases rebound pain after arthroscopic rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg*. 2020 Sep;29(9):1751–7.
48. Huang L, Li P, Zhang L, Kang G, Zhou H, Zhao Z. Analgesic comparison between perineural and intravenous dexamethasone for shoulder arthroscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg*. 2022 Dec;17(1):103.
49. Kleif J, Kirkegaard A, Vilandt J, Gögenur I. Randomized clinical trial of preoperative dexamethasone on postoperative nausea and vomiting after laparoscopy for suspected appendicitis. *Br J Surg*. 2017 Mar;104(4):384–92.
50. Dhahri AA, Ahmad R, Rao A, Bhatti D, Ahmad SH, Ghufra S, et al. Use of Prophylactic Steroids to Prevent Hypocalcemia and Voice Dysfunction in Patients Undergoing Thyroidectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2021 Oct 1;147(10):866.
51. Chen Y, Dong C, Lian G, Li D, Yin Y, Yu W, et al. Dexamethasone on postoperative gastrointestinal motility: A placebo-controlled, double-blinded, randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;35(9):1549–54.
52. Bian X, Liu H, Sun J, Zhang X, Li N, Chen M. Efficacy of Dexamethasone for Reducing Edema and Ecchymosis After Rhinoplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2020 Oct;44(5):1672–84.
53. Ashoor TM, Hussien NS, Anis SG, Esmat IM. Dexamethasone blunts postspinal hypotension in geriatric patients undergoing orthopedic surgery: a double blind, placebo-controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2021 Dec;21(1):11.
54. Backes JR, Bentley JC, Politi JR, Chambers BT. Dexamethasone Reduces Length of Hospitalization and Improves Postoperative Pain and Nausea After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013 Sep;28(8):11–7.
55. Ryan JM, O’Connell E, Rogers AC, Sorensen J, McNamara DA. Systematic review and meta-analysis of factors which reduce the length of stay associated with elective laparoscopic cholecystectomy. *HPB*. 2021 Feb;23(2):161–72.
56. Srinivasa S, Kahokehr AA, Yu TC, Hill AG. Preoperative Glucocorticoid Use in Major Abdominal Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Ann Surg*. 2011 Aug;254(2):183–91.
57. Asehnoune K, Le Moal C, Lebuffe G, Le Penndu M, Josse NC, Boisson M, et al. Effect of dexamethasone on complications or all cause mortality after major non-cardiac surgery: multicentre, double blind, randomised controlled trial. *The BMJ*. 2021 Jun 2;373:n1162.
58. Dieleman JM. Intraoperative High-Dose Dexamethasone for Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2012 Nov 7;308(17):1761.

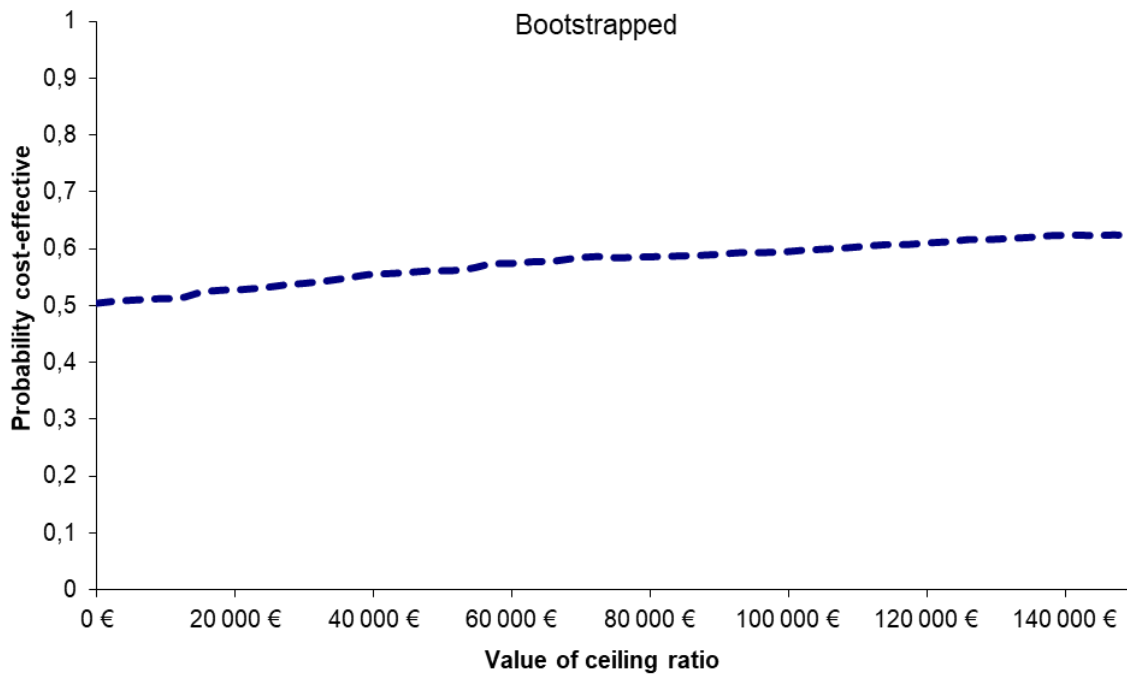
59. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015 Sep;386(10000):1243–53.
60. Whitlock RP, Dieleman JM, Belley-Cote E, Vincent J, Zhang M, Devereaux PJ, et al. The Effect of Steroids in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass: An Individual Patient Meta-Analysis of Two Randomized Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Jan;34(1):99–105.
61. Ho KM, Tan JA. Benefits and Risks of Corticosteroid Prophylaxis in Adult Cardiac Surgery: A Dose-Response Meta-Analysis. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):1853–66.
62. Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Haddad F, Karimi-bondarabadi AA, Shahidzadeh A, Weymann A, et al. Protective effects of corticosteroids in coronary artery bypass graft surgery alone or combined with valvular surgery: an updated and comprehensive meta-analysis and systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015 Jun;20(6):825–36.
63. Liu L, Jing FY, Wang XW, Li LJ, Zhou RQ, Zhang C, et al. Effects of corticosteroids on new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 19;100(11):e25130.
64. Sauër AMC, Slooter AJC, Veldhuijzen DS, van Eijk MMJ, Devlin JW, van Dijk D. Intraoperative Dexamethasone and Delirium After Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2014 Nov;119(5):1046–52.
65. Glumac S, Kardum G, Sodic L, Bulat C, Covic I, Carev M, et al. Longitudinal assessment of preoperative dexamethasone administration on cognitive function after cardiac surgery: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2021 Dec;21(1):129.
66. Venugopal H, Jacob KA, Dieleman JM, Leaf DE. Dexamethasone for Preventing Major Adverse Kidney Events following Cardiac Surgery: Post-Hoc Analysis to Identify Subgroups. *Kidney360*. 2020 Jun 25;1(6):530–3.
67. Jacob KA, Leaf DE, Dieleman JM, van Dijk D, Nierich AP, Rosseel PM, et al. Intraoperative High-Dose Dexamethasone and Severe AKI after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec;26(12):2947–51.
68. Garg AX, Chan MTV, Cuerden MS, Devereaux PJ, Abbasi SH, Hildebrand A, et al. Effect of methylprednisolone on acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery with a cardiopulmonary bypass pump: a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J*. 2019 Mar 4;191(9):E247–56.
69. Toner AJ, Ganeshanathan V, Chan MT, Ho KM, Corcoran TB. Safety of Perioperative Glucocorticoids in Elective Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2017 Feb 1;126(2):234–48.
70. 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*. 2014 Dec;31(12):685–94.
71. Wang AS, Armstrong EJ, Armstrong AW. Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period. *Am J Surg*. 2013 Sep;206(3):410–7.
72. Li LQ, Wang C, Fang MD, Xu HY, Lu HL, Zhang HZ. Effects of dexamethasone on post-operative cognitive dysfunction and delirium in adults following general anaesthesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Anesthesiol*. 2019 Dec;19(1):113.
73. Gao Q, Mok HP, Wang WP, Xiao-Feizuo, Chen LQ. Effect of perioperative glucocorticoid administration on postoperative complications following esophagectomy: A meta-analysis. *Oncol Lett*. 2014 Feb;7(2):349–56.

74. Feeley AA, Feeley TB, Feeley IH, Sheehan E. Postoperative Infection Risk in Total Joint Arthroplasty After Perioperative IV Corticosteroid Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *J Arthroplasty*. 2021 Aug;36(8):3042–53.
75. Corcoran TB, Myles PS, Forbes AB, Cheng AC, Bach LA, O’Loughlin E, et al. Dexamethasone and Surgical-Site Infection. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1731–41.
76. 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 Anaesthesia Group, editor. Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Nov 23 [cited 2020 Nov 10]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011940.pub3>
77. 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*. 2013 May;116(5):1116–22.
78. Corcoran TB, O’Loughlin E, Chan MTV, Ho KM. Perioperative Administration of Dexamethasone And blood Glucose concentrations in patients undergoing elective non-cardiac surgery – the randomised controlled PADDAG trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2021 Sep;38(9):932–42.
79. Dieleman JM, de Wit GA, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, et al. Long-term outcomes and cost effectiveness of high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomised trial. *Anaesthesia*. 2017 Jun;72(6):704–13.
80. Thompson KJ, Taylor CB, Venkatesh B, Cohen J, Hammond NE, Jan S, et al. The cost-effectiveness of adjunctive corticosteroids for patients with septic shock. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2020 Sep;22(3):191–9.
81. Thompson KJ, Young PJ, Venkatesh B, Cohen J, Finfer SR, Grattan S, et al. Long-term costs and cost-effectiveness of adjunctive corticosteroids for patients with septic shock in New Zealand. *Aust Crit Care*. 2022 May;35(3):241–50.
82. Oh M, Patanwala AE, Alkhatib N, Almutairi A, Abraham I, Erstad B. Cost Analysis of Adjunctive Hydrocortisone Therapy for Septic Shock: U.S. Payer Perspective. *Crit Care Med*. 2020 Oct;48(10):e906–11.
83. Asehnoune K, Futier E, Feuillet F, Roquilly A. PACMAN trial protocol, Perioperative Administration of Corticotherapy on Morbidity and mortality After Non-cardiac major surgery: a randomised, multicentre, double-blind, superiority study. *BMJ Open*. 2019 Mar;9(3):e021262.
84. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, Osler TM, Mukamel DB, Qian F, et al. The Surgical Mortality Probability Model: Derivation and Validation of a Simple Risk Prediction Rule for Noncardiac Surgery. *Ann Surg*. 2012 Apr;255(4):696–702.
85. Myles PS, Dieleman JM, Forbes A, Heritier S, Smith JA. Dexamethasone for Cardiac Surgery trial (DECS-II): Rationale and a novel, practice preference-randomized consent design. *Am Heart J*. 2018 Oct;204:52–7.

## APPENDIX

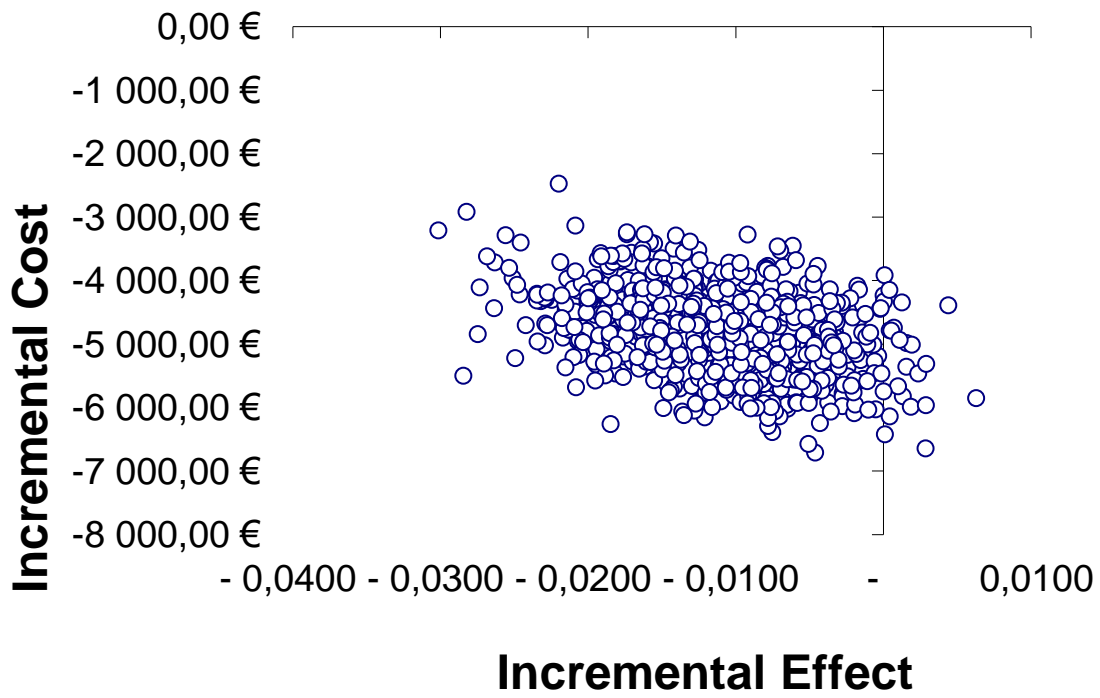


### Appendix 1. Non-adjusted cost-effectiveness plane

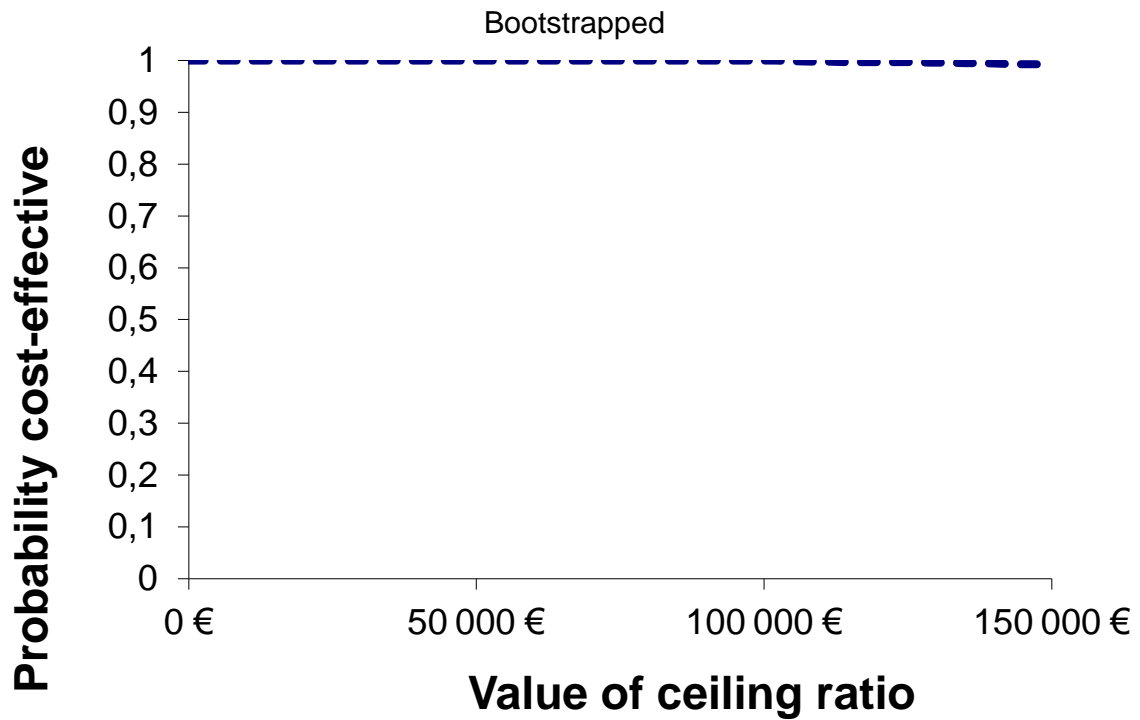


### Appendix 2. Non-adjusted cost-effectiveness acceptability curve

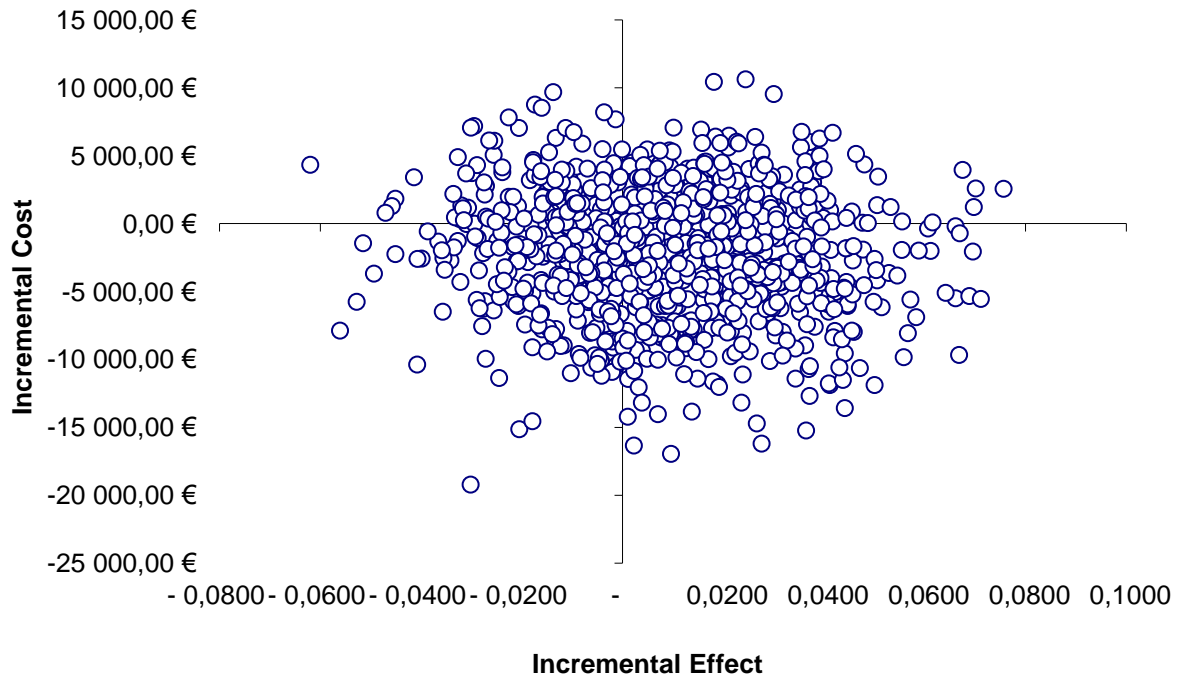




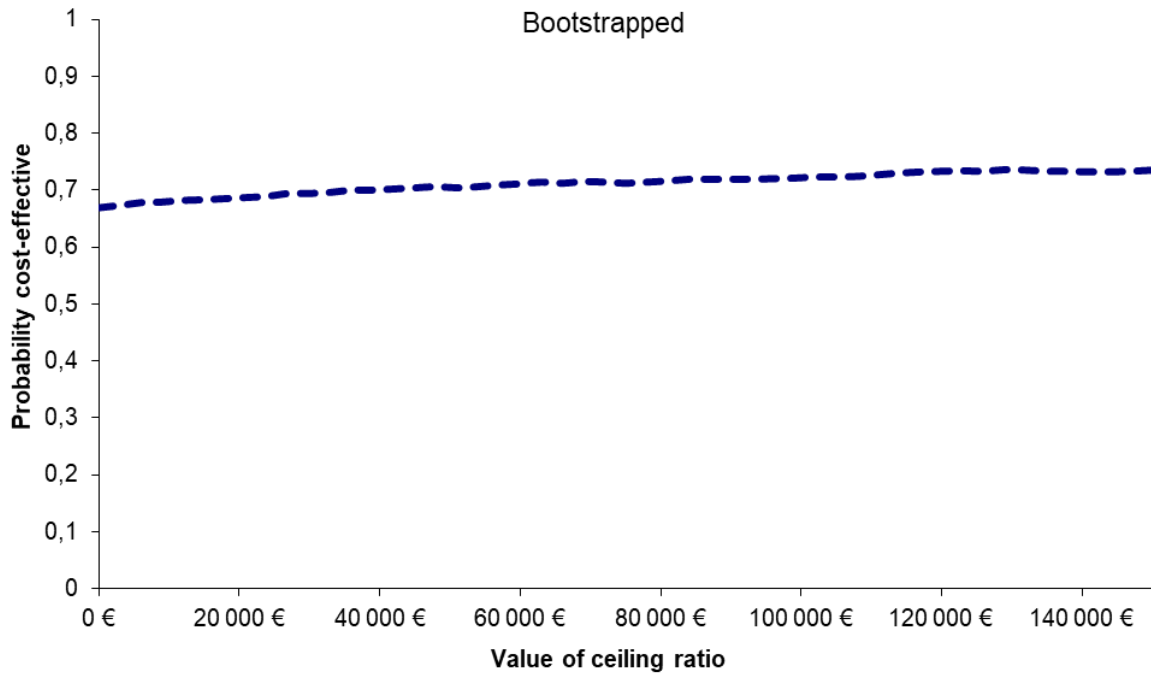
Appendix 3. Adjusted cost-effectiveness plane for all costs



Appendix 4. Adjusted cost-effectiveness acceptability curve for all costs



**Appendix 5. Non-adjusted cost-effectiveness plane for all costs**



**Appendix 6. Non-adjusted cost-effectiveness acceptability curve for all costs**

## Appendix 7. Sensitivity analyses

	$\Delta$ Effect - mean (95%CI) (SD)	$\Delta$ Cost, € - mean (95%CI) (SD)	Probability to be cost-effective at WTP of 100 000 to 150 000€
<b>Adjusted*, linked costs ‡</b>	<b>0,0028 (-0,0117-0,0172) (0,0074)</b>	<b>-358,06 (-1519,99-803,87) (592,83)</b>	<b>22 – 12%</b>
Adjusted*, all costs	0,0028 (-0,0117-0,0172) (0,0074)	-3593,76 (-5228,86- -1958,65) (834,25)	100 – 99%
Unadjusted, linked costs ‡	0,0028 (-0,0747-0,0802) (0,0395)	-358,06 (-9047,09-8357,98) (4447,04)	59 – 62%
Unadjusted, all costs	0,0028 (-0,0736-0,0792) (0,0390)	-3593,76 (-14320,81-7133,30) (5473,09)	72 – 74%

WTP: Willingness-to-pay

\*Adjusted on gender, BMI, coronaropathy, stroke and denutrition

‡ Exclude re-hospitalization planned a priori due to chemotherapy, second surgery, surgery link to medical background

## Appendix 8. Cost data including every re-hospitalization stays

	Total (n=133)	Dexamethasone group (n=68)	Number of patients with data	Placebo group (n=65)	Number of patients with data
Initial hospitalization, € – mean (SD)	15611,93 (12549)	16370,85 (14609,69)	68	14817,98 (10004,84)	64‡
Re-hospitalization, € – mean (SD)	8154,51 (19185,54)	6204,90 (13993,55)		10194,09 (23364,79)	
Rehabilitation unit, € – mean (SD)	2831,05 (8865,50)	2255,63 (7358,86)		3433,03 (10232,07)	
External acts, € – mean (SD)	149,35 (200,32)	159,11 (218,71)		139,15 (180,24)	
Total costs, € – mean (SD)	26746,84 (31573,23)	24990,49 (26642,07)		28584,25 (36142,27)	

‡ 1 patient was lacking from the Hospital Database and was imputed to the mean of the placebo group

## Appendix 9. Daily costs according to level of care

	Cost, € ‡
Intensive Care Unit (ICU)	2051
Visceral surgery intensive care (USIMAD)	1468
Intermediate Care Unit	1055
Conventional Care Unit	1092
Rehabilitation Unit	326

‡ Costs are estimated from a National Health Cost Study

**Appendix 10. Additional medication and additional medical device cost details (initial stay and re-hospitalization), those costs are included within corresponding stays**

	Total (n=133)	Dexamethasone group (n=68)	Placebo group (n=65)
Additional medication, € – mean (SD) ‡	568,68 (4247,94)	338,09 (1774,84)	809,90 (5814,16)
Additional medication, € – mean (SD) *	116,43 (628,28)	142,37 (775,63)	89,30 (427,63)
Additional medical device, € – mean (SD) ‡	834,40 (2201,12)	932,12 (2698,50)	732,17 (1532,54)
Additional medical device, € – mean (SD) *	772,77 (2189,46)	922,07 (2701,47)	616,59 (1482,46)

‡ All additional medication and additional medical device

\* Excluding additional medication and additional medical device within re-hospitalization stays planned a priori (chemotherapy, second surgery, medical background)

**Appendix 11. Safety**

	Dexamethasone group (n= 68)	Placebo group (n=65)	Odds Ratio or Estimate (95% CI)	P values
Side effects – no (%)	36 (52.9)	37 (56.9)	0.83 (0.41 ; 1.69)‡	0.61
Severe side effects – no (%)	13 (19.1)	9 (13.9)	1.53 (0.60 ; 3.92)‡	0.38
Digestive tolerance – no (%)			/	
Gastric ulcer	0 (0.0)	0 (0.0)	/	
Digestive bleeding	3 (4.4)	2 (3.1)	1.52 (0.24 ; 9.50)‡	0.65
Anastomotic leakage	7 (10.3)	12 (18.5)	0.52 (0.18 ; 1.45)‡	0.21
Metabolic tolerance – no (%)				
Hypokaliemia*	7 (10.6)	3 (4.9)	2.29 (0.55 ; 9.50)‡	0.25
Hyponatremia *	17 (25.8)	15 (24.6)	1.07 (0.47 ; 2.42)‡	0.87
Hypernatremia *	1 (1.5)	2 (3.3)	0.46 (0.04 ; 5.16)‡	0.53
Hypocalcemia *	26 (40.0)	24 (42.1)	0.89 (0.43 ; 1.84)‡	0.74
Glycemic control				
Glycemia, mmol/L– median (25-75 <sup>th</sup> percentile)			0.54 (-0.75 ; 1.84)#	0.405
day 1	8.3 (6.8 – 9.8)	8.6 (7.1 – 9.4)	/	
day 2	7.9 (6.6 – 10.0)	7.3 (6.4 – 9.3)	/	
day 3	6.6 (5.8 – 8.9)	8.1 (6.8 – 8.9)	/	
Need for insulinotherapy – no (%)	12 (17.7)	11 (16.9)	1.02 (0.40 ; 2.55)‡	0.97
Total dose of insulin, iu/day – median (25-75 <sup>th</sup> percentile)			3.03 (-11.81 ; 17.87)#	0.68
day 1	25.0 (14.0 – 48.0)	17.0 (10.0 – 54.0)	/	
day 2	16.0 (10.0 – 32.0)	7.0 (5.0 – 24.0)	/	
day 3	24.0 (14.0 – 37.0)	9.5 (4.0 – 24.0)	/	
Healing – no (%)				
Normal	54 (79.4)	51 (79.7)	1.13 (0.47 ; 2.69)‡	0.79
Delayed	7 (10.3)	6 (9.4)	1.16 (0.36 ; 3.77)‡	0.80
Disunity	7 (10.3)	7 (10.9)	0.83 (0.26 ; 2.63)‡	0.75

‡ This value is an odds ratio calculated with logistic regression model adjusted on stratification factors

# This value is an estimate calculated with mixed linear regression adjusted on stratification factors

\* According to on-site local normal values.



LAST NAME: CLEMENT

FIRST NAME: AMANDINE

**Thesis title:** MEDICO-ECONOMICS IMPACTS OF DEXAMETHASONE ADMINISTRATION IN MAJOR NON-CARDIAC SURGERY: A MONOCENTRIC ANCILLARY STUDY OF THE PACMAN TRIAL

---

## ABSTRACT

Post-operative complications are responsible for high morbidity and mortality leading to higher healthcare consumption and higher health costs. Perioperative corticotherapy, which is already in widespread use, has been the subject of many studies regarding its efficacy in decreasing complications. The PACMAN randomized controlled trial failed to demonstrate the efficacy of DXM in reducing major post-operative complications after major non-cardiac surgery. This thesis is a retrospective medico-economic ancillary study of the PACMAN trial that involves patients included at the Nantes University Hospital. Healthcare consumption of the DXM group and the placebo group were extracted from the Hospital Database and translated into health costs using a National Hospital Cost Study. This allowed for the Incremental Cost-Effectiveness Ratio to be calculated. The study included 68 patients in the DXM group and 65 in the placebo group. In this sample, there was no significant difference with regard to major post-operative complications. The cost per patient was 23 654,87 € in the DXM group and 24 012,93 € in the placebo group, revealing a probability for the DXM to be cost-effective of 22 to 12% for a willingness-to-pay between 100 000€ and 150 000€. To conclude, this study shows a low probability for the DXM to be cost-effective compared to placebo in major non-cardiac surgery.

---

## KEYWORDS

**Dexamethasone, cost-effectiveness analysis, major surgery, postoperative complication**

NOM : CLEMENT

PRENOM : AMANDINE

**Titre de Thèse :** MEDICO-ECONOMICS IMPACTS OF DEXAMETHASONE ADMINISTRATION IN MAJOR NON-CARDIAC SURGERY: A MONOCENTRIC ANCILLARY STUDY OF THE PACMAN TRIAL

---

## RESUME

Les complications post-opératoires sont pourvoyeuses d'une morbi-mortalité élevée, entraînant une surconsommation de soins et impliquant une majoration des coûts de santé. La corticothérapie péri-opératoire, déjà largement utilisée, fait l'objet de nombreuses recherches pour son efficacité dans la diminution des complications post-opératoires. L'essai contrôlé randomisé PACMAN n'a pas réussi à mettre en évidence d'efficacité de la DXM dans la diminution des complications majeures post-opératoires après chirurgie à haut risque. Cette thèse est une étude ancillaire rétrospective médico-économique de l'essai PACMAN incluant les patients du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. Les consommations de soins du groupe DXM et du groupe placebo ont été extraites du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information local puis converties en coûts de santé via l'Etude National des Coûts permettant le calcul du Ratio Différentiel Coût-Résultat. 68 patients dans le groupe DXM et 65 patients dans le groupe placebo ont été inclus dans cette étude. Il n'existe pas de différence significative concernant les complications majeures post-opératoires dans cet échantillon. Le coût par patient était de 23 654,87 € dans le groupe DXM et 24 012,93 € dans le groupe placebo révélant une probabilité pour la DXM d'être coût-efficace entre 22 et 12% pour des propensions à payer comprises entre 100 000€ et 150 000€. Finalement, cette étude montre une faible probabilité pour la DXM d'être coût-efficace en péri-opératoire de chirurgie à haut risque.

---

## MOTS-CLES

**Dexaméthasone, analyse médico-économique, chirurgie majeure, complications post-opératoires**