Bibliothèque de l'Université de Limoges
Section de Médecine et de Pharmacie

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1990

THESE N° 169

INTERET DE L'OMEPRAZOLE DANS LA PROPHYLAXIE DU SYNDROME DE MENDELSON EN ANESTHESIE ETUDE COMPARATIVE AVEC L'ASSOCIATION CIMETIDINE – CITRATE DE SODIUM

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 16 Octobre 1990

PAR

Anne BOULY

née le 7 Janvier 1962 à PARIS 14e

106 004825 5

THESE MED LIMOGES 1990 n° 169

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur GAY - Président
Monsieur le Professeur NICOT - Juge
Monsieur le Professeur FEISS - Juge
Monsieur le Professeur GASTINNE - Juge

Bibliothèque de l'Université de Limoges
Section de Médecine

Ex1
S.bU : 257352

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1990

THESE N° 169

INTERET DE L'OMEPRAZOLE DANS LA PROPHYLAXIE DU SYNDROME DE MENDELSON EN ANESTHESIE ETUDE COMPARATIVE AVEC L'ASSOCIATION CIMETIDINE – CITRATE DE SODIUM

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 16 Octobre 1990

PAR

Anne BOULY

née le 7 Janvier 1962 à PARIS 14e

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur GAY - Président
Monsieur le Professeur NICOT - Juge
Monsieur le Professeur FEISS - Juge
Monsieur le Professeur GASTINNE - Juge

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

****

Bibliothèque de l'Université de Limoges
Section de Médecine

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **BONNAUD**
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **PIVA**
  Monsieur le Professeur **COLOMBEAU**

PERSONNEL ENSEIGNANT

. **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho-pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépathologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A mes grands parents

A mes parents

A mon frère et mes soeurs

Avec toute mon affection

A Philippe

Avec tout mon amour

A toute ma famille

A tous mes amis

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur R. GAY
Professeur des Universités de Réanimation Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Au cours de mes stages effectués en réanimation j'ai pu admirer l'étendue de vos connaissances et apprécier votre disponibilité.
Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse.

A mes Juges,

Monsieur le Professeur G. NICOT
Professeur des Universités de Pharmacologie
Chef de Service

Vous avez accepté de juger ce travail et permis de réaliser les dosages.
Soyez en remercié.

Monsieur le Professeur P. FEISS
Professeur des Universités d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Anesthésiologiste des Hôpitaux
Chef de Service

Vous m'avez confié ce travail.
Au cours des stages effectués dans votre Service, j'ai pu apprécier vos grands qualités pédagogiques et votre dynamisme. Vous m'avez fait aimer cette spécialité. J'espère me montrer digne de votre enseignement.

Monsieur le Professeur H. GASTINNE
Professeur des Universités de Réanimation Médicale
Médecin des Hôpitaux

Au cours de mes stages effectués en réanimation, j'ai pu admirer la qualité de votre enseignement.
Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur LACHATRE et Monsieur DUPUY du Service de Pharmacologie Clinique qui ont réalisé tous les dosages. Je les remercie de leur gentillesse et de la qualité de leur travail.

Je remercie Mademoiselle le Docteur NATHAN pour l'aide apportée dans ce travail.

PLAN

INTRODUCTION GENERALE

1ERE PARTIE - LE SYNDROME DE MENDELSON EN ANESTHESIOLOGIE

1 - Historique

2 - Fréquence et gravité

3 - Physiopathologie

3.1 - Rôle de l'acidité et de la composition du liquide inhalé

3.1.1 - Liquide acide

3.1.2 - Liquide non acide

3.1.3 - Liquide contenant de volumineux débris alimentaires

3.1.4 - Liquide contenant des microparticules alimentaires

3.2 - Rôle du volume inhalé

3.3 - Rôle joué par l'infection

4 - Clinique et traitement

4.1 - Clinique

4.2 - Traitement

4.2.1 - Initial

4.2.2 - Secondaire

4.2.3 - Evolution sous traitement

4.3 - Pronostic

2EME PARTIE - ANESTHESIE ET SYSTEME OESOGASTRIQUE

1 - Régurgitations et vomissements

2 - Sécrétion et vidange gastriques

2.1 - Volume et acidité des sécrétions gastriques

2.2 - Motricité et vidange gastriques

3 - Oesophage et jonction oesogastrique

3.1 - Oesophage

3.2 - Jonction oesogastrique

3.2.1 - Généralités

3.2.2 - Anatomie de la jonction oesogastrique

3.2.3 - Effet antireflux de la pression abdominale sur la pression intra-abdominale de l'oesophage
3.2.4 - Tonicité du sphincter
4 - Passage oropharyngé et trachéal
5 - Facteurs de risque des pneumopathies par inhalation

3EME PARTIE - LA PREVENTION DU SYNDROME DE MENDELSON
1 - Les moyens non pharmacologiques
1.1 - le jeûne
1.2 - La vidange préanesthésique par sonde gastrique
1.3 - La pression du cricoïde ou manoeuvre de SELLICK
1.4 - Techniques anesthésiques
1.4.1 - Anesthésie locorégionale
1.4.2 - Intubation trachéale
1.4.3 - Induction en séquence rapide
1.4.4 - Période postopératoire
2 - Les moyens préventifs pharmacologiques
2.1 - Médicaments diminuant le volume du contenu gastrique
2.1.1 - Apomorphine
2.1.2 - Stimulants péristaltiques
2.2 - Médicaments diminuant l'acidité du contenu gastrique
2.2.1 - Les antiacides
2.2.2 - Les anticholinergiques
2.2.3 - Les antihistaminiques H2
2.2.3.1 - Historique
2.2.3.2 - Cimétidine
2.2.3.3 - Ranitidine
2.2.3.4 - Les nouveaux antagonistes des récepteurs H2
2.2.4 - Oméprazole

4EME PARTIE - ETUDE COMPAREE DE L'EFFICACITE DE L'OMEPRAZOLE ET DE L'ASSOCIATION CIMETIDINE - CITRATE DE SODIUM SUR LE PH ET LE VOLUME DU CONTENU GASTRIQUE - PROTOCOLE D'ETUDE REALISE CHEZ 60 PATIENTS EN ANESTHESIE PROGRAMMEE.

1 - Objectifs

2 - Patients et Méthode

- 2.1 - Patients
- 2.2 - Protocole d'anesthésie
- 2.2.1 - Prémédication
- 2.2.2 - Anesthésie
- 2.2.3 - Groupes d'étude
- 2.2.4 - Les mesures

3 - Résultats

- 3.1 - Données générales et morphométriques
- 3.2 - Durée de l'intervention
- 3.3 - Délai entre administration du médicament de l'induction (délai 1) ou la fin de l'intervention chirurgicale (délai 2)
- 3.4 - Doses de thiopental et de fentanyl
- 3.5 - Résultats des mesures de pH par méthode colorimétrique (pH_1) et par mesure à l'électrode (pH_2)
- 3.6 - Résultats des mesures de volume par méthode d'aspiration (V_1) et par méthode de dilution (V_2)
- 3.7 - Comparaison des valeurs moyennes de pH_2 et de V_2 obtenus dans les quatre groupes A,B,C,D à t_0
- 3.8 - Comparaison des valeurs moyennes de pH_2 et de V_2 obtenus dans les quatre groupes A,B,C,D à t_1
- 3.9 - Analyse des facteurs de risque de pneumopathies par inhalation : pH_2 inférieur ou égal à 2,5 et V_2 supérieur à 25 ml à t_0 et t_1
- 3.9.1 - A l'induction (t_0)
- 3.9.2 - A la fin de l'intervention chirurgicale (t_1)

5EME PARTIE : DISCUSSION
1 - Généralités
2 - Méthodes de mesure de pH et du volume gastrique
    2.1 - pH gastrique
    2.2 - Volume gastrique
3 - Discussion des résultats portant sur les pH et les volumes gastriques

CONCLUSION

ANNEXE 1

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION GENERALE

Le syndrome de MENDELSON est la conséquence de l'inhalation accidentelle d'un contenu gastrique acide (pH < 2,5).

Sa fréquence au cours de l'anesthésie du sujet à jeun est faible, mais la gravité de ce syndrome justifie la recherche de moyens prophylactiques.

Les patients exposés au risque lors de l'anesthésie sont nombreux si l'on retient le volume critique de liquide gastrique de 25 ml et le pH intragastrique inférieur à 2,5. Cette définition est sujette à discussion car elle résulte de travaux animaux dont l'extrapolation à l'homme est contestée.

La gravité des pneumopathies par inhalation justifie la mise en oeuvre systématique de moyens prophylactiques pharmacologiques ou non, dans les situations à risque.

Ce travail a pour but de comparer un nouvel antisécrétoire gastrique, l'OMEPRAZOLE (MOPRAL*) à l'association CIMETIDINE - CITRATE DE SODIUM (TAGAMET EFFERVESCENT*) chez soixante patients devant subir une intervention chirurgicale programmée.

Les effets de l'OMEPRAZOLE sur le pH et le volume du contenu gastrique sont comparés aux résultats obtenus avec un anti-histaminique H_2, la CIMETIDINE, associée au CITRATE DE SODIUM. Un groupe témoin sert de référence.

1ère PARTIE : LE SYNDROME DE MENDELSON EN ANESTHESIOLOGIE

1 – HISTORIQUE

En 1940, Charles HALL (72) rapporte un cas de pneumopathie par inhalation en obstétrique. Six ans plus tard, un obstétricien, MENDELSON décrit un syndrome clinique traduisant les effets bronchopulmonaires de l'inhalation de liquide gastrique chez des parturientes anesthésiées (121).

Depuis, de nombreux travaux cliniques et expérimentaux ont été publiés précisant les conditions de survenue, les aspects cliniques, radiologiques, biologiques, anatomopathologiques de ce syndrome.

2 – FREQUENCE ET GRAVITE

Il est actuellement difficile de préciser exactement la fréquence de cette pathologie dans la population anesthésiée en général, et en obstétrique en particulier. La mortalité secondaire à l'inhalation peut être calculée mais il est difficile d'estimer la morbidité et plus encore de chiffrer la fréquence des régurgitations asymptomatiques (11,20,123). Ces dernières surviennent dans 0 à 26 p.cent de toutes les anesthésies générales (11,20,37,123). La fréquence estimée diminue dans les publications les plus récentes, certaines n'en retrouvent aucune lors d'anesthésies faites chez des patientes opérées en gynécologie (123). De plus, la fréquence de l'inhalation faisant suite à une régurgitation avec pathologie respiratoire est faible (tableau I).

Bien que le nombre de syndromes de MENDELSON rapportés soit largement sous estimé (problème médico-légal), on peut l'évaluer au vu des travaux de la littérature présentés dans les tableaux II et III.

En pédiatrie, les morts anesthésiques par inhalation du contenu gastrique représentent 26 p.cent des décès imputables à l'anesthésie (69).

Tableau I : Résumé des travaux de la littérature concernant les régurgitations

AUTEURS	NOMBRE ANESTHESIES	REGURGITATION NOMBRE (%)	INHALATION NOMBRE (%)	PNEUMOPATHIE NOMBRE (%)
CULVER 1951(37)	300	78 (26)	48 (16)	0
BLITT 1970(11)	734	68 (9)	6 (0,8)	
CARLSSON 1981(20)	103 (réglées)	0	0	0
	35 (urgentes)	7 (20)	0	0
MILLER 1988(123)	101	0	0	0

Tableau II : Fréquence estimée du syndrome de Mendelson cliniquement parlant (pathologie bronchopulmonaire)

AUTEURS	PAYS	FREQUENCE ESTIMEE DES PNEUMOPATHIES D'INHALATION
<u>Toutes populations confondues</u>		
HUTCHINSON (87)	Nouvelle-Zélande	0,25/10000
TIRET (173)	France	1,4/10000
OLSSON (133)	Suède	1/10000
<u>Obstétrique</u>		
OLSSON (133)	Suède	15/10000
<u>Pédiatrie</u>		
OLSSON (0-4 ans) (133)	Suède	9/10000
TIRET (1-15 ans) (173)	France	1/10000

Tableau III : Syndromes de Mendelson responsables de décès.

AUTEURS	PAYS	FREQUENCE ESTIMEE DES DECES PAR MENDELSON
<u>Toutes populations confondues</u>		
HUTCHINSON (87)	Nouvelle-Zélande	1/120000
TIRET (173)	France	1/50000
OLSSON (133)	Suède	1/50000
<u>Obstétrique</u>		
CRAWFORD (35)	Angleterre	0,7/10000

3 – PHYSIOPATHOLOGIE

La plupart des connaissances reposent sur des expérimentations animales.

3.1 – ROLE DE L'ACIDITE ET DE LA COMPOSITION DU LIQUIDE INHALE.

Les conséquences pulmonaires de l'inhalation de liquide gastrique dépendent de la composition et de la quantité du liquide inhalé.

MENDELSON (121) est le premier à avoir montré l'importance du pH du liquide gastrique en instillant de l'acide chlorhydrique dans la trachée de lapins. Quelques années plus tard, TEABEAUT (171) montre qu'il existe un pH critique aux alentours de 2,5 au dessous duquel les réactions pulmonaires sont sévères. Quand le pH est inférieur à 1,5 il n'existe pas de parallélisme entre l'importance de la réponse tissulaire et le pH, ou le volume de la solution. La proportionnalité existe lorsque le pH est compris entre 1,5 et 2,4. Le pH critique des solutions intratrachéales qui provoquent une pneumopathie d'inhalation chez le rat est de 1,7 et de 2,4 chez le lapin (169).

3.1.1 – Liquide acide

– Anatomopathologie

Les lésions pulmonaires provoquées par l'instillation de liquide acide dans la trachée semblent quasi instantanées. Lorsque du liquide gastrique acide teinté de bleu de méthylène est injecté dans la trachée, il apparait à la surface des poumons, en 12 à 18 secondes (73). Au bout de trois minutes il existe des plages extensives d'atélectasie (73). L'examen microscopique, réalisé quelques heures après l'instillation de liquide acide trouve une dégénérescence de l'épithélium bronchique et un oedème pulmonaire hémorragique (189). En moins de quatre heures, on trouve de la fibrine dans les alvéoles. Pendant les 24 à 36 premières heures, il existe une infiltration de polynucléaires. A la 48ème heure des membranes hyalines peuvent apparaître. A partir du troisième jour, certaines altérations disparaissent et commence une régénération de l'épithélium bronchique, une prolifération de fibroblastes et une diminution de l'inflammation (189). L'aspect histologique cesse d'évoluer au bout de deux à trois semaines. Il apparaît une bronchiolite oblitérante avec régénération bronchique atypique, infiltrats lymphocytaires et macrophagiques et inclusions d'hémosidérine. Les réactions inflammatoires interstitielles peuvent évoluer vers la fibrose (189).

– Les conséquences physiologiques sont dues à une brûlure chimique qui provoque dans un premier temps la fermeture réflexe des bronchioles puis une altération de la membrane alvéolocapillaire. Il en résulte une fuite de liquide riche en protides et un oedème pulmonaire lésionnel pouvant entraîner hypovolémie et hypotension. La compliance pulmonaire diminue. L'altération du surfactant favorise la survenue de micro-atélectasies (7). Tous ces phénomènes créent un shunt intra-pulmonaire. Il en résulte une hypoxémie qui est constamment présente à la phase aiguë (63). On note également une vasoconstriction artérielle pulmonaire avec

dans les formes les plus graves formation de microthrombi qui pourraient être prévenus par la mise en oeuvre rapide d'une ventilation artificielle.

3.1.2 – Liquide non acide

L'inhalation de liquide gastrique dont le pH est supérieur à 2,5 provoque un oedème pulmonaire par dilacération de la membrane alvéolocapillaire. Les lésions pulmonaires sont identiques quel que soit le type de liquide inhalé, réalisant l'équivalent d'une noyade (171,189).

L'histologie ne retrouve que très peu de nécrose des cellules alvéolaires. La perméabilité alvéolocapillaire est altérée de façon transitoire et réversible. L'inhalation d'un contenu gastrique à pH 5,9 provoque une augmentation du shunt intrapulmonaire et une hypoxie aussi importante qu'après instillation d'acide chlorhydrique à pH 1,8. Par contre, la biopsie pulmonaire ne montre pas de pneumopathie (157). La chute de la PaO_2 résulterait d'un bronchospasme réflexe et de la destruction du surfactant qui prédispose aux atélectasies et à l'oedème pulmonaire. Les valeurs antérieures du shunt sont retrouvées quatre à six heures après l'inhalation et la PaO_2 se corrige en moins de 24 heures.

3.1.3 – Liquide contenant de volumineux débris alimentaires

L'inhalation de particules alimentaires volumineuses entraîne une obstruction de la trachée et des grosses bronches. Il résulte une obstruction de ces dernières, et une atélectasie. L'asphyxie aiguë est facilement diagnostiquée mais elle peut être rapidement mortelle. Dans la série de MENDELSON (121) cinq patientes ont inhalé des particules volumineuses, deux sont décédées dans un tableau asphyxique.

3.1.4 – Liquide contenant des microparticules alimentaires

TEABEAUT a été le premier investigateur à décrire les lésions histologiques après inhalation de microparticules alimentaires non obstructives (171).

Les lésions pulmonaires sont très particulières. Elles dépendent de la taille des particules, de leur composition chimique mais surtout de la facilité avec laquelle elles sont phagocytées et éliminées des poumons (189). L'examen anatomopathologique montre, moins de six heures après l'inhalation, des lésions alvéolaires hémorragiques. A 24 heures, on trouve une réaction granulomateuse étendue avec nombreux macrophages et cellules géantes. A 48 heures, de très nombreux granulomes inflammatoires centrés par les microparticules alimentaires sont mis en évidence Ces granulomes disparaissent très lentement. Les conséquences physiologiques sont une exsudation plasmatique modérée et retardée de trois ou quatre heures ainsi qu'une hypoventilation alvéolaire responsables d'une hypoxémie et d'une hypercapnie. Expérimentalement, la présence de microparticules en solution à pH 5,9 entraîne une hypoxie aussi sévère qu'après acide chlorhydrique à pH égal à 1,8.

3.2 – ROLE DU VOLUME INHALE

Plusieurs auteurs ont montré que les effets trouvés étaient directement proportionnels à l'acidité et au volume de la solution inhalée (51,70). La survie est constante lorsque la quantité de liquide inhalé est de 1 $ml.kg^{-1}$ et le décès constant avec 3 $ml.kg^{-1}$ à pH constant de 1,36 (51). De même, GREENFIELD (70) trouve de 1 à 3 $ml.kg^{-1}$ une mortalité croissante en relation avec l'extension des lésions pulmonaires. Au cours d'études expérimentales faites chez le rat la mortalité est estimée à 90 p.cent après inhalation de 0,3 $ml.kg^{-1}$ à un pH de 1 et à 14 p.cent après un volume de 1 à 2 $ml.kg^{-1}$ à pH supérieur à 1,8 (88).

Par extension des travaux de JAMES (88), ROBERTS et SHIRLEY (151) définissent arbitrairement chez des parturientes, les patientes à risque de syndrome de Mendelson comme étant celles ayant 25 ml (0,4 $ml.kg^{-1}$) de liquide gastrique et un pH inférieur à 2,5 au moment de l'accouchement. Depuis, ces chiffres font référence dans presque toute la littérature.

Très récemment, RAIDOO et coll.(147) ont étudié chez le singe le volume critique nécessaire pour produire une pneumopathie aiguë après inhalation du contenu gastrique. Ils montrent que l'inhalation de 0,8 $ml.kg^{-1}$ entraîne une augmentation importante du nombre de pneumopathies et augmente le pourcentage de décès. Si on extrapole à l'homme, ils suggèrent que le volume nécessaire à une inhalation sévère pourrait passer de 25 à 50 ml. Une autre étude a montré que le volume minimal requis pour entraîner une régurgitation chez le chat est de vingt fois supérieur à celui nécessaire pour entraîner une pneumopathie d'inhalation (143). Chez l'homme HARDY et coll. (74) ont tenté d'établir une relation entre le volume du liquide présent dans l'estomac au moment de l'induction de l'anesthésie et la survenue de reflux gastroeosophagien, démontré par inspection laryngoscopique intermittente du pharynx et mesure continue du pH oesophagien supérieur. Quarante six p.cent des patients étaient théoriquement à risque de pneumopathies par inhalation. Aucun épisode de reflux gastroeosophagien n'a été détecté. Les auteurs concluent que la faible incidence de pneumopathies par inhalation, chez les patients opérés en chirurgie réglée, s'expliquent au moins en partie, par le risque très faible de reflux gastroeosophagien et ce, malgré un volume résiduel gastrique supérieur à 0,4 $ml.kg^{-1}$ chez la plupart des patients.

3.3 – ROLE JOUE PAR L'INFECTION

La fréquence des lésions infectieuses après inhalation de liquide gastrique est importante (30). On peut

différencier deux types d'infection en fonction du caractère septique ou non du liquide qui pénètre dans l'arbre trachéo-bronchique. Le liquide gastrique ne contient pas de germe. La lésion initiale est une brûlure chimique stérile. Les lésions se surinfectent avec des germes aérobies le plus souvent gram négatif comme le pseudomonas ou gram positif comme le staphylocoque. Le liquide gastrique de pH supérieur à 2 contient fréquemment des germes. Les lésions infectieuses pulmonaires peuvent survenir rapidement après l'inhalation, les germes les plus nombreux étant les anaérobies.

4 – CLINIQUE ET TRAITEMENT

4.1 – CLINIQUE

Le tableau clinique est dominé par la survenue d'une détresse respiratoire avec tachypnée et cyanose qui apparait dés l'inhalation, et plus rarement après un intervalle de une à deux heures (30). Le tableau d'oedème pulmonaire associe une expectoration sérosanglante, des râles crépitants, parfois remplacés par des ronchi ou des râles sibilants déjà signalés par MENDELSON (121). Dans certains cas, les râles sibilants sont au premier plan, l'inhalation de liquide gastrique se présente sous la forme d'un bronchospasme. L'auscultation pulmonaire peut aussi être normale si l'oedème interstitiel est peu important (103). L'inhalation de liquide gastrique provoque une altération de la membrane alvéolo-capillaire et un oedème lésionnel. L'extravasation plasmatique est souvent importante et il en résulte fréquemment une hypovolémie pouvant entraîner une chute importante du débit cardiaque et un état de choc. Les études hémodynamiques réalisées au décours d'inhalations importantes confirment le caractère lésionnel de l'oedème pulmonaire et la nature hypovolémique d'une éventuelle insuffisance circulatoire (6). Les images radiologiques apparaissent rapidement et s'étendent en moins de 24 à 36 heures (6). Elles réalisent des opacités denses à bords flous, confluentes, évoquant un oedème alvéolaire avec bronchogramme

aérique. Des opacités systématisées témoignant d'atélectasies peuvent être associées en cas d'inhalation de particules alimentaires (30). Les gaz du sang montrent une hypoxémie qui est un des signes les plus précoces et les plus fiables (63). La $PaCO_2$ est normale ou augmentée et le pH varie en sens inverse. L'hypercapnie se rencontre en cas d'atteinte bronchiolaire. Lorsqu'une épreuve d'hyperoxie est réalisée la PaO_2 n'augmente que partiellement, traduisant l'existence d'un shunt intra-pulmonaire (30). L'inhalation pulmonaire peut être confondue avec d'autres diagnostics d'insuffisances respiratoires responsables de lésions pulmonaires entrant dans le cadre des syndromes de détresse respiratoire aiguë. Le profil hémodynamique permet de différencier les oedèmes aigus pulmonaires hémodynamiques du syndrome de Mendelson. Les états septiques graves, les polytransfusions, les embolies graisseuses, les pneumopathies iatrogènes peuvent également poser des problèmes de diagnostic différentiel.

4.2 – TRAITEMENT

4.2.1 – initial : La conduite à tenir est différente selon que l'inhalation est suspectée ou évidente. L'inhalation peut être suspectée en cas de laryngospasme répété ou persistant, lors de l'apparition de sibilances ou d'une diminution des compliances thoracopulmonaires (103). L'inhalation est évidente lorsque du liquide est présent dans la trachée lors de l'intubation. Il existe alors des signes respiratoires et cardio-vasculaires. Une dyspnée inspiratoire peut témoigner de la présence d'un corps étranger dans la partie haute des voies aériennes. Celles-ci doivent être soigneusement aspirées pour améliorer rapidement l'oxygénation avant l'intubation trachéale et la mise sous ventilation artificielle. Une aspiration trachéobronchique est ensuite réalisée à l'aide d'une sonde souple (103). La bronchoscopie rigide doit être réservée aux cas d'inhalation d'un solide pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes (63). Le fibroscope souple permet l'aspiration d'une partie des liquides inhalés, des sérosités et des microparticules

solides. Les lavages bronchiques abondants à l'aide de bicarbonate de soude ou de chlorure de sodium, anciennement préconisés, sont accusés d'augmenter le shunt intrapulmonaire et de ne pas améliorer le pronostic (103). Certains auteurs pensent que la seule indication est, en cas de sécrétions épaisses, ou en cas de particules alimentaires obstruant les voies aériennes. Dans ces deux circonstances, des lavages avec des solutions salines sous bronchoscopie sont utilisés (63).

4.2.2 – secondaire : Dans les formes bénignes se manifestant par une pneumopathie localisée, l'intubation et la ventilation spontanée avec pression positive continue (CPAP) ou une simple oxygénothérapie au masque suffisent (63). Dans les formes graves d'emblée ou aggravées secondairement, la ventilation artificielle avec pression positive téléexpiratoire (PEEP) doit être instaurée précocement. Expérimentalement, la survie passe de 0 à 100 p.cent, si elle est mise en oeuvre dans les six heures (19).

La ventilation artificielle avec PEEP permet une augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle et une diminution du shunt intrapulmonaire, au prix d'une diminution fréquente du débit cardiaque qui doit être corrigée par expansion volémique. Les mouvements de liquide du secteur vasculaire au secteur interstitiel pulmonaire et alvéolaire peuvent être suffisants pour produire cliniquement une importante hypovolémie d'où l'importance d'une voie veineuse centrale pour mesurer la pression veineuse centrale. Il est préférable de mettre un cathéter artériel pulmonaire pour mesurer la pression pulmonaire bloquée. La mesure du débit cardiaque par thermodilution ainsi que la mesure des résistances vasculaires pulmonaires sont ainsi possibles (63). Ces diverses mesures servent à contrôler le remplissage vasculaire afin de maintenir un débit cardiaque et une pression artérielle systémique satisfaisants (103). L'antibioprophylaxie systématique est préconisée par la plupart des auteurs (3,103) bien que les antibiotiques

modifient la flore normale de l'arbre respiratoire et rendent les patients plus susceptibles aux infections secondaires à germes plus résistants (63). La pénicilline G, associée aux dérivés nitro-imidazoles sont les antibiotiques les plus prescrits. Dans les formes graves où la présence de bacilles gram négatifs est probable (occlusion intestinale, hospitalisme) on peut, soit leur adjoindre un aminoside à diffusion bronchique satisfaisante, soit leur substituer une nouvelle céphalosporine après avoir fait les prélèvements bactériologiques (hémocultures et prélèvements bronchiques sous fibroscopie répétée) nécessaires pour adapter l'antibiothérapie (103). La corticothérapie est très discutée. Elle était recommandée (42), mais beaucoup d'études animales et humaines ont montré que les corticoïdes ne modifient pas l'évolution de la maladie et exposent le patient aux complications infectieuses. Expérimentalement, elle n'améliore pas l'hypoxémie, la survie ou les troubles de la perméabilité alvéolocapillaire après inhalation de solution d'acide chlorhydrique (21,169). L'héparinisation est préconisée en raison des lésions artériolaires pulmonaires et pour prévenir les thromboses veineuses. Des traitements adjuvants sont souvent nécessaires: bronchodilatateurs, fluidifiants des sécrétions bronchiques, kinésithérapie respiratoire (103).

4.2.3 – Evolution sous traitement

Elle est variable selon le terrain et l'étendue des lésions pulmonaires. Les pneumopathies localisées ont bien sûr une évolution plus simple. Les pneumopathies d'emblée ou secondairement généralisées ont une évolution plus sévère. Dans les cas favorables, l'oedème pulmonaire régresse en quelques jours. Les séquelles fonctionnelles persistent pendant plusieurs mois, portant surtout sur les volumes et la capacité de diffusion. Parfois l'évolution se fait vers la fibrose, les opacités alvéolaires faisant place vers le cinquième ou sixième jour à des images microréticulo-

nodulaires de type interstitiel, alors qu'une hypoxémie réfractaire apparait.

4.3 – PRONOSTIC

Il a bénéficié des progrès de la réanimation : CAMERON en 1973 trouve 62 p.cent de décès et 90 p.cent si l'inhalation est bilatérale. AUBOYER et coll. (6) en 1978 comptent 45 p.cent de décès si l'atteinte est bilatérale et diffuse. LABROUSSE et coll. (98) en 1981 comptent globalement 14 p.cent de décès et 24 p.cent parmi les patients ayant subi une ventilation artificielle.

2ème PARTIE : ANESTHESIE ET SYSTEME OESOGASTRIQUE

Afin de prévenir les inhalations, l'anesthésiste doit connaître la physiopathologie de la sécrétion gastrique, ainsi que les facteurs qui favorisent son passage dans l'oesophage, dans l'oropharynx, puis dans l'arbre respiratoire. Il doit également connaître l'action des différents agents anesthésiques sur l'appareil digestif.

1 – REGURGITATIONS ET VOMISSEMENTS

Les régurgitations, qui représentent probablement la cause d'inhalation la plus fréquente, surviennent en général durant une anesthésie profonde. Initialement silencieuses, elles nécessitent trois conditions : une pression intragastrique supérieure à la pression intraoesophagienne, une incontinence cardiale et le relâchement du sphincter cricopharyngien (20,37,103). Le vomissement peut survenir au stade I ou II de Guédel. Il est précédé de sueurs, de pâleur, puis d'une bradycardie. Au moment des vomissements, le pylore se ferme, le cardia s'ouvre, l'oesophage se raccourcit et se dilate, son péristaltisme s'arrête, l'antre se contracte, le diaphragme et les muscles abdominaux chassent le contenu gastrique vers le haut (59). Les vomissements sont commandés par des centres bulbaires situés dans l'aréa postréma, sous contrôle dopaminergique (103). Le centre du vomissement reçoit des stimuli viscéraux de l'oropharynx par la voie du glosso-pharyngien (stimulation mécanique, goût du sang, anesthésiques gazeux ou volatils). Le vague et le sympathique transmettent des influx résultant d'une irritation gastro-intestinale (sang, corps étrangers dans l'estomac, distension gastro-intestinale) ou biliaire. Le centre du vomissement reçoit également des afférences centrales : facteurs psychiques, douleur, vue, odorat, collapsus, hypertension intracrânienne, hypotension artérielle systémique (103). La "zone détente" de BORISON et WANG ("chémo-réceptive trigger-zone") serait située en dehors de la barrière hémato-

encéphalique. Les stimuli labyrinthiques induits par les mouvements et certains médicaments stimulent cette zone.

En anesthésie, le passage du stade II au stade III de Guedel, et vice et versa, favorisent les vomissements. L'anesthésie à l'éther est la plus émétisante, suivie par celle aux halogénés, au thiopental et par l'anesthésie loco-régionale (103). En fait, la plupart des hypnotiques et des analgésiques centraux favorisent les vomissements. La kétamine et le propanidide sont émétisants. Parmi les substances ayant un effet antiémétisant, se trouvent les anticholinergiques, les phénothiazines et les benzamides substituées (33,103,177).

2 – SECRETIONS ET VIDANGE GASTRIQUES

Le risque d'inhalation dépend du volume du contenu gastrique mais aussi de la durée de la vidange gastrique (103).

2.1 – VOLUME ET ACIDITE DES SECRETIONS GASTRIQUES

L'estomac de l'adulte peut contenir de 1000 à 1500 ml. La sécrétion gastrique quotidienne est de l'ordre de 4000 ml (3). Elle résulte du mélange de deux sécrétions, d'une part, une sécrétion continue constante dite "alcaline" produite par les cellules muqueuses, d'autre part une sécrétion d'acide chlorhydrique, produite par les cellules pariétales, variable en fonction des stimulations. Les ions hydrogènes nés de l'hydrolyse de l'eau sont sécrétés activement dans la lumière, en échange de potassium, sous le contrôle des enzymes H^+, K^+, adénosine triphophatases. La sécrétion de chlorure dans la lumière est équilibrée par passage de bicarbonates dans le liquide interstitiel (3). L'augmentation de l'acidité est proportionnelle au volume sécrété. Le bol alimentaire a un pouvoir tampon qui alcalinise le contenu gastrique (122). Après un repas normal, le pH ne descend en dessous de 2,5 qu'après la première heure. Le pH le plus bas

se rencontre à la quatrième heure (étant alors aux alentours de 1). La sécrétion acide est sous contrôle hormonal et nerveux. La stimulation vagale répond à la distension gastrique, le stress, l'hypoglycémie, la caféine, la nicotine, l'alcool (103). Elle entraîne la sécrétion des cellules pariétales et des cellules G de l'antre. La présence de protéines ou de substances alcalines dans l'estomac stimule les cellules G de l'antre qui secrètent la gastrine (103). La gastrine stimule alors les cellules pariétales fundiques peut être par l'intermédiaire de l'histamine. Physiologiquement, un pH antral inférieur à deux inhibe la sécrétion de gastrine. L'arrivée de liquide acide (pH inférieur à 4,5), hyperosmolaire, ou de graisses dans l'intestin libère des hormones qui inhibent la sécrétion gastrique (103). Il existe peu d'études sur l'effet des agents anesthésiques sur le pH ou le volume gastrique. L'halothane augmente le pH du contenu gastrique par son action dépressive sur le système nerveux sympathique et sur le tonus vagal (23). Une prémédication à base de thiopental ou d'anticholinergiques une à deux heures avant l'anesthésie n'affecte pas le pH (23). L'enflurane et les autres anesthésiques volatils ont un effet dépresseur sur la sécrétion acide gastrique (5).

2.2 – MOTRICITE ET VIDANGE GASTRIQUES

- **Motricité** : la musculature lisse gastrique est innervée par le vague et par les fibres sympathiques issues du plexus coeliaque. Les fibres du parasympathique stimulent la contraction musculaire, relâchent la pression du sphincter pylorique et augmentent l'activité des plexus nerveux intrinséques. Les fibres nerveuses sympathiques sont surtout inhibitrices (3). Après digestion de l'alimentation, l'estomac proximal se dilate sous l'influence des fibres vagales et des hormones gastro-intestinales (gastrine, cholécystokinine, somatosta-tine). Dans la partie distale, des contractions péristaltiques se forment permettant la vidange de l'estomac. La durée d'évacuation d'un repas normal

est en moyenne de quatre à huit heures (103). La vidange gastrique est influencée par de nombreux facteurs physiologiques, pathologiques et pharmacologiques.

- Facteurs physiologiques (130) : la vidange est influencée par la nature du contenu gastrique. Les liquides franchissent le pylore avant les solides. Le temps pour que la moitié d'un repas test liquide de 750 ml soit éliminé de l'estomac est de 11 ± 2 minutes comparé à huit à 12 heures pour un repas solide (62). Les glucides sont éliminés avant les protides. Les solutés acides ou à forte osmolarité provoquent un ralentissement gastrique (103). Les lipides sont les substances qui restent le plus longtemps. L'obésité entraîne un retard de vidange gastrique (131,177) de même que la grossesse dans les dernières heures du travail. Des facteurs nerveux comme le stress ou l'effort physique ralentissent également la vidange.

- Facteurs pathologiques (130) : la gastrectomie des deux tiers accélère la vidange stomacale. A l'opposé un ralentissement est observé sous l'effet de facteurs mécaniques (sténose du pylore, occlusion intestinale), de facteurs nerveux centraux (choc, hypoglycémie, traumatisme, douleurs, troubles hydroélectrolytiques et acido-basiques) ou périphériques (vagotomie tronculaire, iléus postopératoire, gastroparésie, diabète) (103,131).

- Facteurs pharmacologiques (130) : de nombreuses substances affectent la vidange gastrique. Les principaux ralentisseurs sont les anticholinergiques, l'alcool, les antidépresseurs tricycliques, l'hydroxide d'aluminium (84), l'isoprénaline, la dopamine (103,131), les béta-mimétiques et les opiacés. Les principaux accélérateurs de la vidange de l'estomac sont les stimulants péristaltiques comme le métoclopramide et la dompéridone (3), la néostigmine, le propranolol, le bicarbonate de soude, le tabac (3,103,131). Parmi les substances employées en anesthésie les analgésiques morphiniques sont ceux qui affectent le plus la vidange

stomacale. Celle-ci est pratiquement inhibée deux heures après une injection intramusculaire de diamorphine et diminuée de façon significative avec de la morphine ou de la péthidine (131). L'atropine donnée en prémédication à la dose de 0,6 mg intramusculaire retarde la vidange. Le diazépam et la kétamine paraissent avoir peu d'effets, de même qu'une anesthésie de courte durée à l'althésin-N_2O-Halothane. Il existe peu d'études sur les effets des anesthésiques sur la vidange (131). L'analgésie extradurale avec des anesthésiques locaux a peu d'effet sur la vidange gastrique et augmente l'activité électrique gastrique et intestinale dans la période postopératoire (3).

3 – OESOPHAGE ET JONCTION OESOGASTRIQUE

3.1 – OESOPHAGE

Le sphincter pharyngoesophagien est composé de muscles striés dont les pressions varient de 40 à 70 cm d'eau (103). Les pressions qui régnent dans la partie intermédiaire de l'oesophage sont négatives de moins 7 à moins 13 cm d'eau. Au niveau du sphincter inférieur de l'oesophage, les pressions varient entre plus 13 et plus 53 cm d'eau. Les muscles des deux tiers inférieurs de l'oesophage y compris ceux du sphincter inférieur sont lisses (103).

La motricité oesophagienne est de trois types. Le péristaltisme primaire initié par la déglutition, commence à la jonction cricooesophagienne, se dirige vers l'estomac. Le péristaltisme secondaire dépend de réflexes intrinsèques de distension et de l'activité du vague. Les contractions tertiaires non péristaltiques augmentent lors du stress ou en cas de maladie oesophagienne. Elles sont commandées par les plexus nerveux intrinsèques (122).

La contractilité oesophagienne est diminuée par la plupart des anesthésiques et analgésiques et elle est augmentée par la stimulation chirurgicale. Les contractions

oesophagiennes spontanées disparaissent quand la concentration alvéolaire est proche de deux MAC (concentration alvéolaire minimale) pour les anesthésiques volatils. L'isoflurane, l'enflurane, l'halothane, le fentanyl, l'alfentanyl, le thiopental, l'étomidate et le propofol diminuent la fréquence des contractions oesophagiennes spontanées (3).

3.2 – JONCTION OESOGASTRIQUE

3.2.1 – Généralités

Le sphincter oesophagien inférieur est la principale barrière prévenant les régurgitations du contenu acide gastrique dans l'oesophage (33). Le sphincter est long de deux à cinq centimètres et s'étend de part et d'autre du diaphragme. Il existe à son niveau une pression résiduelle supérieure à la pression intragastrique. Le sphincter inférieur se relâche pour permettre le passage du bol alimentaire dans l'estomac pendant que le corps de l'oesophage se contracte. Le tonus résiduel est une propriété intrinsèque du muscle.

Le reflux gastrooesophagien peut être inhibé par quatre mécanismes : la tonicité du sphincter oesophagien inférieur, l'effet antireflux produit par l'angle gastrooesophagien, l'effet antireflux de la pression intraabdominale sur la portion abdominale de l'oesophage et l'action du diaphragme (3).

3.2.2 – Anatomie de la jonction oesogastrique

La jonction oesogastrique forme une valve antireflux par sa configuration anatomique avec la fermeture de l'angle de His, la muqueuse qui forme la valvule de Gubaroff, la musculeuse qui forme le collier d'Helvétius, la séreuse qui forme la membrane phrénooesophagienne de Lainer et les

piliers du diaphragme qui forment le hiatus oesophagien (103).

3.2.3 – Effet antireflux de la pression abdominale sur la pression intraabdominale de l'oesophage.

La pression intraabdominale s'exerce sur la portion abdominale de l'oesophage qui mesure deux centimètres et se comporte comme un tube compressible. La pression intraabdominale crée une force antireflux si elle est supérieure à la pression intragastrique. Par ailleurs, la pression intragastrique dépend de la pression exercée par la paroi abdominale et gastrique et de la pression du contenu gastrique. Une augmentation de la pression intragastrique au dessus de la pression intrapéritonéale tend à effacer l'angle cardiotubérositaire et à provoquer un reflux gastro-oesophagien. La pression la plus importante dans le mécanisme antireflux est la différence de pression existant entre la pression exercée par le sphincter oesophagien inférieur et celle qui régne dans l'estomac, appelée **pression de barrière** (3). Cependant, bien qu'il existe une relation entre reflux et pression de barrière, on ne peut mettre en évidence une pression de barrière seuil à partir de laquelle les régurgitations apparaissent chez tous les patients (3).

Au niveau de l'oesophage, la présence d'une sténose, d'un diverticule, d'un méga-oesophage ou d'une coloplastie peut entraîner un reflux pharyngé (103). Au niveau de l'estomac, la présence de sang dégluti, de débris alimentaires ou de liquide de reflux duodénal est nécessaire pour provoquer un reflux gastrooesophagien, favorisé par une incompétence cardiale, une malposition cardiotubérositaire, une sclérodermie, la grossesse ou la présence d'une sonde nasogastrique.

Les conditions ventilatoires interviennent par les variations de pression qu'elles entraînent. En ventilation spontanée, l'inspiration provoque une dépression

intraoesophagienne, surtout s'il existe un obstacle sur les voies aériennes. La ventilation au masque provoque une distension gazeuse de l'estomac. Si le malade est intubé et ventilé artificiellement, les pressions d'insufflation supérieures à 20 cm d'eau provoquent une incompétence de la jonction oesogastrique par abaissement du diaphragme.

La position du malade joue un rôle non négligeable. La trachée est horizontale en position déclive à 20 degrés (103). Une déclivité plus importante favorise le reflux gastrooesophagien et augmente l'effort inspiratoire principalement chez l'obèse. Le décubitus latéral gauche, associé à la position déclive faciliterait l'évacuation de l'oropharynx vers l'extérieur et fermerait le cardia en cas de distension gastrique. En position proclive à 40-45° le larynx est au dessus du sphincter oesophagien inférieur (19 cm environ) : la pression intragastrique ne dépassant pas 18 cm d'eau une régurgitation serait impossible. Chez l'enfant du fait de la brièveté de l'oesophage, le larynx n'est pas assez haut pour avoir une protection efficace (103).

3.2.4 – La tonicité du sphincter dépend de la nature circulaire de sa musculature. L'innervation dépend du vague et de la chaîne sympathique. De nombreux facteurs, nerveux, hormonaux ou pharmacologiques influencent la tonicité. Le tonus augmente en réponse à une élévation de la pression intragastrique (33), à une stimulation vagale, ou hormonale (gastrine, motiline), et lors de l'instillation d'acide dans le bas oesophage (103).

De nombreuses substances pharmacologiques augmentent ou diminuent le tonus comme en témoigne le tableau suivant (3,33,103).

Tableau IV : Tonicité du sphincter oesophagien inférieur

Augmentation du tonus	Diminution du tonus	Tonus inchangé
Acétylcholine	Anticholinergiques	Propanolol
Adrénaline	Isoprotérénol	Cimétidine
Noradrénaline	Salbutamol	Ranitidine
Métoclopramide	Théophylline	Atracurium
Dompéridone	Péthidine	Vécuronium
Antiacides	Contraceptifs oraux	(ou augmenta-
Indométacine	Dopamine	tion minime)
Histamine	Thiopental	Oméprazole
Suxaméthonium	Opiacés	N_2O ?
Pancuronium	Halothane	
Métoprolol	Enflurane	
Ergométrine	N_2O ?	
Prostaglandine F_2 alpha	Vérapamil	
	Lénitral	

En ce qui concerne les produits utilisés en anesthésie, il faut savoir que l'atropine par voie veineuse diminue plus le tonus que par voie intramusculaire. L'atropine abolit la réponse d'augmentation du tonus du sphincter en réponse à une élévation de la pression intraabdominale. Elle diminue comme la hyoscine la pression du sphincter pendant 40 minutes. Le glycopyrronium diminue la pression de barrière pendant 45 minutes. Le métoclopramide augmente la pression de barrière. Les effets des benzodiazépines sont très variables selon les études (131). La morphine et la péthidine diminuent la pression du sphincter oesophagien inférieur.

En ce qui concerne les curares : le bromure de pancuronium à la dose de 0,1 $mg.kg.^{-1}$ augmente la pression de barrière pendant cinq minutes par effet sur les récepteurs

alphaadrénergiques du sphincter. Le bromure de vécuronium et l'atracurium ont peu d'effets (33) alors que le suxaméthonium augmente la pression intragastrique pendant les fasciculations mais augmente plus la pression du sphincter oesophagien inférieur donc augmente la pression de barrière (33).

Les anticholinergiques diminuent la pression du sphincter tandis que les anticholinestérases l'augmentent. Le thiopental à la dose de 4 $mg.kg.^{-1}$ diminue la pression de barrière. L'anesthésie avec 66 p.cent de N_2O entraîne une élévation de la pression de barrière après deux minutes ce qui ne se produit pas si on y associe de l'halothane ou de l'enflurane à la concentration de 2 p.cent : on observe alors une diminution de la pression (33). N_2O a un effet variable selon les études. Les antiacides augmenteraient la pression du sphincter oesophagien inférieur par augmentation de la pression intragastrique. La cimétidine et la ranitidine par voie veineuse n'agiraient pas sur le sphincter (33).

En pathologie, la pression de barrière est uniquement diminuée chez les femmes enceintes ayant des symptômes cliniques de reflux. La pression du sphincter est plus basse à 36 semaines de gestation de même que chez les femmes prenant des oestroprogestatifs.

4 – PASSAGE OROPHARYNGE ET TRACHEAL

L'arbre respiratoire possède plusieurs moyens de protection. Lorsqu'un corps étranger arrive dans le pharynx, il se produit une fermeture réflexe de la glotte. Les barorécepteurs et les chémorécepteurs de ce réflexe sont pharyngés. Les voies afférentes sont les nerfs laryngés supérieurs et les nerfs vagues. Les centres sont bulbaires et les voies efférentes, les nerfs vagues, récurrents, phréniques et glosso-pharyngiens. Si le corps étranger stimule la région sus-glottique, il en résulte une plicature du pharynx suivie d'efforts d'expulsion. Si la glotte est

franchie, la toux permet de dégager les voies aériennes (103). Le réflexe répond à une irritation des récepteurs pharyngés, laryngés ou trachéaux. Cette irritation conduit par un mécanisme vagal ou par libération d'histamine, à une bronchoconstriction qui stimule des récepteurs à l'étirement (51,103). Ces derniers stimulent le centre bulbaire de la toux, ce qui entraîne une mise en jeu brutale des muscles expiratoires.

De nombreuses situations pathologiques provoquent des troubles des réflexes laryngés, en particulier, des maladies neurologiques (sclérose latérale amyotrophique, myasthénie, polyradiculonévrites), ou ORL (paralysie des cordes vocales, cancer).

La plupart des médicaments utilisés en anesthésie déprime le réflexe de toux soit par suppression de l'irritation (anesthésiques locaux), soit par bronchodilatation (bétamimétiques ou antihistaminiques) ou par dépression centrale (les opiacés) ou par paralysie musculaire (curares). Les anesthésiques généraux déprime les réflexes laryngés.

5 – FACTEURS DE RISQUE DES PNEUMOPATHIES PAR INHALATION

Par extrapolation à partir des études expérimentales animales, on considère que les patients à risque de pneumopathie par inhalation sont ceux qui ont un pH intragastrique inférieur à 2,5 et un volume du contenu gastrique supérieur à 25 ml (88,103,151). Certains auteurs pensent que le risque existe en dessous d'un pH à trois (35) mais que le volume pourrait être largement augmenté (31), jusqu'à 50 ml (147). Si l'on tient compte de la définition classique, 20 à 70 p.cent de la population anesthésiée présente un risque comme le montre le tableau V (10,63). Le caractère excessif de cette définition est prouvé par le rapport qui existe entre les chiffres cités et la fréquence estimée du syndrome de Mendelson. Trop de patients sont

considérés à risque, compte tenu de la fréquence clinique réelle de l'inhalation (10).

Il est cependant intéressant d'essayer de mieux cerner les situations prédisposant au syndrome de Mendelson. Le risque d'inhalation de liquide gastrique est bien entendu majeur chez les patients devant subir une intervention chirurgicale et dont l'estomac n'est pas vide (30).

La grossesse représente une situation particulière, car de nombreux facteurs s'associent pour mettre la femme enceinte dans une situation prédisposant à l'inhalation et à ses conséquences. Cependant O'SULLIVAN et coll. (138) qui ont mesuré la vitesse de vidange gastrique d'un volume de 500 ml par impédance transépigastrique n'ont pas pu mettre en évidence de différence entre les femmes enceintes ou non enceintes. C'est seulement lorsque des femmes enceintes reçoivent, au cours du travail, des analgésiques morphiniques que le ralentissement de la vidange aurait été observé. Cependant, la méthode de mesure utilisée ne permet pas de détecter un volume gastrique résiduel d'environ 50 ml, qui peut suffire pour créer des lésions graves en cas d'inhalation. Dans ces conditions, la régle de considérer "toute femme enceinte comme ayant l'estomac plein" doit demeurer et être enseignée jusqu'à preuve du contraire. Pendant la grossesse, le travail survient avec un horaire variable par rapport au dernier repas (10). Même pour une césarienne programmée après 12 heures de jeûne, 25 p.cent des femmes ont encore plus de 25 ml de liquide gastrique de pH < 2,5 dans l'estomac (151).

Tableau V – Pourcentage de patients à risque (pH < 2,5 et volume > 25 ml).

Situation physiologique ou chirurgicale	Auteurs	pH < 2,5 (%)	pH < 2,5 et volume >25ml (%)
. Grossesse (à terme)	BARAKA (8)	66	
	ROBERTS et SHIRLEY (151)		27
	JASSON et Coll (91)	92	44
. Grossesse (1er trimestre)	STOCK et coll. (164)	90	35
. Grossesse (post-partum)	JAMES et coll. (88)		40-73
	BLOW (13)	75	
. Obésité	VAUGHAN (77)	88	75
. Chirurgie réglée	SALMENPERA et coll.(154)		46
	STOELTING(165)	60	17
	FOULKES et JENKINS (55)	80	26
. Chirurgie urgente	HESTER et HEAD (78)	46	
	VILLALONGA et coll.(179)	65	45
. Chirurgie ambulatoire	MANCHIKANTI et coll.(115)	96	36
	ONG et coll. (135)		20
	SUTHERLAND et coll.(167)		56
. Pédiatrie (réglée)	GUAY et coll. (71)		33
	YILDIZ et coll (190)		63
	SALEM et coll. (153)	92,6	89
	SCHREINER et coll.(156)	92	
	GOUDSOUZIAN et coll.(68)		64
	COTE et coll. (32)	96	
	MEAKING et coll (120)		22
	FARROW et coll (52)	79	76
. Pédiatrie (ambulatoire)	HENDERSON et coll.(77)	90	

Il existe, également, un ralentissement de la vidange gastrique pendant le travail, lié à plusieurs mécanismes (gène mécanique par l'utérus gravide, douleurs, morphiniques, sédation par hypnotique, gastrine placentaire, diminution de la motiline) (10,63).

Un autre facteur important à prendre en considération est l'existence fréquente d'une incompétence du cardia et une augmentation du nombre de hernie hiatale chez les femmes enceintes (10,63). La progestérone relâcherait le tonus du sphincter oesophagien inférieur précocement pendant la grossesse, favorisant la survenue de régurgitations (6,30). GIBBS (63) a mis en évidence une diminution de la pression de barrière uniquement chez les femmes enceintes se plaignant de brûlures rétrosternales. En ce qui concerne l'acidité gastrique, le pH est inférieur à 2,5 dans 66 à 100 p.cent des cas chez les parturientes (90). L'augmentation de l'acidité serait en partie liée à une sécrétion de gastrine d'origine placentaire (63). Enfin, la position gynécologique augmente la pression intragastrique surtout si l'on appuie sur le fond utérin pour aider l'extraction de l'enfant (174). Même au premier trimestre le risque d'inhalation existe car la progestérone est déjà élevée et l'utérus est un organe intra-abdominal à la fin du premier trimestre ce qui augmente les pressions intragastrique et abdominale. 35 p.cent des femmes anesthésiées pour une interruption volontaire de grossesse ont un pH inférieur à 2,5 et un volume supérieur à 25 ml d'après GIBBS et STOCK (63,164).

En post-partum, JAMES (88) montre que 40 à 73 p.cent des femmes ont des valeurs critiques de pH et de volume. Une autre équipe (13) ne trouve pas de différence neuf et 24 heures après l'accouchement par rapport à un groupe témoin, avec un pH inférieur à 2,5 dans 75 p.cent des cas.

Les autres populations à risque décrites dans la littérature sont les obèses chez lesquels VAUGHAN trouve 75 p.cent de patients à risque (177). Le risque d'inhalation est

élevé chez l'enfant car 90 p.cent ont un pH inférieur à 2,5 lors de l'induction d'une anesthésie générale pour chirurgie réglée et 33 à 89 p.cent ont un pH < 2,5 associé à un volume > 0,4 $ml.kg^{-1}$ (71,153,190). Dans une étude où l'auteur évalue les facteurs de risque selon l'âge des patients, les résultats montrent une diminution importante des patients à risque avec l'âge (116). De l'âge de six mois à 12 ans la proportion de pH < 2,5 et de volume > 0,4 $ml.kg^{-1}$ est de 60 p.cent. De 18 à 64 ans la proportion est de 28 p.cent et au dessus de 64 ans elle tombe à 12 p.cent. Chez les personnes âgées, le risque résulte d'une fréquente diminution de la motilité gastrique, et d'une fréquence élevée du reflux gastrooesophagien et de la hernie hiatale. Le risque toutefois est modéré car il existe une diminution de 50 p.cent de la sécrétion acide au dessus de 70 ans avec un tonus du sphincter inférieur de l'oesophage normal ce qui réduit le risque de lésions pulmonaires (116).

Les patients ayant des troubles gastro-intestinaux (ulcère duodénal ou gastrique, occlusion intestinale, reflux gastro-oesophagien, oesophagite, hernie hiatale) sont également à risque (17). De même, la fréquence du syndrome de Mendelson est plus importante en cas de chirurgie abdominale (30,152). D'autres situations prédisposent aux pneumopathies par inhalation comme la trachéotomie, l'intubation difficile, les troubles de conscience (17) et la prise de médicaments tels que les contraceptifs oraux, les anticholinergiques, les digitaliques, les dérivés de l'ergot de seigle, les antispasmodiques (103).

La chirurgie ambulatoire prédispose aux pneumopathies par inhalation (115,135,167). En postopératoire et principalement pendant la période de réveil, où le risque de syndrome de Mendelson est non négligeable, les conditions favorisantes sont surtout les chirurgies qui facilitent les vomissements : chirurgie abdominale, biliaire ou toute chirurgie ayant nécessité de fortes doses de morphiniques (30), ou des chirurgies portant sur le carrefour

laryngopharyngé. Même lors de la chirurgie réglée chez des patients à jeun, le pourcentage de patients à risque est non négligeable (de 17 à 50 p.cent) bien que la fréquence du syndrome de Mendelson chez ce type de patients soit faible (55,154,165).

3ème PARTIE : LA PREVENTION DU SYNDROME DE MENDELSON

Les moyens prophylactiques des pneumopathies d'inhalation peuvent être séparés en deux grands axes : les moyens non pharmacologiques ou pharmacologiques.

1 – LES MOYENS NON PHARMACOLOGIQUES

1.1 – LE JEUNE

Le but du jeûne préopératoire est de permettre un temps de vidange gastrique suffisant pour éviter l'inhalation du contenu gastrique dans les poumons. MENDELSON (121), en 1946, recommandait déjà le jeûne pour les femmes enceintes en travail. Il a été de même préconisé toujours en obstétrique par ROBERTS et SHIRLEY (151) quelques années plus tard. Actuellement, il est admis par tous qu'aucun aliment ou boisson ne doivent être absorbés dès le début du travail. Cette règle est respectée d'autant plus facilement qu'une perfusion de soluté glucosé remplace les apports nutritionnels pendant le travail (10). La durée du jeûne recommandée en obstétrique varie entre huit et dix heures (10,103). Une étude ancienne (150) montre que le volume gastrique est minimum à la huitième heure après le dernier repas chez des femmes enceintes devant subir une césarienne programmée. Une étude récente a prouvé que le volume gastrique résiduel chez des femmes enceintes avant une césarienne programmée est plus élevé dans le groupe qui avait reçu un petit déjeuner liquide, que dans le groupe à jeun depuis minuit (106). Il parait donc prudent de maintenir la règle du jeûne de huit à dix heures en obstétrique (10).

Les règles de jeûne des patients devant subir une intervention programmée non obstétricale sont plus controversées. Les études récentes tendent à prouver que la prescription de routine "à jeun après minuit" est dépassée, ne tenant pas compte de la différence entre la vitesse de vidange gastrique des aliments solides et des aliments

liquides. De nombreux auteurs montrent que si des liquides sont administrés plus de 24 heures avant une anesthésie, le pH et le volume du contenu gastrique ne dépend pas de la durée du jeûne liquide (86,113,124). Une durée de jeûne supérieur eà deux heures n'améliore pas le milieu gastrique (66,78). Certains auteurs trouvent une diminution du volume gastrique résiduel à l'induction après absorption de 150 ml d'eau, deux à trois heures avant l'anesthésie (114,167). Les liquides ingérés augmenteraient le gradient de pression entre l'estomac et le duodénum, stimulant le péristaltisme gastrique et augmentant ainsi la vidange gastrique.

En ce qui concerne le jeûne en pédiatrie, il existe, également, de nombreuses études récentes qui montrent l'absence de différence de pH ou de volume gastrique entre les enfants ayant ingéré des liquides deux à trois heures avant l'anesthésie et ceux à jeûn depuis minuit (155,156,162,163). La consommation de liquides chez les enfants, deux à trois heures avant une anesthésie permet d'éviter les conséquences néfastes d'un jeûne prolongé : irritabilité, déshydratation, hypovolémie, hypoglycémie, non respect des délais de jeûne (66).

Cependant, l'existence d'études contradictoires récentes permet de rester septique sur les recommandations favorisant la consommation de liquides deux à trois heures avant une anesthésie. En effet, MEAKING et coll. (120) montrent que l'absorption d'une boisson avec ou sans biscuit deux à quatre heures avant une anesthésie en pédiatrie double le nombre d'enfants ayant un pH intragastrique inférieur à 2,5 et un volume supérieur à 0,4 $ml.kg^{-1}$ à l'induction.

De même LEWIS et CRAWFORD (106) trouvent un volume du contenu gastrique plus grand et un pH intragastrique plus faible chez des patients ayant pris un petit déjeuner fait de thé et toasts deux à quatre heures avant la chirurgie par rapport à un groupe contrôle à jeun.

On remarque actuellement, une évolution dans la recommandation des délais de jeûne en préopératoire. Ainsi la Société Canadienne des Anesthésistes qui préconisait en 1987 un jeûne de cinq heures avant une chirurgie programmée, recommande maintenant la formulation d'une politique individuelle dans chaque département d'anesthésie. Elle suggère le respect de deux principes : aucune nourriture solide ne doit être prise le jour de la chirurgie. Des liquides sont permis jusqu'à trois heures avant l'anesthésie, la prémédication peut être prise avec de l'eau jusqu'à une heure avant la chirurgie (66).

1.2 – LA VIDANGE PREANESTHESIQUE PAR SONDE GASTRIQUE

La vidange du contenu stomacal par une sonde gastrique avant l'induction anesthésique est recommandée par de nombreux auteurs (45,63,92,103,121,151). Son emploi est utile chez l'adulte éveillé et coopérant. Son utilisation est souvent dictée par la pathologie sous jacente : chirurgie urgente avec notion "d'estomac plein", occlusion, chirurgie abdominale. Peu d'anesthésistes en proposent l'emploi avant une césarienne (10). Cette méthode de vidange gastrique a quelques inconvénients. Elle peut être source de lésions et favorise l'incompétence du cardia (63). De plus, de nombreux travaux anciens ont montré que son efficacité n'est que partielle, ne permettant pas une vidange complète (2,16,103). Elle est cependant recommandée. Son efficacité persiste même en présence d'une pression sur le cricoïde et elle peut même servir de valve de surpression en cas d'élévation de la pression intragastrique (10). Enfin, les sondes gastriques actuelles sont assez souples pour ne plus être collabées par la compression du cricoïde.

1.3 – LA PRESSION DU CRICOIDE OU MANOEUVRE DE SELLICK.

L'utilisation de la pression du cartilage cricoïde a été décrite pour la première fois par SELLICK (158) en 1961 qui a laissé son nom à la méthode. C'est une manoeuvre simple dont

l'efficacité a été démontrée chez l'adulte et chez l'enfant. Cependant, cette notion de simplicité est discutée, car elle requiert une force importante pour être efficace. L'application de la pression doit commencer avant l'induction. Il faut donc l'expliquer au patient et relâcher lorsque le ballonnet de la sonde d'intubation trachéale est gonflé (10). Des cas d'inhalation sont rapportés dans la littérature malgré l'emploi de la manoeuvre de Sellick (14).

1.4 – TECHNIQUE ANESTHESIQUES

L'essentiel des méthodes permettant de protéger les voies aériennes est représenté par, l'anesthésie locale, l'anesthésie loco-régionale bien contrôlée, l'intubation éveillée et l'induction en séquence rapide de l'anesthésie générale (10).

1.4.1 – Anesthésie locorégionale

L'anesthésie locorégionale parait être l'attitude préventive de choix chaque fois qu'elle est possible, en particulier en obstétrique (10,174). Il semble, de plus, que Des cas d'inhalation pendant une anesthésie locorégionale ont été décrits. Ils sont dus à l'hypotension artérielle systémique, à la sédation complémentaire, à l'utilisation de morphiniques par voie médullaire qui ont entraine une baisse de la vigilance avec altération des réflexes laryngés. Les vomissements sont favorisés par le bloc sympathique abdominal qui augmente la motricité gastrique (103) ainsi que par l'hypotension artérielle.

1.4.2 – Intubation trachéale

L'intubation trachéale, avec une sonde à ballonnet permet une protection efficace contre les inhalations (10,103,174). Cependant, l'inhalation à bas bruit autour du ballonnet est toujours possible. La fréquence de la présence

de liquide gastrique dans les voies aériennes est variable selon les auteurs : de 0 à 16 p.cent (102).

L'intubation trachéale chez un patient éveillé est indiquée lorsqu'une intubation difficile est prévisible. Les vomissements et l'inhalation sont toujours possibles du fait de l'abolition des réflexes laryngés par l'anesthésie locale ou par une neuroleptanalgésie (103,151).

1.4.3 – Induction en séquence rapide

La méthode d'induction en séquence rapide ou "crash induction" a pour but de réduire l'intervalle séparant le moment où la glotte devient incompétente de celui où l'intubation trachéale est réalisée (103,174).

La position du patient pendant l'induction est discutée (103,174). La position "tête basse" diminue le risque d'inhalation. La position "tête haute" diminue la possibilité de régurgitations.

Il est indispensable de s'assurer de la présence d'une aspiration puissante et efficace. De nombreux auteurs recommandent l'utilisation de masques transparents, permettant de visualiser une éventuelle régurgitation (10,121).

On peut décrire l'induction en séquence rapide en quatre stades :

- <u>La dénitrogénation</u> : Elle doit être systématique car elle permet de dispoer de plus de temps si l'intubation s'avère difficile et également d'éviter la ventilation manuelle au masque avec le risque d'insufflation gastrique et de régurgitation (174). Plusieurs auteurs ont montré que quatre inspirations profondes mobilisant chacune la totalité de la capacité vitale, permettaient d'obtenir une PAO_2

équivalente à celle obtenue après trois minutes de ventilation spontanée calme avec de l'oxygène (10,63).

- La précurarisation : Elle est destinée à prévenir les fasciculations dues au suxaméthonium. L'affaiblissement de la puissance du suxaméthonium qu'elle induit impose l'augmentation de la posologie à 1,5 $mg.kg^{-1}$. Elle a une efficacité variable sur les fasciculations. Et surtout, le suxaméthonium augmente non seulement les pressions intra-gastriques mais également la pression du tonus du sphincter inférieur de l'oesophage, ce qui augmente la pression de barrière, diminuant ainsi le risque de survenue d'une régurgitation (33).

- Manoeuvre de Sellick ou pression cricoïde : Elle est recommandée par la plupart des auteurs dés le début de l'induction jusqu'à gonflement du ballonnet de la sonde d'intubation trachéale.

- Induction proprement dite : Tous les agents anesthésiques d'action rapide peuvent être utilisés. Le thiopental est susceptible de diminuer le tonus du sphincter oesophagien inférieur, le suxaméthonium augmente la pression de barrière (10).

1.4.4 – Période postopératoire

La période du réveil anesthésique expose au risque d'inhalation en raison des troubles persistants de la compétence laryngée. La surveillance du patient en salle de réveil est capitale. L'extubation ne devant être réalisée que lorsque le patient éveillé, est capable de déglutir, de soulever la tête cinq secondes et de tirer la langue (103). La plupart des individus ne récupérent une compétence glottique totale que huit heures après l'extubation. Ceci explique que 50 p.cent des inhalations postopératoires surviennent chez des sujets éveillés et alertes (103).

Pendant l'extubation il est conseillé d'aspirer le contenu buccal avant et pendant le dégonflement du ballonnet (103).

L'importance des gestes prophylactiques est attestée par le fait que 90 p.cent des morts maternelles imputables à l'anesthésie sont considérées comme évitables (10).

2 – LES MOYENS PREVENTIFS PHARMACOLOGIQUES

De nombreux médicaments sont utilisés en anesthésie dans la prophylaxie des pneumopathies par inhalation. Selon leur mode d'action, on peut les regrouper en deux classes principales ; ceux qui agissent sur le volume du contenu gastrique et ceux qui diminuent l'acidité gastrique.

2.1 – MEDICAMENTS DIMINUANT LE VOLUME DU CONTENU GASTRIQUE.

2.1.1 – Apomorphine : Elle agit sur un chémorécepteur de la zone détente et provoque une rapide envie de vomir chez la plupart des patients. Son utilisation est limitée par ses inconvénients. C'est une méthode désagréable pour le patient, son efficacité n'est pas complète et elle possède des effets secondaires hémodynamiques gênants (augmentation de la fréquence cardiaque, hypertension artérielle), qui peuvent être dangereux chez des patients ayant une hypertension ou une cardiopathie (3,127).

2.1.2 – Les stimulants péristaltiques

Les deux principaux médicaments utilisés sont le métoclopramide (Primpéran*) et la dompéridone (Motilium).

Le métoclopramide fait partie du groupe des benzamides substituées. Il possède une action centrale et périphérique. C'est un antagoniste dopaminergique au niveau central où il se fixe sur les récepteurs D2. En périphérie, il stimule la libération d'acétylcholine entraînant une augmentation de la motilité gastrique et de l'intestin grêle (103). Ce

médicament est administré en prémédication avant une anesthésie à cause de ses différentes actions : augmentation de la pression du sphincter du bas oesophage avec augmentation de la pression de barrière (38), action inhibitrice sur les clémorécepteurs de la zone détente du vomissement, accélération de la vidange gastrique par stimulation du péristaltisme. Le métoclopramide provoque la vidange de l'estomac en 30 minutes après un repas léger et 90 minutes après un repas copieux (3). L'accélération de la vidange est particulièrement nette chez les femmes enceintes en travail (131). Il est plus efficace sur la vidange des liquides, la diminution du volume du contenu gastrique étant observable 20 minutes après l'absorption du liquide.

Sa capacité à diminuer le volume est cependant discutée. COHEN et coll. (24) montrent que le métoclopramide à la dose de 10 mg par voie veineuse 15 minutes avant l'induction d'une césarienne réglée, ne diminue pas le volume du contenu gastrique. L'auteur suggère qu'une augmentation de la dose serait peut être utile. Chez l'enfant, OLSSON et coll. (134), montrent que l'administration intramusculaire deux heures avant l'induction a entraîné une diminution du volume gastrique avant l'induction anesthésique.

Les trois voies d'administration orale, intra-musculaire ou intraveineuse sont équivalentes en efficacité mais la voie intraveineuse est préférable en raison de sa rapidité d'action de l'ordre de trois minutes. La demi-vie est de trois à six heures et la durée d'action est d'environ 40 minutes après administration veineuse. La posologie habituelle varie entre 10 et 20 mg chez l'adulte (103). Dans les occlusions mécaniques, les benzamides substituées n'accélèrent pas la vidange gastrique. Seules persistent l'action tonique sur le sphincter du bas oesophage et l'action anti-émétique. Les interactions médicamenteuses ou autres sont importantes à connaître. Ce médicament est déconseillé chez les porphyriques. Il prolonge le bloc neuromusculaire induit par le suxaméthonium. En effet, le

métoclopramide produit une inhibition, non compétitive, dose dépendante de l'acéthylcholinestérase érythrocytaire et des pseudocholinestérases plasmatiques (94). En cas d'association avec des antihistaminiques H2, les effets sur le volume et le pH intragastrique sont le plus souvent additifs (117,148,160). Il existe, cependant, un inconvénient théorique à l'association cimétidine-métoclopramide à savoir la diminution du recaptage de la cimétidine en présence de métoclopramide. Chez les obèses, LAM et coll. (100) n'ont pas montré d'avantage à l'association du métoclopramide aux antihistaminiques H2. Une interaction importante à considérer, concerne les anti-cholinergiques. Chez le chat sous anesthésie générale, l'injection de métoclopramide doit obligatoirement précéder l'injection d'atropine pour produire un renforcement durable du tonus du sphincter oesophagien inférieur. Chez l'homme, les effets du métoclopramide sont abolis par l'injection secondaire d'atropine. Des études complémentaires sont nécessaires avant que l'on puisse tirer des applications pratiques de ces interactions (33,103). Les inhibiteurs des récepteurs H1 de l'histamine potentialisent l'action des benzamides substituées et sont également anti-émétiques (103). Les effets indésirables du métoclopramide sont rares. La sécheresse de la bouche est parfois observée. Chez les enfants, il existe une possibilité d'agitation, d'irritabilité et de syndrome extrapyramidal (109). Après administration maternelle avant césarienne, on ne rencontre pas d'effet indésirable chez les nouveaux-nés.

La dompéridone (Motilium*) est un nouvel anti-émétique appartenant à la classe des benzamides substituées. Il agit comme un antagoniste dopaminergique périphérique (33). Son action est 200 fois plus puissante que celle du métoclopramide. Il ne traverse pas la barrière hématoencéphalique, ce qui lui permet d'atteindre la zone détente sans avoir d'effets sur le reste du système nerveux central.

Sa prescription doit rester prudente chez les jeunes enfants et chez les sujets chez qui une rupture de la barrière hématoencéphalique est suspectée. Il diminue également la pression de barrière et est également anti-émétique. La dompéridone antagoniserait l'effet relaxant de l'atropine sur le sphincter oesophagien inférieur (33). Elle est efficace à la dose de 10 mg par voie veineuse chez l'adulte en période postopératoire (103). Les syndromes extrapyramidaux sont moins fréquents qu'avec le métoclopramide. Cependant aucune substance pharmacologique n'est capable à elle seule de vider complètement l'estomac ; il persiste ainsi souvent 20 à 30 ml de volume gastrique résiduel.

2.2 – MEDICAMENTS DIMINUANT L'ACIDITE DU CONTENU GASTRIQUE.

En raison de la plus grande sévérité des lésions pulmonaires après inhalation d'un contenu gastrique acide, par rapport à un contenu non acide, l'administration prophylactique de médicaments visant à réduire l'acidité est préconisée par de nombreux auteurs dans les situations prédisposant aux pneumopathies par inhalation.

MENDELSON en 1946 (121) recommandait déjà l'ingestion d'anti-acides pour neutraliser l'acidité de l'estomac.

2.2.1 – Les anti–acides

Parmi les nombreuses méthodes de prévention du syndrome de Mendelson, l'ingestion de solutions d'anti-acides a été la première. Ils neutralisent la sécrétion acide gastrique. TAYLOR et coll. (169) en 1966 préconisaient déjà l'emploi de trisilicate de magnésium en prémédication à la dose de 15 ml chez des parturientes avant une urgence obstétricale. Avec cette méthode, aucune des patientes n'avaient un pH du gastrique inférieur à 2,5. Les hydroxydes d'aluminium et de magnésium sont de puissants anti-acides locaux (Maalox, Mutésa). Ils se présentent sous la forme de solutions dont un

ml tamponne respectivement 2,58 et 2,98 mmoles d'H^+ à pH3. Ils libèrent respectivement 53,6 et 59,4 p.cent de leur activité en 30 minutes dans des conditions normales (103). Leur action est rapide et dure au maximum deux heures chez le sujet sous anesthésie générale. Ils stimulent la sécrétion de gastrine qui augmente le tonus du sphincter oesophagien inférieur (33).

Les effets des anti-acides sont influencés par la vitesse de vidange gastrique. Ils sont prolongés en cas de ralentissement de la vidange. En obstétrique, le trisilicate de magnésium doit être donné à la dose de 15 ml toutes les deux heures pendant le travail pour obtenir un pH aux alentours de 3 (169). Lors d'une anesthésie obstétricale urgente, PESKETT et coll. (141) ont montré que 15 ml de trisilicate de magnésium une heure avant l'intervention ne donnent que 8,5 p.cent de pH inférieur à 2,5. Le trisilicate a été largement utilisé de préférence aux hydroxydes d'aluminium. Ces derniers provoquent in vitro des lésions pulmonaires inflammatoires plus sévères que le trisilicate de magnésium en présence d'acide chlorhydrique (169). La prévention du syndrome de Mendelson par le trisilicate de magnésium était largement développée. TAYLOR et coll. (168) rapportent la première pneumopathie par inhalation survenue malgré l'emploi de trisilicate de magnésium avec un pH du liquide gastrique de 3,5. Un cas de pneumopathie par inhalation au cours d'une césarienne après prémédication par hydroxyde d'aluminium et de magnésium a été décrit par BOND en 1979 (14), alors que le pH gastrique est de 6,5. GIBBS et coll. (64,65) montrent que l'inhalation d'anti-acides par des chiens produit des lésions pulmonaires histologiques extensives. Les altérations physiologiques seraient comparables à celles provoquées par l'acide chlorhydrique. Les modifications histologiques seraient dues aux particules contenues dans l'anti-acide. En plus de cet inconvénient majeur, les anti-acides contenant des particules possèdent d'autres effets secondaires. Ils augmentent le volume des sécrétions gastriques (3), retardent la vidange gastrique au

moins pour le gel d'hydroxyde d'aluminium (84), entraînent une augmentation rebond discutée de la sécrétion d'ions H^+ en réponse à l'augmentation de pH (3) et se mélangent très mal avec le contenu de l'estomac (80). L'efficacité n'est pas constante, dans certains études de la littérature (41). La durée d'action est plus brève que la cimétidine.

Pour toutes ces raisons, il est préférable d'utiliser une solution d'anti-acides non particulaire comme le citrate de sodium, proposé par LAHIRI et coll. (99). Cet anti-acide a de nombreux avantages. Il se mélange mieux au contenu gastrique (80), c'est une substance facile à préparer et à employer (103). Son action immédiate rend le citrate idéal en urgence, permettant d'éviter les prises répétées pendant le travail. De plus, l'inhalation d'un anti-acide comme le citrate de sodium 0,3 molaire provoque des lésions pulmonaires transitoires et moins importantes qu'une solution saline (64,65).

Plusieurs méthodes d'administration ont été proposées. La plupart utilisent la solution de citrate de sodium 0,3 molaire (3,55,90,91,174). DEWAN et coll. (43) montrent l'inefficacité de 30 ml de citrate de sodium 0,15 molaire donnés 60 minutes avant une anesthésie. Les avis sur les volumes à utiliser sont partagés. La dose de 30 ml semble constamment efficace (90,91,174), donnant en général un pH supérieur à 2,5 chez tous les patients quand elle est administrée cinq minutes avant l'induction (174). L'efficacité d'une dose de 15 ml est variable : LAHIRI et coll. la trouvent efficace de façon constante sur la diminution de l'acidité du liquide gastrique. De même récemment, il a été montré que 15 ml de citrate, 15 à 20 minutes avant l'induction anesthésique pour chirurgie réglée, augmentaient le pH au dessus de 2,5 chez tous les patients (178). Cette efficacité n'est pas retrouvée dans le travail de HESTER et HEAD en chirurgie urgente ou réglée (78). Chez des parturientes, O'SULLIVAN et coll. montrent par la mesure continue du pH que le tamponnement par le citrate se fait

presque instantanément quel que soit la dose ingérée mais qu'après 15 ml, la durée d'action est réduite d'environ 35 p.cent. Elle passe de 30 minutes pour 15 ml à 42 minutes pour 30 ml. Par conséquent, si l'on veut obtenir une protection efficace jusqu'à la fin de la césarienne, il est préférable d'utiliser 30 ml et de les donner juste avant l'induction (90). La durée d'action après une dose de 30 ml dans l'étude récente de JASSON et coll. est de 50 minutes et obtiennent dans 96 p.cent des cas un pH supérieur à trois. L'effet du citrate est prolongé sous anesthésie générale par ralentissement de la vidange stomacale.

HENDERSON et coll. (77) ont étudié l'efficacité du citrate en pédiatrie. La méthode est bénéfique avec 92 p.cent de pH supérieurs à 2,5 à la dose de 0,4 $ml.kg^{-1}$ qui est bien acceptée par les enfants.

L'inconvénient du citrate est d'augmenter le volume gastrique (3,90,91). La prise de 30 ml de solution de citrate de sodium majore en moyenne le volume gastrique de 18,2 ml au moment de l'induction et de 49,5 ml au bout de 50 minutes. A l'induction, le volume maximum est de 136 ml contre 74 ml dans le groupe témoin et au bout de 50 minutes 276 ml soit 4,5 $ml.kg^{-1}$. Ces valeurs trouvées par JASSON et coll. (90,91) sont plus importantes que dans le reste de la littérature mais la méthode de mesure du volume gastrique par dilution d'un colorant explique peut être la différence. Ce travail montre aussi une différence de volume entre l'induction et l'extubation peut-être due à une légère stimulation de la sécrétion gastrique, sans rebond acide apparent : phénomène déjà connu pour les solutions comme le bicarbonate de sodium ou de magnésium, mais discuté pour les autres anti-acides (90). Cette augmentation de volume, fait préfèrer pour la chirurgie réglée, les antihistaminiques H2.

L'administration du citrate peut s'avérer insuffisante si l'acte opératoire se prolonge au delà de 45 minutes car sa

durée d'action est limitée, il faut donc le réadministrer par l'intermédiaire d'une sonde nasogastrique avant l'extubation.

On peut également reprocher à cet agent pharmacologique ses impératifs de préparation et de conservation ainsi que son goût désagréable. Il est cependant possible d'aromatiser la solution de citrate comme dans le travail de JASSON (90) où il a été ajouté du sirop de framboise.

Plusieurs études démontrent l'intérêt de l'association de la cimétidine et du citrate dans la prophylaxie du syndrome de Mendelson au cours des césariennes en urgence, le citrate ayant l'avantage d'agir immédiatement, et la cimétidine celui d'être actif plus longtemps que le citrate. Les posologies recommandées sont de 200 mg pour la cimétidine intramusculaire et de 30 ml pour le citrate de sodium 0,3 molaire avant l'induction (57,172).

Une forme galénique associe cimétidine et citrate de sodium dans un comprimé effervescent contenant soit 800 mg de cimétidine et l'équivalent de 20 ml de citrate de sodium, soit 200 mg de cimétidine et la même dose de citrate. Ces médicaments comparés au citrate de sodium, en obstétrique, ne donnent pas de différence sur de pH ou de volume du contenu gastrique. Bien qu'apportant 33 p.cent de citrate en moins, l'association cimétidine - citrate est aussi efficace que le citrate seul pour élever le pH au dessus de 2,5 pendant une durée au moins égale à 80 minutes (89).

GANANSIA et coll. (61) ont administré la moitié d'un comprimé contenant 800 mg de cimétidine et 1,8 g de citrate de sodium. Leurs résultats confirment l'efficacité de cette association avant une césarienne programmée ou non. De même ORMEZZANO et coll. (136,137) ont récemment utilisé les comprimés dosés à 200 mg de cimétidine et 1,8 g de citrate de sodium. Ils démontrent l'élévation constante du pH au dessus de 2,5 jusqu'à l'extubation, l'administration étant faite 50 à 60 minutes avant l'induction d'une césarienne.

L'association de cimétidine et de citrate est une méthode simple peu onéreuse, très utile surtout en obstétrique et particulièrement en urgence.

2.2.2 – Les anticholinergiques

Ils semblent logiquement appropriés pour diminuer l'acidité gastrique puisque la sécrétion acide de l'estomac est sous la dépendance du vague. Cependant, ils n'ont pas d'action neutralisante sur l'acide déjà présent dans l'estomac au moment de leur administration (109). Les quatre médicaments entrant dans cette classe sont le sulfate d'atropine, la scopolamine, le glycopyrronium et la hyocine.

Leur action sur l'acidité stomacale est variable, dose dépendante et temps dépendant. Le glycopyrronium est celui qui élève le plus le pH de l'estomac (3), en particulier chez les femmes enceintes devant subir une anesthésie générale pour césarienne. On observe une diminution significative de l'acidité lorsque le délai entre l'administration de 0,4 mg de glycopyrronium et l'induction est de deux heures (8). Ce médicament n'entraîne pas de complications maternelles, ni foetales. L'efficacité du glycopyrolate a été montré en pédiatrie par SALEM (153) qui trouve une diminution du volume intra-gastrique associée à une augmentation de pH significative. 58 p.cent des pH sont supérieurs à 2,5.

Le glycopyrronium n'affecte ni la vidange stomacale ni le transit intestinal. En chirurgie réglée, après une prémédication par le glycopyrronium, on trouve environ 61 p.cent de pH intra-gastriques à l'induction supérieurs à 2,5 (95).

En ce qui concerne les autres substances anticholinergiques les effets sont plus discutés. En particulier, l'action de l'atropine sur le pH est très controversée. MIRAKUR (125) la trouve aussi efficace pour diminuer l'acidité stomacale que la hyocine ou le

glycopyrronium si elle est donnée 90 minutes avant l'induction anesthésique avec un pH gastrique supérieur à 2,5 chez 70 p.cent des patients, contre 45 p.cent pour le groupe témoin. La diminution du volume est significative. Cette efficacité n'est pas retrouvée par plusieurs autres auteurs (8,127,165).

Le sulfate d'atropine possède de plus des inconvénients importants. Il retarde la vidange gastrique (131) et surtout comme les autres anticholinergiques son action relaxante sur le tonus du sphincter oesophagien inférieur favorise la régurgitation.

COTTON (33) montre que 0,6 mg d'atropine par voie veineuse, diminue le tonus du sphincter oesophagien inférieur, au bout de trois minutes et pendant 40 minutes. La hyoscine à la dose de 0,6 mg par voie veineuse a le même effet. 0,2 à 0,3 mg de glycopyrronium par voie veineuse diminue la pression de barrière au bout de cinq minutes et pendant 45 minutes. La diminution du tonus est plus importante pour les doses élevées et lors de l'administration intraveineuse. Les anticholinergiques annulent l'effet du métoclopramide sur le péristaltisme gastrique et sur le sphincter oesophagien inférieur. Les autres effets secondaires indésirables sont surtout la tachycardie sauf pour le glycopyrronium, la sécheresse de la bouche, la mydriase.

2.2.3 – Les antihistaminiques H_2

2.2.3.1 - Historique

La première molécule antagoniste des récepteurs H_2 a été la burinamide synthétisée en 1972 (119). La deuxième molécule synthétisée a été la métiamide de structure proche de l'histamine (119). La survenue d'agranulocytoses avec ce produit a fait incriminer son radical thio-urée qui a été remplacé par un radical cyanoguanidine caractérisant la

cimétidine (39). Cette dernière molécule a depuis largement fait la preuve de son efficacité clinique en gastro-entérologie et en anesthésie. De nouveaux antagonistes des récepteurs H_2 ont été synthétisés. La ranitidine, qui a moins d'effets secondaires que la cimétidine. Trois nouvelles molécules sont en cours d'évaluation : la famotidine, la tiotidine et l'oxmétidine (119).

2.2.3.2 - La cimétidine

– PHARMACOLOGIE CLINIQUE

- Pharmacocinétique

La Cimétidine est une base faible imidazolée dont le pic plasmatique est atteint 45 à 60 minutes après administration orale. La demi-vie est de deux heures environ si la fonction rénale est normale (63). Après administration de 300 mg par voie veineuse, intramusculaire le pic plasmatique est plus élevé que par voie orale, mais la durée d'action est la même égale à quatre heures. La biodisponibilité absolue est de 70 p.cent. L'élimination est essentiellement rénale en 24 heures après administration orale ou parentérale. Quatre vingt dix p.cent sont éliminés sous forme inchangée, une faible partie est éliminée sous forme de métabolites dont le sulfoxide est le principal. Le reste est éliminé dans les selles après avoir été concentré dans la bile. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie est augmentée de trois à quatre heures (119). La posologie doit être réduite chez les insuffisants rénaux (63).

Dans une étude non publiée, FOURTILLAN et coll., démontrent l'absorption rapide de la cimétidine sous forme effervescente à la dose de 800 mg. Des taux plasmatiques supérieurs aux taux efficaces surviennent au bout de 15 minutes avec cette forme galénique ce qui n'est pas le cas une heure après la même dose sous forme non effervescente.

- Mécanisme d'action

La cimétidine est un antagoniste compétitif et réversible des récepteurs H_2 de la cellule pariétale gastrique (109). Chez l'homme, les trois enzymes responsables de la sécrétion endogène d'acide sont l'histamine, la gastrine et l'acétylcholine. La cimétidine inhibe la sécrétion acide gastrique provoquée par divers stimuli. Il existe des récepteurs séparés pour l'histamine, la gastrine et l'acétylcholine et le blocage de l'un d'entre eux déprime également la réponse des deux autres (119).

- Les effets antisécrétoires

La cimétidine inhibe la sécrétion acide gastrique, basale, nocturne et stimulée par l'histamine, la pentagastrine, la caféine, l'insuline et les aliments (39,119,144). Une dose unique de 300 mg le soir, réduit significativement l'acidité gastrique pendant huit heures chez l'homme normal ou ayant un ulcère duodénal. L'intensité et la durée de l'action sont proportionnelles à la dose. La cimétidine donnée par voie orale inhibe la sécrétion acide gastrique 60 à 90 minutes après son administration. Le maximum d'effets est atteint entre en 120 et 150 minutes. Une concentration plasmatique de 0,5 $\mu g.ml^{-1}$ inhibe 80 p.cent de la sécrétion basale et 50 p.cent de la sécrétion acide stimulée par les aliments. L'administration d'une dose totale de 0,8 à 1,6 g de cimétidine supprime l'acidité gastrique des 24 heures chez les sujets normaux (119,144). La cimétidine diminue également le volume gastrique ce qui est contesté par certains auteurs (28,165). La cimétidine n'a pas d'influence sur la vitesse de vidange gastrique (109) ni sur le tonus du sphincter oesophagien inférieur (33,180) ou sur la sécrétion pancréatique.

Les antagonistes H2 n'altèrent pas le pH du liquide déjà présent dans l'estomac. L'utilisation en urgence est donc insuffisante sauf si on leur adjoint un anti-acide (3).

La cimétidine passe la barrière placentaire mais a peu d'effet sur le nouveau-né.

– EFFICACITE CLINIQUE DE LA CIMETIDINE EN PREMEDICATION ANESTHESIQUE.

L'efficacité a été évaluée dans beaucoup d'études, dans différents types de population, utilisant des posologies et des voies d'administration différentes. De nombreuses comparaisons avec des anticholinergiques ou des anti-acides ont été faites.

– Chirurgie programmée

- Dose unique orale

Ce mode d'administration a été le plus étudié. La posologie usuelle utilisée est de 300 ou 400 mg ; des posologies plus élevées n'ont pas montré leur supériorité clinique (154). En ce qui concerne l'horaire de la prise de cimétidine, le maximum d'efficacité est obtenu si la prémédication est donnée quatre à six heures avant l'induction anesthésique (85). Le nombre de patients ayant un pH gastrique à 2,5 lors de l'induction, après une dose de 300 ou 400 mg de cimétidine, donnée 60 à 120 minutes avant l'induction anesthésique varie entre 75 et 100 p.cent selon les études (28,154,165).

La cimétidine est plus efficace que les anti-acides pour diminuer l'acidité du contenu gastrique et n'entraîne pas d'augmentation du volume (41,79). Une diminution du volume gastrique est retrouvée par la plupart des auteurs (29,175). L'importance de la diminution du volume est variable (95). L'association de la cimétidine par voie orale avec le métoclopramide deux heures avant l'induction montre une efficacité additive sur le pH et le volume du contenu gastrique (148).

- Dose unique intraveineuse

L'avantage de cette voie d'administration est d'obtenir une concentration plasmatique plus élevée pendant la première heure (119). Au bout de 45 à 60 minutes on observe une élévation du pH gastrique (3). COOMBS et coll. (29) ont injecté des doses de 4,5 $mg.kg^{-1}$ à des temps variables avant l'induction. Ils ont montré que la totalité des patients ont un volume de sécrétion gastrique inférieur à 25 ml et un pH supérieur à 2,5 lorsque l'injection est faite 45 à 60 minutes avant l'induction.

Les posologies utilisées varient entre 200 et 400 mg (26,27,111,160). L'association de métoclopramide à la cimétidine intraveineuse 30 minutes avant l'induction a une efficacité supérieure sur le pH et le volume du contenu gastrique par rapport à la cimétidine seule (160).

- Dose unique intramusculaire

DETMER et coll. (41) montrent l'efficacité d'une posologie de 400 mg intramusculaire injectée 60 minutes avant l'induction anesthésique avec seulement 14,6 p.cent de pH inférieur à 2,5 à l'induction et 0 p.cent à l'extubation. Une posologie de 200 mg une heure avant l'anesthésie a également été trouvée efficace sur le pH (38).

- Doses multiples

De nombreux auteurs recommandent l'utilisation de doses répétées de cimétidine lors d'anesthésies programmées. Ainsi, la cimétidine à la dose de 300 ou 400 mg par voie orale, augmente le pH au dessus de 2,5 chez 70 à 100 p.cent des patients, si elle est donnée la veille au soir et le matin de l'intervention, 60 à 90 minutes avant l'induction (95,96).

Une dose orale le soir et une dose intramusculaire le matin sont supérieures à deux doses orales. Le nombre de

patients ayant un pH supérieur à 2,5 varie de 90 à 100 p.cent (175,185). Ce mode d'administration est le plus utilisé.

– Chirurgie d'urgence

Les études sont limitées en raison de problèmes éthiques majeurs. La cimétidine en urgence est peu efficace à cause de son délai d'action. De plus, elle a peu d'effets sur le contenu acide présent dans l'estomac au moment de son administration. Dans ce cas, le citrate de sodium est la meilleure mesure prophylactique. La cimétidine peut être cependant associée à l'anti-acide dans le but de prévenir la sécrétion d'acide pendant l'acte chirurgical (63).

Les nouvelles formes galéniques associant 800 mg ou 200 mg de cimétidine à du citrate de sodium ont un intérêt pour la chirurgie d'urgence et l'obstétrique (61,89,136).

DOBB et coll. (44), en chirurgie urgente non obstétricale trouvent 80 p.cent de pH supérieurs à 2,5 lors de l'induction de l'anesthésie après 200 mg de cimétidine par voie veineuse une heure avant l'induction et 70 p.cent à l'extubation montrant ainsi l'inconstance de l'efficacité. Avec une posologie de 400 mg, par la même voie et avec le même horaire, VILLALONGA et coll. (179) trouvent 15 p.cent de sujets à risque d'inhalation (pH inférieur à 2,5 et volume supérieur à 25 ml).

– Obstétrique

L'innocuité et l'efficacité de la cimétidine en obstétrique a été rapportée par beaucoup d'auteurs. Chez les parturientes subissant une césarienne programmée, la prescription de cimétidine, deux heures avant l'intervention, est plus efficace que le trisilicate de magnésium ou le citrate de sodium pour diminuer l'acidité gastrique et le volume (57,142). La posologie usuelle recommandée est une dose orale de 300 mg la veille au soir et une dose de 300 mg

par voie intramusculaire une à trois heures avant l'anesthésie (3,79). L'efficacité de la forme galénique effervescente en chirurgie obstétricale urgente a été montrée par plusieurs auteurs (61,89,136). Il est également possible d'associer la cimétidine à la dose de 200 mg par voie intramusculaire au moment de la décision d'une césarienne à 30 ml de citrate de sodium 0,3 molaire juste avant l'induction. Ce protocole entraîne la disparition du risque de pneumopathie par inhalation (172).

– Pédiatrie

GOUDSOUZIAN et coll. (68) montrent que la cimétidine orale diminue le volume et l'acidité du contenu gastrique chez les enfants de façon satisfaisante. Avec une dose de 7,5 $mg.kg^{-1}$, 95 p.cent des enfants ont un pH supérieur à 2,5 et 100 p.cent avec 10 $mg.kg^{-1}$ (190). L'efficacité est plus importante lorsque la dose orale est donnée une à quatre heures avant l'intervention.

– Obèses

WILSON et coll. (187) obtiennent une réduction significative du nombre de patients à risque de syndrome de Mendelson après 300 mg de cimétidine la veille au soir et le matin, 60 à 90 minutes avant l'induction. Seulement 7,9 p.cent des patients ont un pH inférieur à 2,5 et un volume supérieur à 20 ml.

– EFFETS SECONDAIRES ET TOXICITE DE LA CIMETIDINE

Les récepteurs histaminiques H_2 sont distribués dans des tissus variés et différents organes, incluant le coeur, les vaisseaux sanguins, la moelle osseuse, la glande pituitaire, l'hypothalamus et autres aires du cerveau. Les effets secondaires et la toxicité peuvent être produits par le blocage de ces récepteurs ou par réactions idiosyncrasiques. La cimétidine est en général bien tolérée. Les effets

secondaires sont peu fréquents par rapport à l'utilisation importante de ce médicament, et les réactions sont en général minimes (58,119). Les complications sont plus nombreuses après administration intraveineuse répétée (63).

Les réactions adverses représentent environ 4,5 p.cent. Les plus fréquentes sont les réactions gastro-intestinales et les réactions sur le système nerveux central : diarrhée, nausées, vomissements, rash, prurit, céphalées, douleurs épigastriques, somnolence, constipation, bouche sèche et douleurs musculaires.

- Toxicité neurologique (58).

La cimétidine passe la barrière hématoméningée. Elle peut entraîner somnolence, confusion, agitation, nervosité, hallucinations visuelles, convulsions, coma. Ces manifestations se rencontrent plus fréquemment chez les personnes âgées ou porteuses d'une insuffisance rénale ou hépatique, avec des posologies élevées.

- Toxicité cardio-vasculaire

Bradycardies, hypotensions artérielles et arrêts cardiaques ont été rapportés après injection intraveineuse directe rapide de cimétidine. Ces complications se produisent plus fréquemment chez des patients dont l'état hémodynamique avant l'injection était déjà précaire. Elles seraient dues à l'action de la cimétidine sur les récepteurs H_2 à l'histamine myocardique et vasculaires. Il est donc préférable d'utiliser une voie d'administration autre que la voie intraveineuse ou en cas d'injection veineuse de diluer la cimétidine et de la perfuser lentement en 30 minutes (58,63,119).

- Toxicité rénale

Une élévation faible de la créatininémie peut apparaître de façon transitoire, liée à l'inhibition de la sécrétion

tubulaire de créatinine par la cimétidine. Une adaptation de posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale est nécessaire (39,119). FRESTON (58) rapporte 0,1/100000 cas de néphrite interstitielle.

- Toxicité hématologique

On peut observer quelques rares anomalies hématologiques. L'incidence théorique de la leucopénie est de 1/100000 patients et celle de l'agranulocytose ou de la thrombopénie est de 3/1000000 de patients (119).

- Toxicité hépatique

La cimétidine peut entraîner une augmentation des transaminases, de très rares cas d'hépatites médicamenteuses (58).

- Toxicité endocrinienne

Elle est plutôt observée lors d'administrations prolongées. On peut observer des gynécomasties, des galactorrhées avec un faible effet anti-androgène (119).

- Toxicité chez l'asthmatique

La cimétidine renforce le bronchospasme induit par l'histamine chez les asthmatiques. Elle doit donc être administrée avec précaution chez ces patients (119).

- Toxicité foetale

La cimétidine passe la barrière placentaire. Elle est excrétée dans le lait. Il n'y a pas d'effets tératogènes chez l'animal même à très fortes doses. Chez l'homme, les études sont limitées, mais il n'existe pas d'effets néfastes chez les nouveaux-nés en dehors de rares cas de cholestase transitoire (119).

- Interactions médicamenteuses

La cimétidine inhibe le métabolisme de nombreux médicaments par inhibition du métabolisme microsomial hépatique au niveau du cytochrome P 450. De plus, elle diminue le débit sanguin hépatique de 25 à 30 p.cent (119). La clairance des substances suivantes est donc diminuée, warfarine, diazépam, phénytoine, théophylline, propranolol, chlordiazépoxide. Il a été montré récemment qu'après administration de cimétidine, la posologie de lidocaïne nécessaire pour entraîner des convulsions chez des souris était diminuée. Un cas de somnolence postopératoire a été rapporté après utilisation de cimétidine et de diazépam (63). De même après cimétidine et oxazépam. Par ailleurs, la cimétidine empêcherait la séquestration gastrique de fentanyl donc sa recirculation gastro-entéro-Systémique (103). COULBOIS et coll. (34) ont montré que la cimétidine ne modifiait pas le profil d'action des produits couramment utilisés en anesthésie à savoir phénopéridine, pancuronium, thiopental. Dans leur étude, la cimétidine était associée à un réveil plus calme et aucune modification significative des paramètres cardio-vasculaires n'a été observée. Il faut également savoir que la cimétidine potentialise la durée d'action de la succinylcholine chez l'homme ; le mécanisme est inconnu. KAMBAM et coll. (93) n'ont pas trouvé d'effets sur l'activité des pseudocholinestérases plasmatiques.

- Cimétidine et prolifération bactérienne

Chez des malades chirurgicaux, l'administration de cimétidine produit une prolifération bactérienne du liquide gastrique. Ainsi dans l'étude de FORSTER et coll. (54) l'alcalinisation du suc gastrique par la cimétidine s'est accompagnée d'une croissance bactérienne importante de 4,7 ± 0,4 10^4 micro-organismes par ml alors que sans cimétidine, le liquide gastrique reste stérile dans la plupart des cas (18 fois sur 20).

2.3.3 – La ranitidine

- Pharmacologie

La ranitidine est un dérivé amino-alkyl furane substitué qui inhibe de façon marquée la sécrétion acide gastrique basale nocturne et stimulée par l'histamine, la pentagastrine et les aliments. Elle semble plus intéressante que la cimétidine du fait de sa puissance d'action, de sa longue durée d'action, de son absorption rapide et de ses moindres effets secondaires (63,119).

Après administration orale, on obtient un pic plasmatique 60 à 90 minutes après, avec une durée d'action de huit heures. La biodisponibilité orale de la ranitidine est de 50 p.cent. Le médicament est éliminé en grande partie sous forme inchangée dans les urines avec une demi-vie de deux heures environ. Sur une base molaire la ranitidine est quatre à sept fois plus puissante que la cimétidine comme agent antisécrétoire. Une dose unique de 100 mg par voie orale de ranitidine élève le pH gastrique au dessus de sept pendant sept à huit heures. Une dose de 150 mg orale supprime la sécrétion acide basale de 80 p.cent (119) et de 98 p.cent après 300 mg.

- Effets secondaires et interactions

La ranitidine possède moins d'effets secondaires que la cimétidine notamment cardiovasculaires et un moindre degré d'inhibition des enzymes microsomiales hépatiques (63). La ranitidine passe la barrière foeto-placentaire sans donner d'effets néfastes chez le nouveau-né (15).

- Utilisation en prémédication anesthésique

Beaucoup d'études comparent la ranitidine à la cimétidine comme traitement prophylactique des pneumopathies par inhalation. A doses équipotentes, les deux molécules sont

aussi efficaces dans l'élévation du pH gastrique au dessus de 2,5 (19,186). Par voie intramusculaire, les deux produits sont équivalents alors que per os, la ranitidine est supérieure à la cimétidine (49,128). En chirurgie programmée, la dose de 150 mg orale trois heures avant l'anesthésie est très efficace pour diminuer l'acidité et le volume du contenu gastrique, une dose supérieure n'ayant pas d'avantage (119). Par voie intramusculaire, une dose de 50 à 100 mg, 45 minutes avant l'induction diminue très nettement les facteurs de risque (76,186) de même qu'une dose intraveineuse de 50 à 100 mg une heure avant l'induction (110).

L'intérêt des doses multiples, matin et soir, est confirmé par plusieurs auteurs (4,56). L'avantage de la ranitidine en obstétrique, repose sur sa longue durée d'action permettant de l'utiliser en prophylaxie systématique au cours du travail. Pour les césariennes programmées, l'efficacité d'une dose intramusculaire ou intraveineuse de 50 mg est accrue par la prise orale la veille au soir de 150 mg (3,15). En anesthésie pédiatrique, il est montré que des doses orales allant de 2 à 3,5 $mg.kg^{-1}$ données une à quatre heures avant l'intervention chirurgicale sont efficaces chez la plupart des enfants (67,71,155).

En urgence, l'intérêt de la ranitidine est limité car son efficacité n'est pas constante et de plus son délai d'action est trop long. Il est possible, en particulier, pour les césariennes urgentes d'associer à la ranitidine du citrate de Sodium à la dose de 30 ml (0,3 molaire) au moment de l'induction. Ce protocole permet d'avoir des pH intra-gastriques constamment supérieurs à 2,5 tout au long de l'intervention (25).

2.3.3 4 - Les nouveaux antagonistes des récepteurs H2

La littérature récente fait état de trois nouveaux inhibiteurs puissants des récepteurs H2 : l'oxmétidine, la tiotidine et la famotidine (46,119). Les seules études

concernant l'utilisation de ces médicaments en prémédication anesthésique concernent la famotidine, récemment commercialisée en France.

La famotidine possède un noyau guanylthiazole qui la différencie des autres antagonistes H2. Elle est trois à vingt fois plus puissante que la ranitidine et sa durée d'action est 30 p.cent plus longue que la ranitidine. Elle est 30 à 100 fois plus active que la cimétidine. Après administration orale, le pic plasmatique est atteint une à trois heures après avec persistance de l'effet antisécrétoire pendant douze heures environ. Par voie intraveineuse, la famotidine a une action plus rapide et environ deux fois plus puissante que sous forme orale, ce qui correspond bien à une biodisponibilité de 43 p.cent pour la voie orale. Le taux de liaison protéique est de 15 à 20 p.cent, identique à celui de la ranitidine et de la cimétidine. L'élimination se fait principalement par voie rénale (70 p.cent) sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 2,8 heures ; elle augmente de façon non linéaire chez les insuffisants rénaux. Dans l'étude de DUBIN et coll. (46) concernant la chirurgie réglée ambulatoire, l'utilisation de famotidine à la dose de 40 mg la veille au soir et 40 mg le matin par voie orale entraine la disparition des risques de pneumopathie par inhalation, ce qui n'est pas le cas avec une seule dose de 40 mg le soir. Les effets secondaires rapportés dans la littérature sont rares et concernent quelques troubles neurologiques à type de céphalées, vertiges et troubles gastro-intestinaux : constipation ou diarrhée. La famotidine interfère peu avec le système oxydatif du cytochrome p 450 hépatique et ne modifie pas de façon significative le flux sanguin hépatique et/ou l'extraction hépatique des médicaments suivants : warfarine, propanolol, théophylline, diazépam, phénytoine, aminopyrine. La famotidine pourrait être une alternative intéressante dans la prévention du syndrome de Mendelson. Des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux évaluer son efficacité dans cette indication et ses effets secondaires.

2.4.3 – L'oméprazole

- Structure (176)

L'oméprazole fait partie du groupe des benzimidazoles substituées. Il est constitué d'un noyau benzimidazole et d'un noyau pyridine substitués par des groupes méthyl ou oxyméthyl et reliés par un radical sulfoxide. la formule chimique développée est représentée sur la figure n°1.

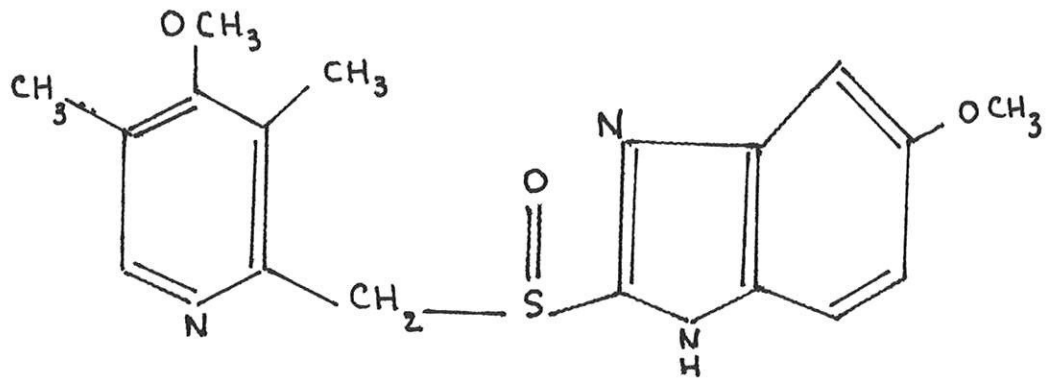

Figure 1 - Structure chimique de l'oméprazole :
5 - méthoxy - 2 -[[(4 - méthoxy - 3,5 - diméthyl - 2 - pyridinil) - méthyl] - sulphinyl] - 1H - benzimidazole.

L'originalité de l'oméprazole est son action au niveau de la cellule pariétale par l'inhibition de l'effecteur terminal de la sécrétion acide ; sur l'enzyme H^+-K^+ ATPase (182).

- **L'enzyme H+ K+ ATPase ou "pompe à protons"** (161)

Au niveau de la surface sécrétoire de la cellule pariétale, l'enzyme H^+-K^+ ATPase échange les ions K^+ extracellulaires avec les ions H^+ intracellulaires conduisant après association avec les ions Cl^-, à la formation d'acide chlorhydrique dans la lumière glandulaire. L'énergie nécessaire à cet échange, est fournie par les mitochondries sous forme d'ATP (53).

Le fonctionnement de l'ATPase gastrique peut être schématiquement représenté comme sur la figure n°2.

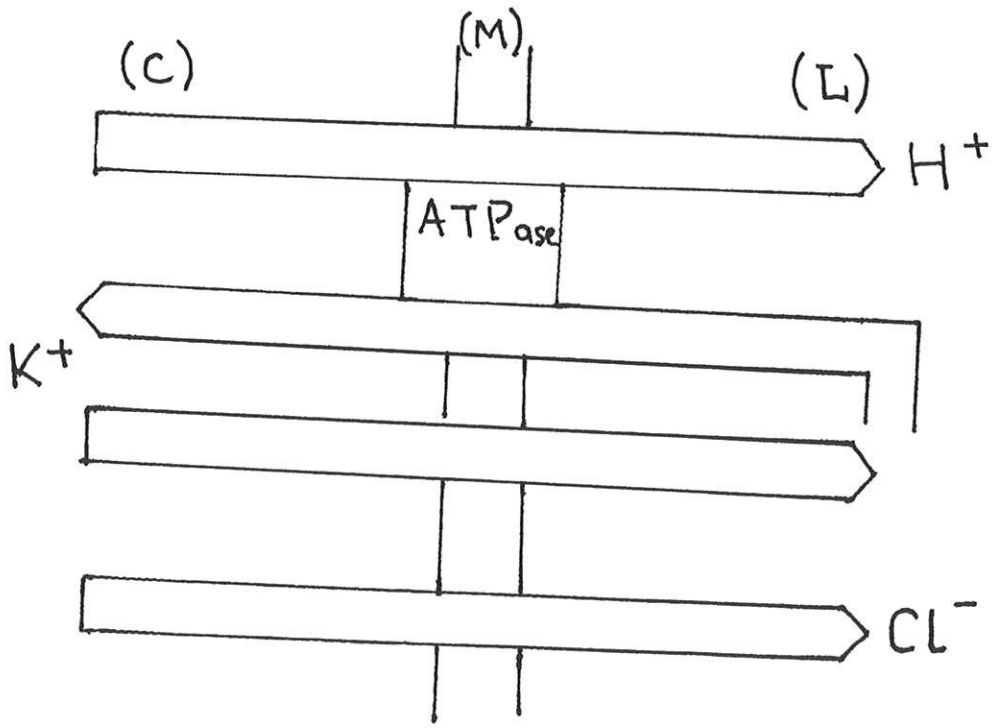

Figure 2 - Modèle illustrant le fonctionnement de l'ATPase gastrique au niveau de la membrane luminale de la cellule pariétale d'après LEWIN (105).

M = membrane C = cytoplasme L = lumière

La réaction commence par la fixation d'une molécule d'ATP et d'un ion H^+ qui prend la place d'un ion K^+ sur la face cytosolique de l'ATPase. Simultanément un ion K^+ se fixe sur la face luminale de l'enzyme. Il se produit ensuite, une réaction de phosphorylation avec libération d'ATP. Cette réaction provoque un changement de conformation qui transporte le site cytosolique vers la face luminale de la membrane. L'ion H^+ est alors déplacé par l'ion K^+, puis l'enzyme reprend sa conformation initiale en se déphosphorylant. Le cycle complet produit donc l'hydrolyse d'une molécule d'ATP et provoque l'échange d'un ion H^+ contre un ion K^+ de part et d'autre de la membrane (104,105).

- **Mécanisme d'action de l'oméprazole** (176,181)

La cellule pariétale est la seule cellule de l'organisme à posséder un compartiment acide, situé à l'intérieur des espaces membranaires de canalicules sécrétoires (pH inférieur ou égal à 1). Elle représente un site privilégié de fixation pour des bases faibles de pKa inférieur ou égal à 5 ; ainsi l'Oméprazole, base faible dont le pKa = 4 va pénétrer de façon privilégiée dans la cellule pariétale. A l'intérieur des compartiements acides, l'oméprazole en fixant un proton devient un inhibiteur actif de l'enzyme H^+ K^+ ATP ase. Sa transformation in situ en molécule active, lui permet d'obtenir un haut degré de spécificité d'action. Un modèle de mécanisme d'action de l'oméprazole est schématisé sur la figure n°3.

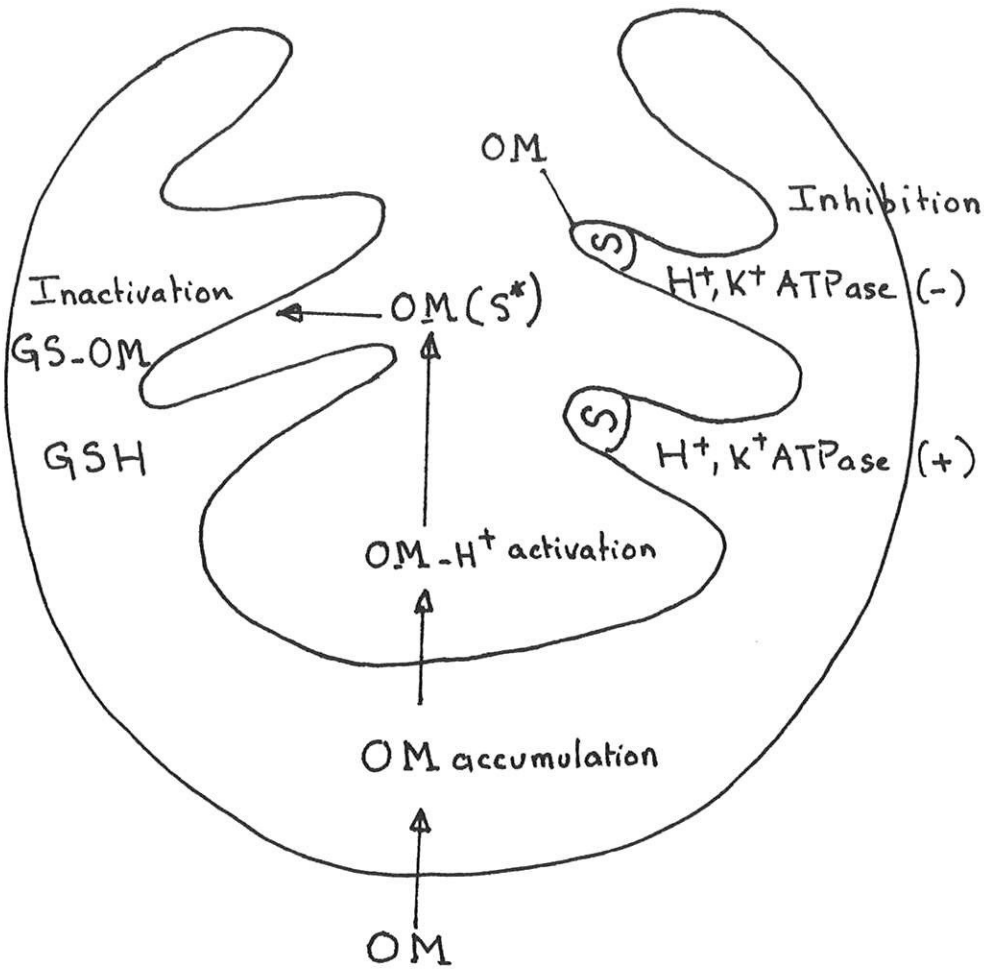

Figure 3 - Modèle de mécanisme d'action de l'oméprazole : l'oméprazole (OM) pénètre par la membrane plasmique basale de la cellule pariétale. Le compartiment acide de la cellule attire l'oméprazole en le captant grâce à une réaction de protonation (OM H^+). L'Oméprazole ainsi activé OM (S^*), réagit avec le groupe thiol (SH) de l'enzyme H^+ K^+ ATPase, qui se trouve ainsi inhibée. OM (S^*) diffuse à nouveau dans le cytoplasme, réagit avec le glutathion et est inactivé (GS -OM).

Ainsi l'oméprazole présente plusieurs avantages : contrôle de la sécrétion acide indépendamment de la nature de la stimulation d'origine, contrôle spécifique de la sécrétion acide, car l'enzyme H^+- K^+ ATPase n'existe que dans les cellules pariétales gastriques qui sont de plus les seules à posséder un compartiment acide (pH inférieur ou égal à 1) (53).

- **Action de l'oméprazole sur la sécrétion acide gastrique**

L'oméprazole exerce sur la sécrétion acide basale et stimulée (repas, histamine, pentagastine, hypergastrininémie endogène ou excitation vagale), une inhibition dose dépendante, quelque soit l'origine de la stimulation (101,107,131,132).

- **Sécrétion acide gastrique stimulée par la pentagastrine**

Après une dose orale unique, l'administration de différentes posologies (20, 40, 60 ou 80 mg) d'oméprazole provoque une inhibition dose dépendante de la sécrétion acide stimulée de 36, 65, 90, 99 p.cent respectivement. Cette action est prolongée ; 24 heures après la prise per os de 20 ou 40 mg l'inhibition de la sécrétion acide est respectivement de 21 p.cent et 48 p.cent.

L'action est réversible et revient aux valeurs antérieures entre le troisième et le quatrième jour suivant la prise médicamenteuse (101). Seule la biosynthèse de nouvelles molécules d'ATPase est capable de lever l'inhibition. Ce mécanisme d'action explique pourquoi une dose unique d'oméprazole ne permet pas d'obtenir 100 p.cent d'inhibition de la sécrétion acide pendant 24 heures (à cause du renouvellement partiel du pool d'ATP ase) bien que l'inhibition persiste pendant environ quatre jours (temps nécessaire au renouvellement du pool).

Dans l'étude de WALT et coll. (184), l'oméprazole à la dose de 30 mg per os entraine une diminution de l'activité en ions hydrogènes de 95 p.cent contre 48 p.cent pour 1 g de cimétidine et 69 p.cent pour 300 mg de ranitidine. L'efficacité est plus importante que les antihistaminiques H_2 sur la sécrétion acide nocturne. Après une dose intraveineuse unique, l'inhibition de la sécrétion acide stimulée est puissante et de longue durée. Après une posologie de 10, 20, 40 ou 80 mg par voie veineuse, la diminution de la sécrétion acide obtenue est de 30, 45, 61 et 80 p.cent respectivement, une heure et demie après la prise médicamenteuse et de 20, 27, 36, 59 p.cent à 24 heures (89). Une dose de 10 mg d'oméprazole par voie veineuse a un effet similaire à celui de 20 mg per os sur la sécrétion acide stimulée par la pentagastrine (161). L'effet antisécrétoire apparait rapidement, dès la première heure, atteint un pic au bout de deux heures et persiste constant jusqu'à la quatrième heure (100). Des doses multiples sont préférables surtout par voie orale (89). Il existe de nombreuses études dose-réponse par pHmétrie sur 24 heures.

SHARMA et coll. (159) montrent que l'acidité gastrique sur 24 heures diminue de manière dose dépendante après oméprazole. Après sept jours de traitement, la diminution est de 37, 90, 97 p.cent avec des posologies orales respectives de 10, 20 et 30 mg. Des doses uniques de 10 mg orales ou 40 mg par voie veineuse sont insuffisantes pour maintenir le pH gastrique au dessus de quatre pendant 24 heures (60,145). L'administration de 80 mg par voie veineuse, élève le pH au dessus de quatre pendant 24 heures chez 80 p.cent des patients contre 95 p.cent pour 30 mg per os.

– CONCLUSION

L'action de l'oméprazole sur la sécrétion acide gastrique est dose dépendante et de longue durée. La dose quotidienne minimale efficace pour contrôler la sécrétion acide sur les 24 heures chez tous les sujets est de 20 mg en

une prise. L'effet maximum est obtenu après trois à quatre jours de traitement. L'action de l'oméprazole est totalement réversible à l'arrêt du traitement.

- Autres effets pharmacologiques

L'oméprazole diminue le volume de la sécrétion gastrique (107). Il n'entraîne que de minimes modifications de la sécrétion de pepsine et ne modifie pas la sécrétion de facteur intrinsèque par la cellule pariétale (97). Il élève modérément et de manière réversible la gastrinémie basale et postprandiale (81,108,159).

Aucune modification des hormones thyroidiennes, sexuelles, de la PTH ou du cortisol n'a été observée. Il n'a pas d'effets hémodynamiques et sur la fonction rénale (81). Il n'y a pas de rebond à l'arrêt du traitement. L'oméprazole n'a pas d'effet sur la motricité oesophagienne, sur le sphincter oesophagien inférieur (1,40,140) ou sur la vidange gastrique (121).

- Pharmacocinétique (1,107,149,161,176)

L'oméprazole est peu soluble dans l'eau. C'est une base faible (pKa = 3,97) qui est rapidement dégradée en milieu acide. La forme galénique pour son administration par voie orale est une gélule contenant des microgranules à délitement entérique. Le pic plasmatique, après administration d'une gélule de 20 mg d'oméprazole, apparait environ deux heures après la prise mais peut varier entre une et sept heures. Le repas ralentit l'absorption mais ne modifie pas la biodisponibilité.

La biodisponibilité absolue des gélules est de 35 p.cent au premier jour et de 60 p.cent au septième jour, après prises répétées. L'augmentation de la biodisponibilité avec la répétition des prises s'explique principalement par une moindre dégradation intragastrique de l'oméprazole à la suite

de son action antisécrétoire et secondairement par une diminution de l'effet du premier passage hépatique. La distribution est rapide, la concentration plasmatique diminue de façon biexponentielle et correspond à un modèle à deux compartiments. Le volume apparent de distribution à l'équilibre est faible (Vd = 0,3 l/kg) et comparable au volume d'eau extracellulaire. L'oméprazole se localise uniquement dans la muqueuse de l'estomac (149).

L'oméprazole et/ou ses métabolites ne passent qu'en très faible quantité la barrière hématoméningée, alors qu'il franchit la barrière placentaire. La fixation protéique est de 95 p.cent. L'oméprazole est rapidement éliminé de l'organisme essentiellement sous forme de métabolite inactif dans les urines. La demi-vie d'élimination est comprise entre 0,5 et 1,5 heures.

L'oméprazole a un métabolisme hépatique. Les trois dérivés plasmatiques connus sont : le dérivé sulfone, l'hydroxy-oméprazole et le dérivé sulfure. Dans les urines, les deux principaux métabolites retrouvés sont : l'hydroxy-oméprazole et le dérivé acide carboxylique.

Il n'existe pas de relation entre l'effet antisécrétoire de l'oméprazole et sa concentration plasmatique à un moment donné (178). Il existe une corrélation entre la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques et le pourcentage d'inhibition de la sécrétion gastrique obtenue. Chez les insuffisants rénaux, comme l'oméprazole s'élimine presque en totalité après métabolisme hépatique, la pharmacocinétique est inchangée. L'élimination des métabolites en dehors du métabolite sulfure est retardée mais n'a pas d'incidence pratique puisque ces métabolites sont inactifs.

Chez l'insuffisant hépatique, il existe une augmentation de la biodisponibilité par suite de la diminution du premier passage hépatique et de l'élimination plasmatique. L'adaptation de posologie chez ces patients n'est pas

nécessaire étant donné l'absence d'accumulation dans le sang de l'oméprazole lors de prises répétées chez les insuffisants hépatiques et la bonne tolérance clinique et biologique. Chez le sujet âgé, l'oméprazole est bien toléré malgré l'augmentation de la biodisponibilité et la diminution de l'élimination.

- Effets secondaires et toxicité

La toxicité aiguë chez l'animal est très faible. Les études des fonctions de reproduction chez l'animal n'ont montré ni effet embryotoxique, ni effet tératogène ou foetotoxique. Chez le rat, de fortes doses d'antisécrétoires administrées de façon chronique très prolongées provoquent une hyperplasie des cellules entérochromaffine-like par l'intermédiaire de l'hypergastrinémie réflexe secondaire à l'inhibition de la sécrétion acide. Cet effet n'existe pas après traitement de brève durée.

Dans l'étude de CHING et coll. (22) qui évaluent le transfert placentaire de l'oméprazole chez des brebis, il a été montré que l'extension de l'exposition foetale dépend de la distribution des médicaments chez la mère et de ses caractéristiques d'élimination et donc dépend de la clairance systémique de médicament libre chez la mère. Chez la femme enceinte, l'inocuité de l'oméprazole n'a pas été établi.

L'oméprazole, est métabolisé au niveau hépatique, selon différentes voies mettant en jeu le système enzymatique du cytochrome P 450. Des études réalisées à ce jour chez l'homme, il ressort que l'oméprazole ralentit l'élimination du diazépam et dans une certaine mesure celle de la phénytoine et de la warfarine, mais pas celle de la théophylline. A la différence de la cimétidine, l'oméprazole ne modifie pas le métabolisme du propranolol. Il existe un ralentissement du métabolisme hépatique de l'antipyrine et de l'aminopyrine plus faible qu'avec la cimétidine (149). L'oméprazole est en général bien toléré, des nausées,

céphalées, flatulence et constipation ont été rapportées de façon rare de même que des rash cutanés (47). Aucune modification des paramètres biologiques ont été trouvés.

- Utilisation de l'oméprazole en anesthésie

Les principales indications thérapeutiques actuelles de ce produit sont les oesophagites, les ulcères gastro-duodénaux en poussée, le syndrome de Zollinger Ellison (46). Il existe peu de travaux concernant l'intérêt de l'oméprazole dans la prophylaxie du syndrome de Mendelson en anesthésie, de plus ces études sont difficiles à comparer du fait de l'emploi de doses différentes et de différentes voies d'administration.

En chirurgie réglée WINGTIN (188) montre que l'administration la veille au soir de 40 mg d'oméprazole par voie orale, entraine une diminution du nombre de patients ayant un pH inférieur à 2,5 à l'induction (95 p.cent pH > 2,5). Il est également trouvé 91 p.cent de volumes inférieurs à 25 ml mais ce pourcentage n'est pas différent du groupe témoin. Ils obtiennent cependant 0 p.cent de patients à risque avec ce protocole.

CRUICKSHANK et coll. (36) utilisent l'oméprazole à la dose de 40 mg par voie veineuse une à trois heures avant l'induction anesthésique. Leurs résultats montrent que l'oméprazole augmente le pH chez la majorité des patients, de façon plus importante si le délai entre la prise et l'induction est de une heure. Cette diminution de l'acidité est associée à une diminution du volume. Il y a un nombre moins important de patients à risque par rapport au groupe placebo (4 p.cent dans le groupe une heure et 8 p.cent dans le groupe trois heures), ces résultats à une heure sont comparables à ceux obtenus après ranitidine intraveineuse (48). Cependant une dose unique intraveineuse n'abolit pas de façon constante la sécrétion acide gastrique.

Dans une autre étude (126) 80 mg d'oméprazole administrés la veille au soir par voie orale avant une césarienne programmée élèvent le pH au dessus de 2,5 chez 85 p.cent des patients à l'induction et 80 p.cent ont un volume inférieur à 25 ml. Lors de l'extubation, 85 p.cent ont un volume < 25 ml et 95 p.cent un pH > 2,5.

L'oméprazole a été bien toléré chez la mère et l'enfant en particulier le score d'Apgar est normal ainsi que le pH gastrique. L'acidité et le volume sont acceptables chez la plupart des patientes mais l'intervalle entre l'administration et l'induction semble trop long ce qui explique les quelques échecs de ce protocole. EWART (50) compare l'oméprazole à la ranitidine avant une césarienne réglée. Des doses de 40 mg d'oméprazole ou de 150 mg de ranitidine sont administrées à 22 heures la veille et à six heures le matin avant l'intervention. Ce protocole donne 0 p.cent de patientes à risque lors de l'intubation et à la fin de l'intervention dans le groupe oméprazole.

Ces résultats sur l'utilisation de l'oméprazole en anesthésie semblent intéressants pour la prophylaxie du syndrome de Mendelson. Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour mieux cerner les indications de ce produit dans les situations prédisposant au syndrome de Mendelson et les posologies optimales à utiliser ainsi que la meilleure voie d'administration.

4ème PARTIE – ETUDE COMPAREE DE L'EFFICACITE DE L'OMEPRAZOLE ET DE L'ASSOCIATION CIMETIDINE – CITRATE DE SODIUM SUR LE pH ET LE VOLUME DU CONTENU GASTRIQUE. PROTOCOLE D'ETUDE REALISE CHEZ 60 PATIENTS EN ANESTHESIE PROGRAMMEE.

1 – OBJECTIFS

L'objectif de l'étude est d'apprécier l'effet de l'oméprazole sur le volume et le pH du contenu gastrique chez des patients à jeûn en chirurgie générale réglée. Ces effets sont évalués à deux temps : quelques minutes après l'induction anesthésique et à la fin de l'intervention chirurgicale, les patients n'étant pas encore extubés. Les résultats obtenus avec l'oméprazole sont comparés à ceux de l'association cimétidine - citrate de sodium, substance pharmacologique reconnue comme efficace dans la prévention des pneumopathies par inhalation. Un groupe témoin permet de comparer la sécrétion des patients traités à celle de patients non traités.

2 – PATIENTS ET METHODE

2.1 – PATIENTS

Soixante patients devant subir une intervention chirurgicale réglée, sont répartis en quatre groupes A, B, C, D par tirage au sort. Les critères d'inclusion dans l'étude sont :

- Patients des deux sexes, âgés de 18 à 65 ans.
- Etat clinique I ou II de la classification ASA (American Society of Anesthesiology).
- Patients à jeûn depuis la veille au soir.
- Intervention chirurgicale programmée soit dans un service de chirurgie générale (hernies inguinales, thyroïdectomies) soit dans un service d'ORL (thyroïdectomies) soit dans un service de gynéco-obstétrique

(mastectomie, hystérectomie) soit dans un service d'orthopédie (ablation de matériel de synthèse).

Les critères d'exclusion sont :
- La grossesse.
- Une affection gastrique, duodénale ou oesophagienne connue, évolutive ou non (reflux gastro-oesophagien, oesophagite, gastrite, ulcère gastro-duodénal, hernie hiatale, cancer gastrique).
- La lithiase biliaire.
- Une symptomatologie fonctionnelle digestive (douleurs, pyrosis, spasmes...).
- Une affection endocrinienne et en particulier une dysthyroïdie.
- L'obésité définie par un poids supérieur de 20 p. cent au poids idéal calculé par la formule de LORENTZ.
- L'insuffisance hépatique ou rénale.
- Un traitement mécicamenteux agissant sur la sécrétion gastrique.
- Le refus du patient de participer à l'étude.

2.2 – PROTOCOLE D'ANESTHESIE

2.2.1 – La prémédication

Les quatre groupes, reçoivent la veille au soir 2,5 mg de lorazépam per os. Le traitement habituel du patient, s'il n'agit pas sur la sécrétion gastrique est maintenu.

2.2.2 – Anesthésie

Après une préoxygénation au masque de cinq minutes, l'induction est réalisée par l'injection de 3 à 5 $\mu g.kg^{-1}$ de fentanyl, de 4 à 6 $mg.kg^{-1}$ de thiopental et de 0,1 $mg.kg^{-1}$ de bromure de vécuronium.

La trachée est intubée et la ventilation est contrôlée avec un volume courant de 8 $ml.kg^{-1}$ et une fréquence de 12

cycles par minute avec un mélange à parts égales d'oxygène et de protoxyde d'azote. L'entretien de l'anesthésie est assuré par l'isoflurane. Le bromure de vécuronium et le fentanyl sont réinjectés en fonction des signes cliniques et des différents temps chirurgicaux.

2.2.3 – Groupes d'étude

Ils sont constitués par tirage au sort.

Le **groupe A** : est le groupe témoin. Les quinze patients reçoivent 50 ml d'eau deux heures avant l'heure prévue de l'anesthésie.

Le **groupe B** : comporte 15 patients recevant deux gélules d'oméprazole, soit 40 mg per os, à 19 heures la veille de l'intervention. Ces gélules sont absorbées avec 50 ml d'eau.

Le **groupe C** : comporte 15 patients recevant deux gélules d'oméprazole avec 50 ml d'eau, deux heures avant l'heure prévue de l'anesthésie.

Le **groupe D** : comporte 15 patients qui reçoivent un comprimé effervescent de cimétidine - citrate de sodium, dosé à 800 mg de cimétidine. Un comprimé est absorbé avec 50 ml d'eau, deux heures avant l'heure prévue de l'anesthésie.

2.2.4 – Les mesures

Elles sont réalisées à l'induction (t_0) et à la fin de l'intervention chirurgicale (t_1). Après l'induction de l'anesthésie, une sonde gastrique à double courant (sonde de Salem n°18) est introduite par la bouche. La vérification de la position de la sonde est réalisée par injection de 10 ml d'air dans le conduit principal et auscultation de la région épigastrique.

Un échantillon de 3 ml de liquide gastrique est aspiré pour mesurer le pH par méthode colorimétrique utilisant un

papier à pH étalonné de 0 à 14 unités (Laboratoire MERCK) et avec une électrode à pH dans le service de Pharmacologie Clinique (PHmètre digital SCHOTT EG 820). Le volume gastrique est mesuré par la méthode de dilution utilisant le rouge phénol comme indicateur, suivant la technique décrite par GEORGE (62). Juste après l'induction, un volume témoin est prélevé par l'orifice principal de la sonde de SALEM. Ensuite, 1 ml de rouge phénol* est injecté par le canal latéral suivi de 5 ml d'une solution alcoolique** destinée à permettre une meilleure diffusion du rouge phénol dans le liquide gastrique. Deux minutes plus tard, un prélèvement de 5 ml est effectué par le conduit principal de la sonde après aspiration et refoulement réitérés du liquide gastrique. Dans chaque prélèvement, la concentration du rouge phénol est mesurée par chromatographie en phase liquide à haute performance.(annexe 1)

La totalité du contenu gastrique est aspirée à la seringue et mesurée. Dans la détermination du volume gastrique, il est tenu compte de tous les échantillons aspirés ou injectés au cours des diverses manoeuvres. Les mêmes mesures sont répétées à la fin de l'intervention chirurgicale, avant l'extubation. La sonde gastrique est enlevée avant le réveil du patient.

A chaque temps t_0 et t_1, et pour chaque groupe A, B, C, D, on obtient deux valeurs de pH (pH_1 et pH_2) la première déterminée par méthode colorimétrique, la deuxième par électrode à pH, et deux valeurs de volume du contenu gastrique (V_1 et V_2) déterminées soit par aspiration et mesure directe (V_1) soit par méthode de dilution au rouge phénol (V_2).

---

* Rouge phénol alcoolique : - Rouge phénol 225 mg
- Alcool 96° 100 ml

** Solution alcoolique : - Alcool 96° 78 ml
- Eau distillée 142,2 ml

On détermine également, dans chaque groupe, afin de tester l'homogénéité intra et inter groupe, la durée de l'intervention (d), le délai entre l'administration du médicament testé et l'induction de l'anesthésie (délai 1), le délai entre l'administration du médicament testé et la fin de l'intervention chirurgicale (délai 2), la notion de consommation de tabac exprimée comme une variable quantitative par 0 et 1. Il est également noté la dose totale de fentanyl et de thiopental utilisé pendant l'intervention.

Le traitement statistique des résultats est réalisé par les tests suivants : test du X^2 de PEARSON, test du X^2 corrigé de Yates, comparaison de deux moyennes observées par test t de Student Fischer, comparaison de plusieurs moyennes par analyse de la variance : utilisation de la loi du F de FISCHER SNEDECOR.

Toutes les comparaisons moyennes et calculs statistiques sont effectués après conversion des valeurs de pH en activité des ions hydrogène = $a(H^+)$ en sachant que pH = - log a (H^+). La moyenne arithmétique calculée sera reconvertie en pH pour la présentation des résultats.
$P < 0,05$ est choisi comme seuil de signification.

3 – RESULTATS

3.1 – DONNEES GENERALES ET MORPHOMETRIQUES

Les données cliniques : âge, sexe, poids et consommation de tabac, sont récapitulées dans les tableaux VI et VII. Les quatre groupes ne présentent pas de différence significative en ce qui concerne le sexe, le poids et la consommation de tabac. Cette dernière variable qualitative a été transformée en variable quantitative en affectant le coefficient 0 ou 1 en fonction de la consommation.

Il est trouvé une différence significative entre le groupe B et le groupe D pour l'âge.

3.2 – DUREE DE L'INTERVENTION

Il n'y a pas de différence significative entre les quatre groupes. Les résultats sont exposés dans le tableau VII. Cependant dans un même groupe, il existe des différences de durée d'intervention importantes de 30 à 120 minutes dans le groupe A, de 60 à 345 minutes dans le groupe B.

3.3 – DELAIS ENTRE L'ADMINISTRATION DU MEDICAMENT ET L'INDUCTION (DELAI 1) OU LA FIN DE L'INTERVENTION CHIRURGICALE (DELAI 2).

Les résultats des tableaux IX et X appellent certaines remarques. Le groupe B diffère significativement des trois autres groupes tant pour le délai 1 que le délai 2, ce qui est évident étant donné la prise du médicament la veille au soir dans ce groupe. Les trois autres groupes ne diffèrent pas significativement tant pour le délai 1 que le délai 2. Comme on peut le constater dans ce tableau, le délai entre la prise du médicament et l'induction n'est pas toujours respecté.

3.4 – DOSES DE THIOPENTAL ET DE FENTANYL

Les doses totales moyennes de thiopental et de fentanyl ne diffèrent pas significativement dans les quatre groupes (tableaux XI et XII).

3.5 – RESULTATS DES MESURES DE PH PAR METHODE COLORIMETRIQUE (PH1) ET PAR MESURE A L'ELECTRODE (PH2)

L'analyse des tableaux XIII, XIV et XV montre l'existence d'une différence significative aux deux temps t_0 et t_1 entre les deux méthodes de mesure du pH. Il semble que pour des pH acides, inférieurs à 3, la méthode colorimétrique surestime les valeurs de pH. Par contre, pour les pH basiques supérieurs ou égales à 7, la première méthode sous estime ces valeurs posant le problème de la sensibilité des bandelettes de papier pH.

Pour le pH, la méthode de mesure par électrode est plus sensible et spécifique aux pH inférieurs à 2,5. Cette méthode est donc retenue pour l'analyse statistique concernant les pH.

3.6 – Résultats des mesures de volume par méthode d'aspiration (V1) et par méthode de dilution (V2)

Il existe une bonne corrélation entre V_1 et V_2, (r=0,93). Par aspiration à la seringue, la valeur moyenne de V_1 tous groupes confondus est au temps t_0 : 24,17 ± 3,43 ($\overline{X}$ ± SEM) et au temps t_1 : 18,30 ± 1,78.

Par méthode de dilution, la valeur moyenne de V_2, tous groupes confondus est au temps t_0 : 29,92 ± 3,89 ($\overline{X}$ ± SEM) et au temps t_1 : 22,15 ± 2,51.

La moyenne des différences entre V_1 et V_2 est de 5,08 ml. La variabilité, représentée par la déviation standard de la moyenne est de 9,30. La différence trouvée entre V_1 et V_2 est significative ($p < 0,01$). Il est donc préférable d'employer la méthode de dilution pour la comparaison des quatre groupes car la méthode directe par aspiration sous-estime le volume.

3.7 – Comparaison des valeurs moyennes de pH_2 et de V_2 obtenus dans les quatre groupes A, B, C, D à t_0.

L'analyse du tableau XVIII montre qu'il existe à l'induction une différence très significative entre le groupe A et les trois autres groupes qui ne diffèrent pas entre eux. Dans le groupe A, le pH gastrique moyen est de 0,43 contre 1,09 dans le groupe B, 0,91 dans le groupe C et 4,60 dans le groupe D. La variance est importante à l'intérieur de chaque groupe, expliquant l'absence de différence significative entre le groupe D et les groupes B et C.

L'analyse du tableau XX montre également une différence très significative entre le groupe A et les trois autres groupes. Dans le groupe A, le volume V_2 moyen est de 55,71

contre 23,31 dans le groupe B, 22,94 dans le groupe C et 18,18 dans le groupe D. On peut remarquer que ces trois valeurs sont en moyenne inférieures à 25 ml.

3.8 – Comparaison des valeurs moyennes de pH_2 et de V_2 obtenus dans les quatre groupes A, B, C, D à t_1.

L'analyse du tableau XIX montre qu'il existe à la fin de l'intervention une différence significative entre le groupe A et les groupes B, C, D avec un degré de signification inférieur à 0,01. Il existe une différence significative entre le groupe D et les groupes A, B, C avec le même degré de signification. Le groupe D s'avère être le groupe où le pH moyen est le plus élevé à 6,52 contre 1,23 dans le groupe B, 1,04 dans le groupe C, 0,65 dans le groupe A. On remarque également une grande variance intra-groupe.

L'analyse du tableau XXI montre qu'à la fin de l'intervention, les volumes moyens du contenu gastrique ne diffèrent pas significativement. Les moyennes du groupe D (18,04) et du groupe B (18,34) sont inférieures à 25 ml contrairement aux deux autres groupes A (26,2) et C (26,32).

3.9 – Analyse des facteurs de risque de pneumopathies par inhalation : pH_2 du contenu gastrique inférieur à 2,5 et/ou volume V_2 du contenu gastrique supérieur à 25 ml à t_0 et t_1.

3.9.1 - <u>A l'induction (t_0) : Tableau XXII</u>

Le nombre de patients ayant un pH_2 inférieur ou égal à 2,5 lors de l'induction, est plus élevé dans le groupe A (92 p.cent) et diffère significativement des pourcentages observés respectivement dans le groupe B (42 p.cent) C (42 p.cent) et D (0 p.cent) avec un degré de signification pour les trois groupes B, C, D de $p < 0,01$, $p < 0,01$ et $p < 0,001$. Les groupes B et C diffèrent significativement de D ($p < 0,01$). Les deux groupes oméprazole ne diffèrent pas

significativement. On ne trouve aucun patient ayant un pH_2 inférieur ou égal à 2,5 dans le groupe D.

Le nombre de patients ayant un volume V_2 supérieur ou égal à 25 ml lors de l'induction diffère statistiquement entre le groupe A et le groupe B ($p < 0,05$), le groupe A et le groupe D ($p < 0,01$). Les groupes B et C ne diffèrent pas significativement entre eux. Le pourcentage de patients à risque c'est à dire avec un pH_2 inférieur ou égal à 2,5 et un volume V_2 supérieur ou égal à 25 ml est significativement plus élevé dans le groupe A (71,4 p.cent) que dans le groupe B ($p < 0,01$), le groupe C ($p < 0,05$) ou le groupe D ($p < 0,001$). Il existe une différence entre le pourcentage observé dans le groupe C (28,5 p.cent) et le groupe D (0 p.cent). Les groupes B et C ne sont pas différents. On ne trouve aucun patient à risque dans le groupe cimétidine - citrate de sodium (figure n°4).

3.9.2 - <u>A la fin de l'intervention chirurgicale (t_1) : Tableau XXIII</u>

Le nombre de patients ayant un pH_2 inférieur à 2,5 à la fin de l'intervention diffère significativement entre le groupe A (66,6 p.cent) et le groupe B (28,5 p.cent) ($p < 0,05$) ; les groupes A et C (26,6 p.cent) ($p < 0,05$) et les groupes A et D (0 p.cent) ($p < 0,001$). Les groupes B et C diffèrent statistiquement avec D ($p < 0,05$), mais ne diffèrent pas entre eux.

Le nombre de patients ayant un volume supérieur à 25 ml n'est pas significativement différent pour les quatre groupes.

Le nombre de patients "à risque" ne diffère pas dans les quatre groupes (figure n°5). On observe aucun patient à risque dans les groupes C et D.

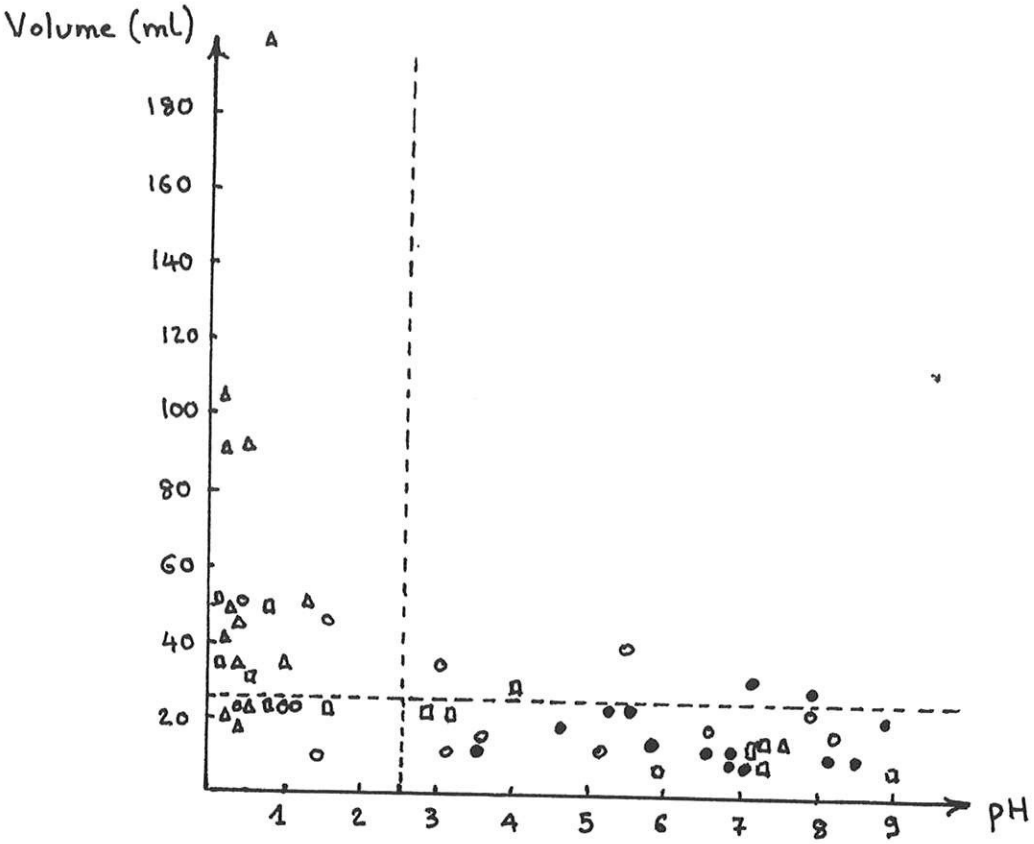

Figure 4 - Répartition des patients en fonction du risque de syndrome de Mendelson à l'induction (pH ⩽ 2,5 et volume ⩾ 25 ml).

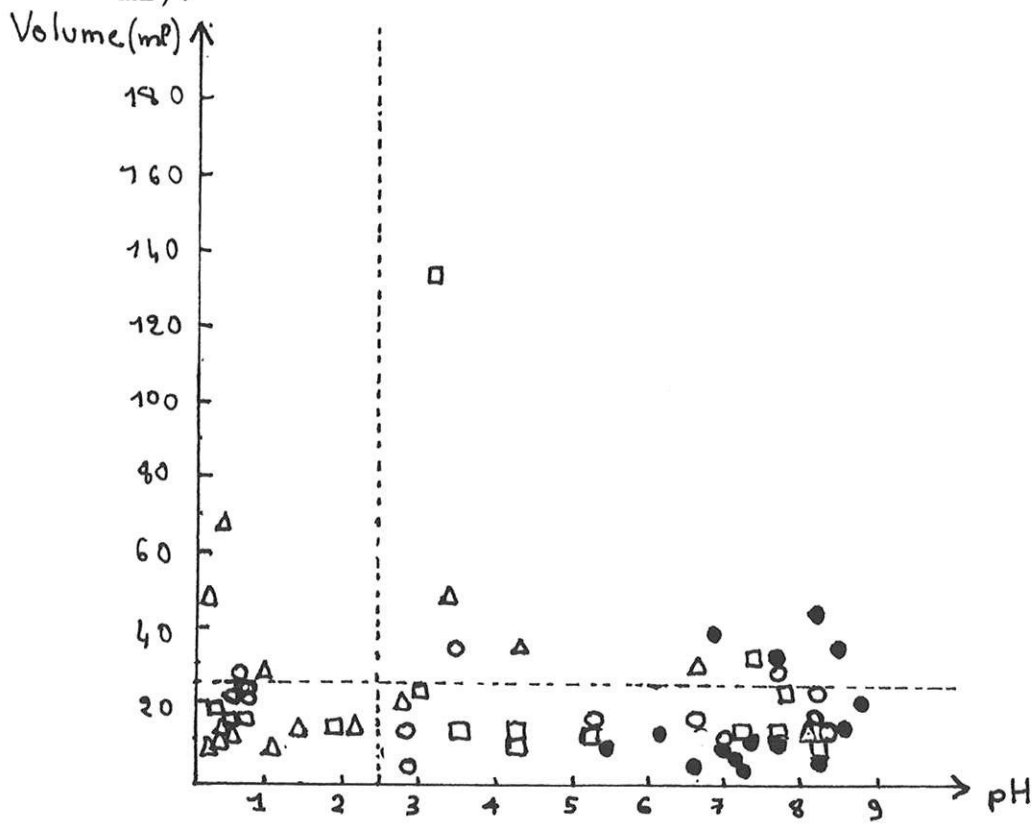

Figure 5 - Répartition des patients en fonction du risque de Mendelson à la fin de l'intervention (pH⩽ 2,5 et volume ⩾ 25 ml).

Tableau VI - Caractéristiques des patients

GROUPE A					GROUPE B				
Patient	Age (ans)	Sexe (M.F)	Poids (kg)	Tabac (0-1)	Patient	Age (ans)	Sexe (M.F)	Poids (kg)	Tabac (0-1)
3	47	M	68	1	4	40	F	52	0
5	52	M	72	0	7	60	F	52	0
10	39	F	50	0	12	25	M	75	1
17	34	M	90	0	15	51	F	54	0
19	37	F	48	0	16	46	F	57	0
20	18	M	60	0	24	57	F	62	0
23	54	M	85	1	25	58	M	78	0
31	30	F	80	0	29	54	M	60	0
36	25	M	67	1	34	38	F	58	0
39	57	F	61	0	41	35	F	63	0
43	42	M	90	1	44	52	M	85	0
47	41	F	62	0	46	42	F	55	0
49	55	F	55	0	52	53	F	44	0
54	40	F	65	0	53	55	F	54	1
60	64	F	53	0	58	65	F	68	0
$\bar{X}$±SEM	42,3±2,27		67,06±2,48			48,7±1,94*		62,46±1,90	

* diffère du groupe D ($p < 0,05$)

Tableau VII - Caractéristiques des patients

GROUPE C					GROUPE D				
Patient	Age (ans)	Sexe (M.F)	Poids (kg)	Tabac (0-1)	Patient	Age (ans)	Sexe (M.F)	Poids (kg)	Tabac (0-1)
2	43	M	95	1	1	40	F	66	0
8	50	F	54	0	6	47	F	65	0
11	41	F	53	0	9	55	F	55	0
13	42	F	68	0	14	36	M	80	1
18	55	M	69	0	21	48	F	80	1
22	41	F	56	0	27	65	M	85	0
26	55	F	60	0	32	30	F	52	1
28	32	F	58	0	35	53	M	73	0
30	24	F	57	1	37	36	F	60	1
33	59	M	72	0	38	35	F	57	1
40	43	F	48	1	42	18	F	71	0
48	35	F	74	1	45	39	F	70	0
55	39	F	46	0	50	45	F	59	0
57	35	F	65	1	51	42	M	76	0
59	46	F	57	0	56	18	F	49	0
$\bar{X}$±SEM	42,66±1,68		62,13±2,21			40,46±2,29*		66,53±1,98	

* diffère du groupe B ($p < 0,05$)

Tableau VIII - Durée de l'intervention : (d)
pas de différence significative entre les quatre groupes

GROUPE A		GROUPE B		GROUPE C		GROUPE D	
Patient	d (min)	Patient	d (min)	Patient	d (min)	Patient	d (min)
3	120	4	75	2	105	1	75
5	50	7	345	8	95	6	90
10	70	12	90	11	95	9	150
17	75	15	110	13	55	14	85
19	105	16	90	18	60	21	80
20	55	24	80	22	70	27	105
23	110	25	105	26	90	32	60
31	105	29	75	28	70	35	60
36	30	34	105	30	90	37	55
39	45	41	60	33	90	38	90
43	40	44	60	40	75	42	90
47	105	46	90	48	105	45	100
49	105	52	90	55	60	50	30
54	120	53	165	57	45	51	45
60	90	58	90	59	85	56	240
$\overline{X}$±SEM	81,66±5,59		108,66±12,5		79,33±3,35		90,33±9,02

Tableau IX - Délais entre l'administration du médicament et l'induction (délai 1)
Absence de différence significative entre les groupes A C D
* B diffère des trois autres groupes ($p < 0,01$)

GROUPE A		GROUPE B		GROUPE C		GROUPE D	
Patient	délai 1 (min)	Patient	délai 1 (min)	Patient	délai 1 (min)	Patient	délai 1 (min)
3	120	4	760	2	275	1	140
5	120	7	810	8	165	6	120
10	180	12	780	11	120	9	240
17	120	15	800	13	135	14	145
19	120	16	960	18	120	21	180
20	120	24	960	22	120	27	135
23	60	25	780	26	120	32	120
31	120	29	795	28	120	35	165
36	120	34	795	30	120	37	135
39	135	41	810	33	120	38	75
43	120	44	900	40	150	42	120
47	165	46	860	48	125	45	120
49	180	52	795	55	180	50	120
54	120	53	805	57	135	51	120
60	150	58	880	59	160	56	120
$\bar{X}$±SEM	130±5,34		832,66±11,53*		144,33±7,38		137±6,64

Tableau X - Délais entre l'administration du médicament et l'induction (délai 2)
Absence de différence significative entre les groupes A C D
* B diffère des trois autres groupes ($p < 0,01$)

GROUPE A		GROUPE B		GROUPE C		GROUPE D	
Patient	délai 2 (min)	Patient	délai 2 (min)	Patient	délai 2 (min)	Patient	délai 2 (min)
3	270	4	860	2	420	1	235
5	200	7	1185	8	285	6	240
10	280	12	870	11	255	9	435
17	210	15	940	13	210	14	255
19	385	16	1070	18	215	21	270
20	190	24	1055	22	210	27	259
23	185	25	945	26	225	32	200
31	255	29	900	28	205	35	240
36	180	34	920	30	240	37	209
39	210	41	900	33	255	38	240
43	200	44	975	40	240	42	225
47	300	46	1010	48	240	45	250
49	300	52	900	55	270	50	180
54	270	53	970	57	210	51	180
60	255	58	990	59	260	56	360
$\bar{X}$±SEM	242±10,29		966±15,61*		249,33±9,54		251±11,9

Tableau XI - Doses totales de thiopental
Aucune différence significative entre les quatre groupes

GROUPE A		GROUPE B		GROUPE C		GROUPE D	
Patient	thiopental $mg.kg^{-1}$	Patient	thiopental $mg.kg^{-1}$	Patient	thiopental $mg.kg^{-1}$	Patient	Thiopental $mg.kg^{-1}$
3	5,7	4	6	2	5	1	5
5	7	7	5	8	6	6	5
10	6,5	12	8	11	7	9	6
17	5,5	15	7	13	5	14	7
19	6,2	16	6	18	8	21	5
20	7	24	6	22	7	27	5
23	8,7	25	6	26	6	32	6
31	6	29	6	28	6	35	6,5
36	8,8	34	8	30	5	37	7
39	6,6	41	7	33	8	38	8
43	6,6	44	6	40	5	42	8
47	6,4	46	6	48	7	45	7
49	6,8	52	6	55	6	50	6
54	5,7	53	8,5	57	8	51	7,5
60	9	58	5	59	5	56	6,5
$\bar{X}$±SEM	6,83±0,2		6,43±0,18		6,4 ± 0,2		6,36 ± 0,19

Tableau XII - Doses totales de fentanyl
Aucune différence significative entre les quatre groupes

GROUPE A		GROUPE B		GROUPE C		GROUPE D	
Patient	fentanyl $\mu g.kg^{-1}$	Patient	fentanyl $\mu g.kg^{-1}$	Patient	fentanyl $\mu g.kg^{-1}$	Patient	fentanyl $\mu g.kg^{-1}$
3	4	4	5	2	3	1	3
5	5	7	8	8	3	6	3
10	6	12	4	11	6	9	3,5
17	4	15	6	13	5	14	5
19	7	16	4	18	3	21	4
20	4	24	5	22	4	27	3
23	3	25	3	26	4	32	3
31	4	29	3	28	5	35	3
36	4	34	4	30	4	37	3
39	3	41	5	33	3	38	5
43	3	44	3	40	4	42	3
47	5	46	4	48	5	45	5
49	4,5	52	4	55	3	50	3
54	5	53	5,5	57	5	51	3
60	3	58	3	59	3	56	6
$\bar{X}$±SEM	4,3 ± 0,2		4,4 ± 0,24		4,06±0,17		3,83 ± 0,19

Tableau XIII - Résultats au temps t_0 des deux mesures de pH : par méthode colorimétrique (pH_1) par mesure à l'électrode (pH_2)

GROUPE A			GROUPE B			GROUPE C			GROUPE D		
Patient	pH_1	pH_2	Patient	pH_1	pH_2	Patient	pH_1	pH_2	Patient	pH_1	pH_2
3	2	0,6	4	3	2,9	2	2	0,6	1	7	7,3
5	3		7	1	1,4	8	1	1,7	6	6,5	
10	1	0,6	12	2	0,3	11	6	7,4	9	6	5,9
17	1	0,2	15	3,5	3,1	13	1	0,2	14	7	7,3
19	1	0,2	16	2	1,2	18	6	9	21	8	5,3
20	1	0,2	24	4	5,2	22	5		27	6	5,5
23	1	0,3	25	1	3,5	26	5	4	32	6	6,6
31	1	0,2	29	1	1	28	5,5	7,2	35	5	3,5
36	1	0,3	34	1	0,4	30	1	0,2	37	6	4,7
39	8	7,6	41	2		33	7	7,3	38	5	8,1
43	1	0,4	44	6	7,8	40	2	0,9	42	7	6,9
47	1	1,6	46	2	5,4	48	5,5	5,9	45	6	8,4
49	1	1	52	3	1,7	55	4	2,9	50	7	8
54	1	0,4	53	7	8,2	57	1	0,8	51	7	8,8
60	2	0,6	58	6	6,5	59	4	3,2	56	7	6,8

Tableau XIV - Résultats au temps t_1 des deux mesures de pH : par méthode colorimétrique (pH_1) par mesure à l'électrode (pH_2)

GROUPE A			GROUPE B			GROUPE C			GROUPE D		
Patient	pH_1	pH_2	Patient	pH_1	pH_2	Patient	pH_1	pH_2	Patient	pH_1	pH_2
3	6	4,4	4	3	2,7	2	3	3	1	8	8,1
5	5	6,7	7	2,5	3,5	8	4	3,3	6	7,5	6,7
10	5	2,8	12	2,5	0,8	11	6	7,4	9	7	8,2
17	2	0,3	15	7	8,2	13	2	0,5	14	9	6,9
19	2	0,2	16	4	2,9	18	7	7,3	21	8	6,3
20	4	1,5	24	7	6,7	22	5	5,3	27	7	7,6
23	1,5	0,2	25	3	0,6	26	7	2	32	8	7
31	1,5	0,2	29	1	0,7	28	6	7,8	35	7	5,5
36	2	0,5	34	1	0,7	30	2	0,2	37	8	7,4
39	8	8,2	41	5		33	8	8,4	38	8	7,4
43	2	0,4	44	7	8,3	40	5	3,5	42	8	7,2
47	2	1,1	46	5	5,4	48	8	7,8	45	8	8,8
49	1	1	52	5	7,8	55	5	4,2	50	7	8,6
54	5	3,4	53	8	8,5	57	2	0,5	51	7	8,6
60	3	2,2	58	6	7	59	5	4,4	56	8	7,7

Tableau XV - Comparaison pH_1 pH_2 et AH_1 et AH_2 aux temps t_0 et t_1

Paramètres exprimés en valeur moyenne ± déviation standard

AH représente l'activité en ions H^+ moyenne en moles/l

	AH_1	AH_2	pH_1	pH_2
t_0	0,142 ± 0,222*	0,032 ± 0,045	0,84 ± 0,065**	1,49 ± 1,34
t_1	0,093 ± 0,186	0,0076 ± 0,022	1,03 ± 0,73**	211 ± 1,65

* Différence significative ($p < 0,01$) entre AH_1 et AH_2
** Différence significative ($p < 0,01$) entre pH_1 et pH_2

Tableau XVI - Résultats au temps t_0 des deux mesures de volume V_1 et V_2 : par aspiration (V_1) et par dilution (V_2)

GROUPE A			GROUPE B			GROUPE C			GROUPE D		
Patient	V_1 (ml)	V_2 (ml)	Patient	V_1 (ml)	V_2 (ml)	Patient	V_1 (ml)	V_2 (ml)	Patient	V_1 (ml)	V_2 (ml)
3	17,5	24,3	4	21	30,3	2	17,6	28,3	1	8,2	7
5	4,4	9,1	7	9,8	9,9	8	9	22,6	6	7,7	10,8
10	45	93	12	44,5	50,3	11	4,8	15,4	9	10,5	16,6
17	85	105,5	15	19	12,2	13	33,5	36,5	14	19	30,8
19	32	40,2	16	10	24,8	18	8	5,7	21	15,5	24,6
20	16	20,3	24	7,5	14,2	22	8	17,3	27	22,5	24,8
23	15	17	25	11,2	17,2	26	14,5	26,6	32	16,5	14,1
31	74	92,5	29	28,5	24	28	18,3	16,3	35	14,5	15,4
36	47,5	47,1	34	12,5	20,2	30	52,5	50,5	37	15,2	19,4
39	14,5	16,3	41	5,6	2,2	33	11	9,7	38	8	13,2
43	41	44,5	44	26,5	23,2	40	19,8	23,3	42	13	16,6
47	44	48,6	46	35	38,4	48	9,5	5,7	45	18	16,2
49	21	36,8	52	36,5	44,7	55	18,5	22,6	50	24	26,9
54	26	36,1	53	9	18,7	57	42,8	53,3	51	17	21,4
60	189	204,4	58	16	19,4	59	12	22,2	56	18	14,9

Tableau XVII- Résultats au temps t_1 des deux mesures de volume V_1 et V_2 : par aspiration (V_1) et par dilution (V_2)

GROUPE A			GROUPE B			GROUPE C			GROUPE D		
Patient	V_1 (ml)	V_2 (ml)	Patient	V_1 (ml)	V_2 (ml)	Patient	V_1 (ml)	V_2 (ml)	Patient	V_1 (ml)	V_2 (ml)
3	30	35,9	4	9,7	12	2	25,2	24,8	1	32,2	43,8
5	34	29,6	7	7	37,8	8	98	137,6	6	8	5,2
10	20	21,1	12	24,5	21,9	11	46	31,7	9	4	9
17	27	67,7	15	13,5	15,9	13	14,5	13,7	14	13	41,4
19	17	47,5	16	7,5	5,5	18	10,5	14,7	21	8,5	13,8
20	17	16,5	24	10	16,4	22	9	13,1	27	25,3	32,2
23	12,5	13,5	25	24	25,2	26	9	16,3	32	14,2	11,5
31	18	14,5	29	27	23	28	14	14,9	35	10	9,3
36	19	16	34	13	20,1	30	18	18,1	37	6,5	3,3
39	12,5	15,5	41	6,5	2,5	33	17,8	14,9	38	15,5	12
43	13	16,3	44	25,5	24,6	40	11	11,1	42	8,8	7,8
47	13,5	14,2	46	14,5	16,6	48	23	24,4	45	19,7	21,3
49	20,7	28,6	52	27,5	26,2	55	12,5	16,5	50	31,5	15,8
54	40	40,7	53	12,5	15,6	57	11	16,2	51	12	32,6
60	12,5	15,4	58	9,5	11,9	59	12,5	11,6	56	11	11,6

Tableau XVIII - Comparaison au temps t_0 des valeurs moyennes de pH_2

	AH_2 (mole/l)	pH_2
Groupe A (eau)	0,371 ± 0,061 *	0,43 ± 1,21 *
Groupe B (Oméprazole le soir)	0,080 ± 0,042	1,09 ± 1,37
Groupe C (Oméprazole le matin)	0,121 ± 0,057	0,91 ± 1,24
Groupe D (Cimétidine-Citrate de Na)	0,0000247 ± 0,0000225	4,60 ± 4,64

Paramètres exprimés en valeur moyenne ± SEM

* Différent de B, C, D. ($p < 0,0001$)

Il n'y a pas de différence entre B, C et D

Tableau XIX - Comparaison au temps t_1 des valeurs moyennes de pH_2

	AH_2 (mole/l)	pH_2
Groupe A (eau)	0,22 ± 0,068 *	0,65 ± 1,16 *
Groupe B (Oméprazole le soir)	0,058 ± 0,025	1,23 ± 1,60
Groupe C (Oméprazole le matin)	0,091 ± 0,051	1,04 ± 1,29
Groupe D (Cimétidine-Citrate de Na)	0,0000003 ± 0,0000002 **	6,52 ± 6,69 **

Paramètres exprimés en valeur moyenne ± SEM

* Différent de B, C et D ($p < 0,01$)

** Différent de B et C ($p < 0,01$)

Tableau XX - Comparaison au temps t_0 des valeurs moyennes de V_2

	V_2 (ml)
Groupe A (eau)	55,71 ± 13,09 *
Groupe B (Oméprazole le soir)	23,31 ± 3,36
Groupe C (Oméprazole le matin)	22,94 ± 3,50
Groupe D (Cimétidine-Citrate de Na)	18,18 ± 1,66

Paramètres exprimés en valeur moyenne ± SEM

* Différent de B, C et D ($p < 0,001$)

Il n'y a pas de différence entre B, C et D

Tableau XXI - Comparaison au temps t_1 des valeurs moyennes de V_2

On observe pas de différence significative entre les quatre groupes

	V_2 (ml)
Groupe A (eau)	26,2 ± 4,07
Groupe B (Oméprazole le soir)	18,34 ± 2,26
Groupe C (Oméprazole le matin)	26,32 ± 8,68
Groupe D (Cimétidine-Citrate de Na)	18,04 ± 3,39

Paramètres exprimés en valeur moyenne ± SEM

Tableau XXII - Nombre de patients "à risque" de pneumopathies par inhalation (pH_2 inférieur ou égal à 2,5 et V_2 supérieur ou égal à 25 ml) à l'induction (t_0)

	$pH_2 \leqslant 2,5$ (%)	$V_2 \geqslant 25$ (ml) (%)	$pH_2 \leqslant 2,5$ et $V_2 \geqslant 25$ (ml) (%)
Groupe A	13 (92)*	10 (66,6)***	10 (71,4)+
Groupe B	6 (42)	4 (26,6)	2 (14,2)
Groupe C	6 (42)	5 (33,3)	4 (28,5)
Groupe D	0 (0)**	2 (13,3)	0 (0)++

* Différent de B ($p < 0,01$), de C ($p < 0,01$), de D ($p < 0,001$)

** Différent de B et C ($p < 0,01$)

*** Différent de B ($p < 0,05$) et D ($p < 0,01$)

+ Différent de B ($p < 0,01$), de C ($p < 0,05$) et de D ($p < 0,001$)

++ Différent de C ($p < 0,05$)

Tableau XXIII - Nombre de patients "à risque" de pneumopathies par inhalation (pH_2 inférieur ou égal à 2,5 et V_2 inférieur ou égal à 25 ml) à la fin de l'intervention chirurgicale (t_1)

	$pH_2 \leqslant 2,5$ (%)	$V_2 \geqslant 25$ (ml) (%)	$pH_2 \leqslant 2,5$ et $V_2 \geqslant 25$ (ml) (%)
Groupe A	10 (66,6)*	6 (40)	3 (33,3)
Groupe B	4 (28,5)	3 (33,3)	1 (7,1)
Groupe C	4 (26,6)	2 (13,3)	0 (0)
Groupe D	0 (0)	4 (26,6)	0 (0)

* Différent de B ($p < 0,05$), de C ($p < 0,05$) et de D ($p < 0,001$)

Il n'y a pas de différence significative pour le V_2 ou le nombre de patients à risque entre les quatre groupes.

5ème PARTIE : DISCUSSION

1 – GENERALITES

Les quatre groupes A, B, C, D déterminés par tirage au sort ont des caractères morphométriques identiques sauf pour l'âge qui diffère significativement entre le groupe B et le groupe D. La différence est en fait peu importante et a peu de chance d'influencer les résultats. Le risque d'inhalation du contenu gastrique est statistiquement plus important avant 18 ans, et plus faible après 65 ans (116). Entre 18 et 65 ans, l'âge a peu d'influence sur le pH et le volume gastrique et donc sur le nombre de patients à risque.

La consommation de tabac est répartie de façon homogène entre les quatre groupes. Cette variable qualitative a été transformée en variable quantitative en lui affectant un coefficient 0 ou 1. En appariant les patients ayant ou non ce facteur, il n'a pas été trouvé de différence significative de pH et de volume gastrique entre les quatre groupes aux deux temps. Il aurait été intéressant de noter la consommation journalière de tabac. Différentes études montrent que le tabac stimule la sécrétion acide gastrique grâce à la nicotine (103).

Le poids est également une variable importante à considérer, l'obésité étant une condition prédisposant au syndrome de Mendelson. Soixante quinze p.cent des obèses ont un pH gastrique inférieur ou égal à 2,5 et un volume supérieur à 25 ml lors de l'induction anesthésique avant chirurgie générale réglée (177). La répartition du poids est homogène entre les quatre groupes car les obèses ont été exclus de l'étude.

La durée des interventions est un facteur important, étant donné les caractéristiques pharmacocinétiques de l'oméprazole et de la cimétidine - citrate de sodium. En appariant les patients en fonction du facteur durée de

l'intervention, l'analyse de variance met en évidence un coefficient de corrélation proche de 0 signifiant l'indépendance du volume ou du pH gastrique et de la durée de l'intervention contrairement aux résultats de NEWSON (129). Le délai 2 est plus important à considérer que le délai 1 car lui seul prend en compte à la fois le délai entre l'administration du produit et l'anesthésie, le délai entre l'induction et l'incision chirurgicale et la durée de l'intervention. Des délais importants peuvent expliquer chez certains patients des résultats défavorables en théorie ou confirmer la longue durée d'action de l'oméprazole avec des pH supérieurs ou égaux à 2,5; 16 à 19 heures après son administration (patient n° 7, n°16, n°24, n°46) (126).

Dans la littérature, il est retrouvé un effet dépresseur sur le tonus du sphincter inférieur de l'oesophage tant pour le thiopental que pour le fentanyl et les halogénés (33). L'effet sur la pression du sphincter inférieur de l'oesophage est plus discuté pour le protoxyde d'azote. Il n'existe que peu d'études sur l'effet des agents anesthésiques sur le pH et le volume gastrique. L'halothane, l'enflurane et les autres anesthésiques volatils ont un effet dépresseur sur la sécrétion acide gastrique dans deux études (5,23). Par contre, une prémédication comportant du thiopental ou des anticholinergiques, une à deux heures avant l'anesthésie n'affecte pas le pH (23). La vidange gastrique est retardée de façon importante par les morphiniques (121). Dans notre étude, les doses totales moyennes de thiopental et de fentanyl sont comparables dans les quatre groupes.

2 – METHODES DE MESURE DU pH ET DU VOLUME GASTRIQUE

2.1 – PH GASTRIQUE

La plupart des auteurs utilisent une méthode de mesure du pH gastrique par électrode. L'utilisation d'une méthode colorimétrique s'avère peu fiable en particulier en ce qui concerne la mesure des pH < 2,5. NEWSON (129) trouve une

bonne corrélation entre les deux méthodes (r=0,978), mais il ne précise ni le biais ni la variabilité des deux méthodes. Dans notre travail, le coefficient de corrélation entre les deux méthodes de mesure de pH est très médiocre (p=0,56). A l'induction la moyenne des pH par méthode colorimétrique est de 0,84 ± 0,65 et différe de celle trouvée par la deuxième méthode : 1,49 ± 1,34 ($p < 0,01$) (tableau XV). A la fin de l'intervention la moyenne des pH par méthode colorimétrique est de 1,03 ± 0,73 et différe statistiquement de la méthode par électrode : 2,11 ± 1,65 ($p < 0,01$). La méthode par électrode est donc celle utilisée pour l'analyse statistique des pH entre les quatre groupes.

La comparaison des valeurs de pH obtenues avec les études de la littérature est difficile. Beaucoup d'auteurs ne convertissent pas les pH en activité d'ions H^+ ce qui entraîne un biais important. L'échelle des pH est logarithmique. Il n'est donc pas correcte de prendre la moyenne arithmétique des valeurs de pH. Celles-ci doivent être converties en concentration correspondante d'ions hydrogènes. La moyenne arithmétique peut en être calculée, et être reconvertie en pH. Cette façon de faire est critiquée par certains auteurs. PACE (139) pense que la distribution des pH suit théoriquement une loi normale contrairement à la concentration d'ions hydrogènes. Il suggère que seulement dans certains circonstances (mesure de la production d'acide gastrique) les pH doivent être convertis en concentration d'ions H^+.

2.2 – VOLUME GASTRIQUE

Le volume du contenu gastrique est souvent mesuré par aspiration. La fiabilité de cette méthode est considérée comme aléatoire à cause de la persistance d'un volume résiduel variable (2,135,170). Plusieurs autres techniques ont été décrites. La méthode de dilution de GEORGE (9,62), la scintigraphie, l'échographie, l'étude de l'absorption du

paracétamol (131) et plus récemment, la mesure de l'impédance gastrique (138).

HARDY et coll. (75) comparent les mesures du volume gastrique par aspiration et par dilution d'un colorant (le polyéthylène glycol), à la mesure du volume absolu présent dans l'estomac. Ce dernier volume est déterminé par inspection directe au début d'une laparotomie. Les résultats montrent que le volume mesuré par aspiration directe avec une sonde à double courant est une bonne évaluation du contenu liquide de l'estomac, le sous-estimant d'environ 4 ml. La méthode de dilution utilisant le polyéthylène glycol fournit également des résultats satisfaisants mais la technique est plus compliquée. Cette méthode sous-estime en moyenne le volume de 12 ml. Une autre étude va dans le même sens (112). Plusieurs colorants peuvent être utilisés : polyéthylène glycol - rouge phénol - bromosulfophtaléine. La plus ancienne de ces substances, le rouge phénol, introduit par GORHAM en 1923 a été utilisé à la fois chez l'animal et chez l'homme (12). Tous ces marqueurs sont convenables puisqu'ils ne sont ni absorbés, ni séquestrés par le mucus ni dégradés par le contenu gastrique (12).

La méthode de GEORGE (62) mesure le volume de liquide dans l'estomac par mesure de la concentration d'un colorant dont une quantité connue est additionnée au volume à mesurer. Cette méthode permet de déterminer le volume gastrique à des temps différents. Une petite erreur dans la mesure de la concentration du colorant surtout si on répète fréquemment les mesures peut entraîner une erreur importante dans le volume calculé (83). Dans notre travail ce risque d'erreur est minimisé puisque seulement deux prélèvements ont été effectués. La méthode de GEORGE ne permet pas de différencier la part qui revient à la sécrétion gastrique ou à la vidange gastrique dans le changement de volume dans le temps (9,82).

Dans notre travail, il est trouvé une bonne corrélation $r = 0,93$ entre la méthode par dilution et par aspiration. La

méthode de dosage du rouge phénol utilisée est différente de celle décrite dans la littérature. La concentration est habituellement déterminée par spectrophotométrie. L'inconvénient de cette technique est l'interférence avec les sels biliaires qui doivent être détectés. La chromatographie liquide à haute performance a été utilisée pour le dosage.

3 – DISCUSSION DES RESULTATS PORTANT SUR LES VOLUMES ET LES pH GASTRIQUES.

Cette étude montre que lors de l'induction d'une anesthésie générale pour chirurgie programée, le pH du liquide gastrique est inférieur à 2,5 dans 92 p.cent des cas dans le groupe témoin, pourcentage supérieur aux données de la littérature (55,154,165). De même, le pourcentage de patients à risque est élevé (71 p.cent) contre des valeurs de 17 à 64 p.cent (118).

L'oméprazole diminue significativement l'acidité et le volume gastrique par rapport au groupe témoin. Son efficacité est certaine. Les valeurs moyennes de pH sont cependant nettement inférieures à 2,5. Il existe peu d'études dans la littérature sur l'utilisation de l'oméprazole en anesthésie (36,50,126,189). Dans les quatre études rapportées, les valeurs moyennes de pH sont nettement plus élevées. Il n'est pas toujours précisé si les pH ont été convertis en concentration d'ions H^+.

Dans notre travail, il existe une grande variabilité à l'intérieur de chaque groupe qui pourrait peut-être diminée par l'augmentation du nombre de patients inclus dans chaque groupe. Le groupe cimétidine - citrate de sodium s'avère pour le pH moyen, supérieur aux deux groupes oméprazole. Les volumes moyens à l'induction sont diminués de façon significative dans les trois groupes traités. L'oméprazole à la posologie de 40 mg, per os, donné soit la veille au soir, soit deux heures avant l'induction entraine un pourcentage de patients à risque respectivement de 14,2 p.cent et de 28,5 p.cent contre 71,4 p.cent dans le groupe témoin. Il n'est

retrouvé aucun patient à risque dans le groupe cimétidine - citrate de Sodium. Cette dernière prémédication est donc supérieure à l'oméprazole administré la veille au soir ou le matin.

MOORE et coll. en 1989, (126) donnent 80 mg d'oméprazole per os la veille au soir et trouvent 5 p.cent de patientes à risque lors de l'induction, 80 p.cent des patientes ayant un volume moyen inférieur à 25 ml et 85 p.cent un pH supérieur ou égal à 2,5. Cette étude a été réalisée en obstétrique sans groupe témoin en raison des problèmes éthiques.

CRUICKSHANK et coll. (36) démontrent l'efficacité de l'oméprazole par voie veineuse à la posologie de 40 mg, une à trois heures avant l'induction. Lorsque l'injection est faite une heure avant l'induction, 16 p.cent des patients ont un pH inférieur ou égal à 2,5 contre 51 p.cent lorsque l'oméprazole est injecté trois heures. Le pourcentage de patients à risque est respectivement de 4 p.cent contre 6 p.cent.

EWART et coll. (50) comparent l'effet de l'oméprazole et de la ranitidine en chirurgie obstétricale programmée. Ils administrent des doses répétées d'oméprazole et de ranitidine la veille au soir et le matin, à une posologie respective de 40 mg et 150 mg. Dans les deux groupes, toutes les patientes ont un volume moyen inférieur à 25 ml. Aucune des patientes du groupe oméprazole a un pH inférieur à 2,5 alors qu'on en trouve 6 p.cent dans le groupe ranitidine.

WINGTIN et coll. (189) en chirurgie programmée, comparent les effets d'une dose orale de 40 mg d'oméprazole donnée la veille au soir avec un placebo. L'acidité gastrique est diminuée de façon significative dans le groupe oméprazole (4,5 p.cent de pH inférieur à 4,5) par rapport au groupe placebo (50 p.cent de pH inférieur à 2,5). Dans notre travail le nombre de patients ayant un pH inférieur à 2,5 après 40 mg d'oméprazole la veille au soir est de 42 p.cent contre 92 p.cent pour le groupe témoin.

L'étude de WINGTIN (189) ne montre pas de différence de volume entre le groupe placebo et le groupe oméprazole mais les volumes moyens sont faibles (15,2 ± 2,7 ml pour le groupe placebo et 9,2 ± 1,8 pour le groupe oméprazole).

De ces études, il ressort que l'injection d'une seule dose d'oméprazole par voie veineuse n'entraine pas constamment une réduction de l'acidité gastrique au dessus d'un pH de 2,5. L'oméprazole par voie veineuse produit une inhibition de 61 p.cent de l'acidité gastrique stimulée, 90 minutes après son administration. Cet effet persiste pendant 24 heures (97). L'inhibition n'est pas assez importante pour qu'une dose unique par voie veineuse élève constamment le pH au dessus de 2,5.

Dans la littérature, il est montré qu'une administration orale unique de 20 à 80 mg d'oméprazole entraine une réduction de la sécrétion acide gastrique de 30 à 100 p.cent pendant 24 à 48 heures (83). Une dose unique de 40 mg réduit l'acidité gastrique stimulée par la pentagastrine de 65 p.cent. L'inhibition de la sécrétion gastrique est totale (90 p.cent) avec une dose unique de 80 mg.

Ces études confirment l'efficacité inconstante à la posologie de 40 mg par voie orale. Il serait intéressant d'augmenter la posologie à 80 mg pour assurer une inhibition plus importante de la sécrétion acide gastrique. Cette dose pourrait être répartie en deux prises comme l'a montré EWART (50) qui ne retrouve aucun patient à risque à l'induction.

L'association cimétidine - citrate de sodium donne les meilleurs résultats sur le pH et sur le volume. D'autres études confirment ces résultats (61,136).

La fin de l'intervention est plus rarement étudiée. Nos résultats montrent que de nombreux patients ont un volume supérieur à 25 ml, quel que soit le traitement. Lorsque l'oméprazole est donné le matin, seuls deux patients sur 15

ont un volume supérieur à 25 ml. Ces deux patients ont également un pH supérieur ou égal à 2,5. Il n'existe donc aucun patient dans le groupe oméprazole à la fin de l'intervention. Le résultat est comparable dans le groupe cimétidine - citrate de sodium.

CONCLUSION

Cette étude confirme l'action antisécrétoire de l'oméprazole. Après une dose unique de 40 mg donnée la veille ou le matin de l'intervention, on observe une diminution significative de l'acidité et du volume gastrique à l'induction. Le nombre de patients à risque de pneumopathies par inhalation diffère statistiquement du groupe témoin. A la fin de l'intervention les résultats sont satisfaisants dans le groupe où l'oméprazole est donné le matin. Les résultats sont moins bons que ceux de la cimétidine associée au citrate de sodium, puisqu'il n'existe aucun patient à risque dans ce groupe à l'induction et à la fin de l'intervention.

L'efficacité de la forme orale de l'oméprazole est inconstante et peut-être en partie expliquée par une mauvaise biodisponibilité et par le mode d'administration choisi. Il serait préférable d'utiliser une posologie plus importante ou de répéter l'administration de 40 mg la veille au soir et le matin comme dans le travail de EWART et coll. (50). Ce protocole devrait être aussi efficace que la prise de cimétidine - citrate de sodium. La comparaison de ces deux méthodes devrait faire l'objet d'un prochain travail.

ANNEXE 1

Les dosages de rouge phénol ont été effectués par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) selon un procédé dit de partage classique, utilisant une phase stationnaire greffée moyennement polaire de type nitrile. La détection a été réalisée par spectrophotométrie à 423 nanomètres. Il n'a pas été utilisé d'étalonnage interne. Le matériel utilisé comprenait :

- une pompe de chromatographie (Waters modèle 510)
- une vanne rhéodyne 7125 munie d'une boucle de 50 μl.
- une colonne de chromatographie (micro Bondapak CN Waters).
- un spectrophotomètre UV visible SPD 6 AV SHIMADZU).
- une enregistreur (kontron, Modèle 610000).

La phase mobile est constituée d'un mélange tampon phosphate 0,02M pH 3,0/acétonitrile (80/20, V/V). L'échantillon biologique est préparé de la façon suivante : 100 μl de liquide gastrique est additionné de 1 ml d'eau désionisée et purifiée par passage sur cartouche millipore puis additionné de 100 μl de H_3PO_4M. Le mélange est alors centrifugé et 50 μl de surnageant sont injectés dans le système chromatographique.

Les concentrations en rouge phénol du liquide gastrique sont évaluées par mesure de la hauteur du pic chromatographique repéré par son temps de rétention, en comparaison avec le pic correspondant d'une solution mère de rouge phénol (Sigma p 4758) diluée au préalable à 0,1 $mg.l^{-1}$. La linéarité de la technique utilisée a été vérifiée de 0,025 à 0,25 $mg.l^{-1}$. Pour des concentrations plus importantes, une dilution a été effectuée. La limite de sensibilité est de 0,004 $mg.l^{-1}$. Des mesures de reproductibilité de jour à jour ont montré un coefficient de variation de 8 p.cent pour une concentration de 0,1 mg. Il a été vérifié que la méthode n'interfère pas avec les produits donnés en prémédication (cimétidine, oméprazole). Aucun autre paramètre de fiabilité n'a été évalué.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADAMS H.A., OSTROSKY J.D., KIRKWOOD C.F.
Thérapeutic evaluation of omeprazole.
Clin. Pharm. 1988, 7 : 725-45

2 - ADELHOJ B., PETRING O.U., HAGELSTEN J.O.
Inaccuracy of peranesthetic gastric intubation for emptying liquid stomach contents.
Acta Anaesthesiol. Scand. 1986, 30 : 41-43

3 - AITKENHEAD A.B.
Anaesthesia and the gastro intestinal system.
Europ. J. Anesthesiol. 1988, 5 : 73-112

4 - ANDREWS A.D., BROCK UTNE J.G., DOWNING J.W.
Protection against pulmonary acid aspiration with ranitidine.
Anaesthesia 1982, 37 : 22-25

5 - ARANDIA H.Y., GROGONO A.W.
Comparison of the incidence of combined "Risk Factors" for gastric acid aspiration : Influence of two anesthetic techniques.
Anesth. Analg. 1980, 59 : 862-864

6 - AUBOYER C., BOULETREAU P., BRINQUIN L., LEPAPE A., MOTIN J.
Le Syndrome de Mendelson.
Cah. Anesthésiol. 1978, 26 : 337-353

7 - AWE W.L.
The pathophysiology of aspiration pneumonitis.
Surgery 1966, 60 : 232-239

8 - BARAKA A., SAAB M., SALEM M.R., WINNIE A.P.
Control of gastric acidity by glycopyrrolate premedication in the parturient.
Anaesth. Analg. 1977, 56 : 642-645

9 - BECKERS E.J., REHRER N.J., BROUNS F., HOOR F.T., SARIS W.H.M.
Determination of total gastric volume, gastric secretion and residual meal using the double sampling technique of George.
Gut 1988, 29 : 1725-1729

10 - BENHAMOU D.,
Prevention du syndrome de Mendelson en obstétrique.
Conférence d'actualisation - Congrès National de la S.F.A.R. 1989 : 167-175

11 - BLITT C.D., GUTMAN H.L., COHEN D.D., WEISMAN H., DILLOW J.B.
"Silent" Regurgitation and aspiration during general anesthesia.
Anaesth. Analg. Cur. Res. 1970, 49 : 707-712

12 - BLOOM D.S., JACOBSON E.D., GROSSMAN M.J.
Validation of dilution indicators in the stomach.
Gastroenterology 1967, 52 : 205-210

13 - BLOW R., SCATLIFF J., CRAIG D.B., PALAHNIUK R.J.
Gastric volume and pH in post partum patients.
Anesthesiology 1976, 45 : 456-457

14 - BOND V.K., STOELTING R.K., GUPTA C.D.
Pulmonary aspiration syndrome after inhalation of gastric fluid containing acids.
Anesthesiology 1979, 51 : 452-453

15 - BOSCHI S., DIMARCO M.G., PIGNA A., ROSSI R.
The effect of ranitidine on gastric pH and volume in patients undergoing caesarean section : possible relation ship to MENDELSON'S SYNDROME.
Curr. Ther. Res. 1984, 35 : 654-662

16 - BROCK UTNE J.G., ROUT C., MOODLEY J., MAYAT N.
Influence of preoperative gastric aspiration on the volume and pH of gastric contents in obstetric patients undergoing caesarean section.
Br. J. Anaesth. 1989, 62 : 397-401

17 - BROCK UTNE J.G., MOSHAL M.G., DOWNING J.W., SPITAELS J.M STIEBEL R.
Fasting volume and acidity of stomach contents associated with gastro intestinal symptoms.
Anesthesia 1977, 32 : 749-752

18 - BURGESS G.E., COOPER J.R., MARINO R.J., PEULER M.J., WARRINER R.A.
Laryngeal competence after tracheal extubation.
Anesthesiology 1979, 51 : 73-77

19 - CAMERON J.L., CALDINI D., TOUNG J.K., ZUIDEMA G.D.
Aspiration pneumonia : Physiologic data following experimental aspiration.
Surgery 1972, 72 : 238-245

20 - CARLSSON C., ISLANDER G.
Silent gastropharyngeal regurgitation during anesthesia.
Anesth. Analg. 1981, 60 : 655-657

21 - CHAPMAN R.L.
Effects of continuous positive pressure ventilation and steroïds on aspiration of hydrochloric acid.
Anesth. Analg. 1974, 53 : 556-561

22 - CHING M.S., MORGAN D.J., MIHALY G.W., HARDY K.J., SMALLWOOD R.A.
Placental transfer of omeprazole in maternal and fetal sheep.
Dev. Pharmacol. Ther. 1986, 9 : 323-331

23 - CHRISTENSEN V., SKOVSTED P.
Effects of general anaesthetics on the pH of gastric contents in man during surgery : A survey of halothane, fluroxene and cyclopropane in anaesthesia.
Acta. Anaesthesiol. Scand. 1975, 19 : 49-54

24 - COHEN S.E., JASSON J., TALAFRE M.L., CHAUVELOT-MOACHON L BARRIER G.
Does metoclopramide decrase the volume of gastric contents in patients undergoing caesarean section ?
Anesthesiology 1984, 61 : 604-607

25 - COLMAN R.D., FRANK M., LOUGHNAN B.A., COHEN D.G., CATTERMOLE R.
Use of I.M. Ranitidine for the prophylaxis of aspiration pneumonitis in obstetrics.
Br. J. Anaesth. 1988, 61 : 720-729

26 - COOMBS D.W., HOOPER D., PAGEAU M.
Emergency cimetidine prophylaxis against acid aspiration
An. Emerg. Med. 1982, 5 : 252-254

27 - COOMBS D.W., HOOPER D.W.
Cimetidine as a prophylactic against acid aspiration at tracheal extubation.
Can. Anaesth. Soc. J. 1981, 28 : 33-38

28 - COOMBS D.W., HOOPER D., COLTON T.
Acid Aspiration Prophylaxis by use of preoperative oral administration of cimetidine.
Anaesthesiology 1979, 51 : 352-356

29 - COOMBS D.W., HOOPER D., COLTON T.
Préanesthetic cimetidine alteration of gastric fluid volume and pH.
Anesth. Analg. 1979, 58 : 183-188

30 - CORIAT P., HARARI A.
Pneumopathies après inhalation de liquide gastrique.
Encycl. Med. Chir. 1981, 36421 A^{10} : 1-8

31 - COTE C.J.
NPO after midnight for children - A reappraisal.
Anesthesiology 1990n 72 : 589-592

32 - COTE C.J., GOUDSOUZIAN N.G., LIU L.M.P., DEDRICK D.F. SZYFELBEIN S.K.
Assessment of risk factors related to the acid aspiration syndrome in pediatric patients - gastric pH and residual volume.
Anesthesiology 1982, 56 : 70-72

33 - COTTON B.R., SMITH G.
The lower oesophageal sphincter and anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 1984, 56 : 37-46

34 - COULBOIS B., ORTEGA D., TERESTCHENKO M.C., DAWEL O., PACOURET J.M., CONSEILLER C.
La cimétidine donnée en prémédication.
Etude de sa tolérance peropératoire en vue du contrôle de l'acidité gastrique.
Anesth. Anal. Réan. 1980, 37 : 689-693

35 - CRAWFORD J.S.
The anaesthetist's contribution to maternal mortality.
Br. J. Anaesth. 1970, 42 : 70-73

36 - CRUICKSHANK R.H., MORRISON D.A., BAMBER P.A., NIMMO W.S.
Effect of IV omeprazole on the pH and volume of gastric contents before surgery.
Br. J. Anaesth. 1989, 63 : 536-540

37 - CULVER G.A., MAKEL H.P., BEECHER H.K.
Frequency of pulmonary aspiration of gastric contents during anaesthesia.
Am. J. Surg. 1951, 133 : 289-292

38 - DELALANDE J.P., PERRAMANT M., PERRAMANT-CREACH Y., GERARD L., EGRETEAU J.P.
Intérêt de la cimétidine dans la prévention du syndrome de Mendelson en chirurgie abdominale.
Ann. Anesth. Franç. 1981, 1 : 48-52

39 - DELCHIER J.C., SOULE J.C., BADER J.P.
La cimétidine : Pharmacologie et toxicité.
Nouv. Presse Méd. 1987, 7 : 1735-1739

40 - DENT J., DOWNTON J., HEDDLE R., BUCKLE P.J., TOOULI J. MACKINNON A.M., WYMAN J.B.
Effects of omeprazole on peptic oesophagitis and oesophageal motility and pH.
Scand. J. Gastroenterol. 1986, 21 : 181-182

41 - DETMER M.D., PANDIT S.K., COHEN P.J.
Prophylatic single-dose oral antacid therapy in the preoperative period. Comparison of cimetidine and Maalox*
Anesthesiology 1979, 51 : 270-273

42 - DETRIE Ph., BUSSIERE G.
Le syndrome de Mendelson : inhalation bronchique de liquide gastrique.
Conc. Méd.. 1974, 43 : 6226-6233

43 - DEWAN D.M., WRITER W.D.R., WHEELER A.S., JAMES F.M., FLOYD H.M., BOGARD T.D., RHYNE L.
Sodium citrate premedication in elective caesarean section patients.
Can. Anaesth. Soc. J. 1982, 29 : 355-358

44 - DOBB G., JORDAN M.J., WILLIAMS J.G.
Cimetidine in the prevention of the pulmonary acid aspiration (MENDELSON'S) syndrome.
Br. J. Anaesth. 1979, 51 : 967-970

45 - DUBIN S.A., SILVERSTEIN P.I., WAKEFIELD M.L., JENSE H.G
Comparison of the effects of oral famotidine and ranitidine on gastric volume and pH.
Anesth. Analg. 1989, 69 : 680-683

46 - DUCROTTE P.
Oméprazole et oesophagite.
Gastroentérologie 1989, 18 : 10-14

47 - DUCROTTE P.
Tolérance à court terme de l'oméprazole.
Gastroentérologie 1989, 18 : 20-21

48 - DUFFY B.L., WOODHOUSE P.C., SCHRAMM M.D., SCANLAN C.M.
Ranitidine prophylaxis before anaesthesia in early pregnancy.
Anaesth. Intensive Care 1984, 13 : 29-32

49 - DURRANT J.M., STRUNIN L.
Comparative trial of the effect of ranitidine and cimetidine on gastric secretion in fasting patients at induction of anaesthesia.
Can. Anaesth. Soc. J. 1982, 29 : 446-451

50 - EWART M.C., YAU G., GIN T., KOTUR C.F., OH T.E.
A comparison of the effects of omeprazole and ranitidine on gastric secretion in women undergoing elective caesarean section.
Anaesthesia 1990, 45 : 527-530

51 - EXARHOS N.D., LOGAN W.D., ABBOTT O.A., HATCHER C.R.
The importance of pH and volume in tracheobronchial aspiration.
Dis. Chest 1965, 47 : 167-169

52 - FARROW-GILLESPIE A., CHRISTENSEN S., LERMAN J.
Effect of the fasting interval on gastric pH and volume in children.
Anaesth. Analg. 1988, 67 : 59

53 - FELLENIUS E., BERGLINDH T., SACHS G., OLBE L., ELANDER B., SJÖS TRAND S.E., WALLMARK B.
Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H^+ + K^+) ATPase
Nature 1981, 290 : 159-161

54 - FORSTER A., NIETHAMER T., SUTER P., PITTELOUD J.J., INTANTE F., DUCEL G., MOREL D.
Influence de la cimétidine sur la croissance bactérienne dans le liquide gastrique.
Nouv. Presse Méd. 1982, 11 : 2281-2283

55 - FOULKES E., JENKINS L.C.
A comparative evaluation of cimetidine and sodium citrate to decrease gastric acidity : effectiveness at the time of induction of anaesthesia.
Can. Anaesth. Soc. J. 1981, 28 : 29-32

56 - FRANCIS R.N., KWIK R.S.H.
Oral ranitidine for prophylaxis against Mendelson's syndrome.
Anesth. Analg. 1982, 61: 130-132

57 - FRANK M., EVANS M., FLYNN P., AUN C.
Comparison of the prophylactic use of magnesium trisilicate mixture B.P.C., sodium citrate mixture or cimetidine in obstetrics.
Br. J. Anaesth. 1984, 56 : 355-362

58 - FRESTON J.W.
Cimetidine - adverse reactions and patterns of use.
Ann. Intern. Med. 1982, 97 : 728-734

59 - FUNCH J.
Oesophageal peristaltes before during and after food in healthy people.
Scan. J. Gastroenterol. 1981, 16 : 209-212

60 - GALMICHE J.P., DUBOIS P.
Effects of intravenous omeprazole on 24 - hour gastric pH in fasting healthy subjects.
Gastroenterology 1988, 94 : 141

61 - GANANSIA M.F., BOUYER L., GUILLET J.C., GERARD C., SOURON R.
Aspiration pneumonia prophylaxis use of oral effervescent cimetidine in obstetric anesthesia.
Anesth. Analg. 1988, 67 : 69

62 - GEORGE J.D.
New clinical method for measuring the rate of gastric emptying : the dowble sampling test meal.
Gut 1968, 9 : 237-242

63 - GIBBS C.P., MODELL J.H.
Aspiration Pneumonitis.
Anesthesia. RD MILLER. ed Churchill Livingstone New-York 1986 : 2023-2050

64 - GIBBS C.P., HEMPLING E., WYNNE J.W., IAN HOOD C.
Antacid pulmonary aspiration.
Anesthesiology 1979, 51 :

65 - GIBBS C.P., SCHWARTZ D.J., WYNNE J.W., IAN HOOD C., KUCK E.J.
Antacid pulmonary aspiration in the dog.
Anesthesiology 1979, 51: 380-385

66 - GORESKY G.V., MALTBY J.R.
Fasting guidelines for elective surgical patients.
Can. J. Anaesth. 1990, 37 : 493-495

67 - GOUDSOUZIAN N.G., YOUNG E.T.
The efficacy of ranitidine in children.
Acta Anaesthesiol. Scand. 1987, 31 : 387-390

68 - GOUDSOUZIAN N.G., COTE C.J., LIU L.M.P., DEDRICK D.F.
The dose response effects of oral cimetidine on gastric pH and volume in children.
Anesthesiology 1981, 55 : 533-536

69 - GRAFF T.D., PHILLIPS O.C., BENSON D.W., KELLEY E.
Baltimore anesthesia study committee : factors in pediatric anesthesia mortality.
Anesth. Analg. 1964, 43 : 407-414

70 - GREENFIELD L.J., SINGLETON R.P., MC CAFFREE D.R., COALSON J.J.
Pulmonary effects of experimental graded aspiration of hydrochloric acid.
Ann. Surg. 1969, 170 : 74-86

71 - GUAY J., SANTERRE L., GAUDREAULT P., GOULET B., DUPUIS C.
Effects of oral cimetidine and ranitidine on gastric pH and residual volume in children.
Anesthesiology 1989, 71 : 547-549

72 - HALL C.C.
Aspiration pneumonitis : an obstetric hazard.
J.A.M.A. 1940, 144 : 728-733

73 - HAMELBERG W., BOSOMWORTH P.P.
Aspiration pneumonitis experimental studies and clinical observations.
Anesth. Analg. 1964, 43 : 669-677

74 - HARDY J.F., LEPAGE Y., BONNEVILLE-CHOUINARD N.
Occurence of gastroesophageal reflux on induction of anesthesia does not conelate with the volume of gastric contents.
Can. J. Anaesth. 1990, 37 : 502-508

75 - HARDY J.F., PLOURDE G., LEBRUN M., COTE C., DUBES S., LEPAGE Y.
Determining gastric contents during general anaesthesia: evaluation of two methods.
Can. J. Anaesth. 1987, 34 : 474-477

76 - HARRIS P.W., MORISON D.H., DUNN G.L., FARGAS-BABJAK A.M. MOUDGIL G.C., SMEDSTAD K.G., WOO J.
Intramuscular cimetidine and ranitidine as prophylaxis against gastric aspiration syndrome.
Can. Anaesth. Soc. J. 1984, 31 : 599-603

77 - HENDERSON J.M., SPENCE D.G., CLARKE W.N., BONN G.G., NOEL L.P.
Sodium citrate in paediatric outpatients.
Can. J. Anaesth. 1987, 34 : 560-562

78 - HESTER J.B., HEAD M.L.
Pulmonary acid aspiration syndrome : should prophylaxis be routine ?
Br. J. Anaesth. 1977, 49 : 595-599

79 - HODGKINSON R., GLASSENBERG R., JOYCE T.H., COOMBS D.W., OSTHEIMER G.W., GIBBS C.P.
Comparison of cimetidine (Tagamet*) with antacid for safety and effectiveness in reducing gastric acidity before elective caesarean section.
Anesthesiology 1983, 59 : 86-90

80 - HOLDSWORTH J.D., MASCALL J.G., GWYNNE ROULSTON R., TOMLINSON P.A.
Mixing of antacids with stomach contents.
Anaesthesia 1980, 35 : 641-650

81 - HOWDEN C.W., REID J.L., FORREST J.A.H.
Effect of omeprazole on gastric acid secretion in human volunteers.
Clin. Sci. 1982, 64 : 74

82 - HUNT J.N.
A modification to the method of George for studying gastric emptying.
Gut 1974, 17 : 812-813

83 - HURWITZ A.
Measuring gastric volumes by dye dilution.
Gut 1981, 22 : 85-93

84 - HURWITZ A., ROBINSON R.G., VATS T.S., WHITTIER F.C., HERRIN W.F.
Effects of antacids on gastric emptying.
Gastroenterology 1976, 71 : 268-273

85 - HUSEMEYER R.P., DAVENPORT H.T., RAJASEKARAN T.
Cimetidine as a single oral dose for prophylaxis against Mendelson's syndrome.
Anaesthesia 1978, 33 : 775-778

86 - HUTCHINSON A., MALTBY J.R., REID C.R.G.
Gastric fluid volume and pH in elective inpatients.
Part I : coffee or orange juice versus overnight fast
Can. J. Anaesth. 1988, 35 : 12-15

87 - HUTCHINSON A., NEWSON A.J.
Preoperative neutralisation of gastric acidity.
Anaesth. Intensive Care 1975, 3 : 198

88 - JAMES C.F., MODELL J.H., GIBBS C.P., KUCK E.J., RUIZ B.C.
Pulmonary aspiration - effects of volume and pH in the Rat.
Anesth. Analg. 1984, 63 : 665-668

89 - JANSEN J.B.M., LUNDBORG P., BAAK L.C., GREVE J., OHMAN M., STÖVER C., RÖHSS K., LAMERS C.B.H.W.
Effect of single and repeated intravenous doses of omeprazole on pentagastrin stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man.
Gut 1988, 29 : 75-80

90 - JASSON J., ARMAND S., TALAFRE M.L., MAZUIR E., TALLET F., MONSOT P., CONSEILLER C.
Etude comparative de l'ingestion de citrate de sodium et de l'association cimétidine - citrate avant anesthésie obstétricale en urgence.
Ann. Fr. Anesth. Réanim., Congrès de la SFAR,1989

91 - JASSON J., LEFEVRE G., TALLET F., TALAFRE M.L., LEGAGNEUX F., CONSEILLER C.
Ingestion de citrate de sodium avant l'anesthésie générale pour césarienne programmée. Effet sur le pH et le volume du contenu gastrique.
Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1989, 8 : 12-18

92 - JOYCE T.H.
Prophylaxis for pulmonary acid aspiration.
Am. J. Med. 1987, 83 : 46-51

93 - KAMBAN J.R., FRANKS J.J.
Cimetidine does not affect plasma cholinesterases activity.
Anesth. Analg. 1988, 67 : 69-70

94 - KAO Y.J., TELLEZ J., TURNER D.R.
Dose dependent effect of metoclopramide on cholinesterases and suxamethonium metabolism.
Br. J. Anaesth. 1990, 65 : 220-224

95 - KEATING P.J., BLACK J.F., WATSON D.W.
Effects of glycopyrrolate and cimetidine on gastric volume and acidity in patients awaiting surgery.
Br. J. Anaesth. 1978, 50 : 1247

96 - KIRKEGAARD P., SORENSEN O., KIRKEGAARD P.
Cimetidine in the prevention of acid aspiration during anesthesia.
Acta. Anaesthesiol. Scand. 1980, 24 : 58-60

97 - KITTANG E., AADLAND E., SCHJONSBY H.
Effect of omeprazole on the secretion of intrinsic factor gastric acid and pepsin in man.
Gut 1985, 26 : 594-598

98 - LABROUSSE J., CORIAT P., TENAILLON A., LISSAC J.
Les oedèmes aigus pulmonaires après inhalation de liquide gastrique.
Rev. Prat. 1981, 31 : 759-769

99 - LAHIRI S.K., THOMAS T.A., HODGSON R.M.H.
Single dose antacid therapy for the prevention of Mendelson's syndrome.
Br. J. Anaesth. 1973, 45 : 1143-1146

100 - LAM A.M., GRACE D.M., MANNINEW P.H., DIAMOND C.
The effects of cimetidine and ranitidine with and without metoclopramide on gastric volume and pH in morbidly obese patients.
Can. Anaesth. Soc. J. 1986, 33 : 773-779

101 - LARSSON H., CARLSSON E., JUNGGREN U., OLBE L., SJOSTRAND S.E., SKANBERG J., SUNDELL G.
Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and rat.
Gastroenterology 1983, 85 : 900-907

102 - LEE C.M.
Does silent aspiration during endotracheal anesthesia cause pulmonary aspiration syndrome ?
Anesth. Analg. 1987, 66 : 196-199

103 - LEHOT J.J., SAUNIER C.F.
Inhalation pulmonaire du contenu gastrique en anesthésie.Données physiologiques et pharmacologiques.
Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1984, 3 : 26-40

104 - LEWIN M.J.M.
L'oméprazole, inhibiteur de la pome à proton gastrique.
Rev. Med. Interne 1988, 9 : 461-462

105 - LEWIN M.J.M.
Oméprazole : un nouveau mécanisme d'action et une efficacité sans précédent dans le traitement de l'hypersécrétion acide gastrique.
Gastroenterol. Clin. Biol. 1984, 8 : 939-942

106 - LEWIS M., CRAWFORD J.S.
Can one risk fasting the obstetric patient for less than 4 hours ?
Br. J. Anaesth. 1987, 59 : 312-314

107 - LIND T., CEDERBERG C., EKENVED G., HAGLUND V., OLBE L.
Effect of omeprazole - a gastric proton pump inhibitor on pentagastrin stimulated acid secretion in man.
Gut 1983, 24 : 270-276

108 - LONDONG W., LONDONG V., CEDERBERG C., STEFFEN H.
Dose response study of omeprazole on meal stimulated gastric acid secretion and gastrin release.
Gastroenterology 1983, 85 : 1373-1378

109 - MAC CAMMON R.L.
Prophylaxis for aspiration pneumonitis.
Can. Anaesth. Soc. J. 1986, 33 : 47-53

110 - MAILE C.J.D., FRANCIS R.N.
Preoperative ranitidine.
Anaesthesia 1983, 38 : 324-326

111 - MALINIAK K., VAKIL A.H.
Pre-anesthetic cimetidine and gastric pH.
Anesth. Analg. 1979, 54 : 309-313

112 - MALTBY J.R.
Measurement of gastric contents.
Can. J. Anaesth. 1989, 36 : 1-4

113 - MALTBY J.R., KOEHLI N., EWEN A., SHAFFER E.A.
Gastric fluid volume, pH, and emptying in elective inpatients. Influence of narcotic - atropine premedication oral fluid, and ranitidine.
Can. J. Anaesth. 1988, 35 : 562-566

114 - MALTBY J.R., SUTHERLAND A.D., SALE J.P., SHAFFER E.A.
Preoperative oral fluids : is a five hour fast justified prior to elective surgery ?
Anesth. Analg. 1986, 65 : 1112-1116

115 - MANCHIKANTI L., COLLIVER J.A., GROW J.B., DEMEYER R.G., HADLEY C.H., ROUSH J.R.
Dose - response effects of intravenous ranitidine on gastric pH and volume in outpatients.
Anesthesiology 1986, 65 : 180-185

116 - MANCHIKANTI L., COLLIVER J.A., MARRERO T.C., ROUSH J.R.
Assessment of age related acid aspiration risk factors in pediatric, adult, and geriatric patients.
Anesth. Analg. 1985, 64 : 11-17

117 - MANCHIKANTI L., COLLIVER J.A., MARRERO T.C., ROUSH J.R.
Ranitidine and metoclopramide for prophylaxis of aspiration pneumonitis in elective surgery.
Anesth. Analg. 1984, 63 : 903-910

118 - MANCHIKANTI L., MARRERO T.C., ROUSH J.R.
Preanesthetic cimetidine and metoclopramide for acid aspiration prophylaxis in elective surgery.
Anesthesiology 1984, 61 : 48-54

119 - MANCHIKANTI L., KRAUS J.W., EDDS S.P.
Cimetidine and related drugs in anesthesia.
Anesth. Analg. 1982, 61 : 595-608

120 - MEAKIN G., DINGWALL A.E., ADDISOW G.M.
Effects of fasting and oral premedication on the pH and volume of gastric aspirate in children.
Br. J. Anaesth. 1987, 59 : 678-682

121 - MENDELSON C.L.
The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia.
Am. J. Obst. Gynecol. 1946, 52 : 191-205

122 - MIGNON M., BONFILS S.
Physiologie de l'estomac.
Physiologie Humaine. P. MEYER, Ed. Flammarion, Paris, 1977, 164-183

123 - MILLER C.D.
Silent regurgitation in day case gynaecological patients
Anaesthesia 1988, 43 : 321-323

124 - MILLER C.D., WISHART H.Y., NIMMO W.S.
Gastric contents at induction of anaesthesia.
Is a 4 hour fast necessary ?
Br. J. Anaesth. 1983, 55 : 1185-1187

125 - MIRAKHUR R.K., REID J., ELLIOTT J.
Volume and pH of gastric contents following anti-cholinergic premedication.
Anaesthesia 1979, 34 : 453-457

126 - MOORE J., FLYNN R.J., SAMPAIO M., WILSON C.M., GILLON K.R.W.
Effect of single dose omeprazole on intragastric acidity and volume during obstetric anaesthesia.
Anaesthesia 1989, 44 : 559-562

127 - MORGAN M.
Control of intragastric pH and volume.
Br. J. Anaesth. 1984, 56 : 47-57

128 - MORISON D.H., DUNN G.L., FARGAS-BABJAK A.M., MOUDGIL G.C., SMEDSTAD K., WOO J.
A double blind comparison of cimetidine and ranitidine as prophylaxis against gastric aspiration syndrome.
Anesth. Analg. 1982, 61 : 988-992

129 - NEWSON A.J.
The effectiveness and duration of preoperative antacid therapy.
Anaesth. Intensive Care 1977, 5 : 214-217

130 - NIMMO W.S.
Aspiration of gastric contents.
Br. J. Hosp. Med. 1985 : 176-179

131 - NIMMO W.S.
Effect of anaesthesia on gastric motility and emptying.
Br. J. Anaesth. 1984, 56 : 29-36

132 - OLBE L., HAGLUND U., LETH R., LIND T., CEDERBERG C., EKENVED G., ELANDER B., FELLENIUS E., LUNDBORG P., WALLMARK B.
Effects of substituted benzimidazole (H 149/94) on gastric acid secretion in humans.
Gastroenterology 1982, 83 : 193-198

133 - OLSSON G.L., HALLEN B., HAMBRAEUS-JONZON K.
Aspiration during anaesthesia : a computer - aided study of 185 358 anaesthetics.
Acta Anaesthesiol. Scand. 1986, 30: 84-92

134 - OLSSON G.L., HALLEN B.
Pharmacological evacuation of the stomach with metoclopramide.
Acta Anaesthesiol. Scand. 1982, 26 : 417-420

135 - ONG B.Y., PALAHNIUK R.J., CUMMING M.
Gastric volume and pH in out patients.
Can. Anaesth. Soc. J. 1978, 25 : 36-39

136 - ORMEZZANO X., GANANSIA M.F., ARNOULD J.F., GREGOIRE F.M WESSEL P.E., BOURGEONNEAU M.C., BUKOWSKI J.C., GRINAND M.R., VIAUD J.Y., N'GUYEN N.Q.
Prévention de la pneumopathie d'inhalation en anesthésie obstétricale par l'association effervescente cimétidine-citrate de sodium.
Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1990, 9 : 285-288

137 - ORMEZZANO X., GANANSIA M.F., ARNOULD J.F., GREGOIRE F.M., WESSELP E., BOURGEONNEAU M.C., BUKOWSKI J.C., GRINAND M.R., VIAUD J.Y., N'GUYEN N.Q.
Use of oral effervescent cimetidine - sodium citrate for aspiration pneumonitis prophylaxis in obstetrical anesthesia.
15ème Congrès de la Société Israélienne d'Anesthésie, 1989.

138 - O'SULLIVAN G.M., SUTTON A.J., THOMPSON S.A., CARRIE L.E., BULLINGHAM R.E.
Non invasive measurement of gastric emptying in obstetric patients.
Anesth. Analg. 1987, 66 : 505-511

139 - PACE N.L., OHMURA A., MASHIMO T.
Averaging pH VS. H^+ values.
Anesthesiology 1979, 51 : 481-482

140 - PEDERSEN S.A., KRAGLUND K., VINTER-JENSEN L.
The effects of omeprazole on gastro-oesophageal sphincter pressure, intragastric pH, and the migrating motor complex in fasting healthy subjects.
Scand. J. Gastroenterol. 1987, 22 : 725-730

141 - PESKETT W.G.H.
Antacids before obstetric anaesthesia.
Anaesthesia 1973, 28 : 509-513

142 - PICKERING B.G., PALAHNIUK R.J., LUMMING M.
Cimetidine premedication in elective caesarean section.
Can. Anaesth. Soc. J. 1980, 27 : 33-35

143 - PLOURDE G., HARDY J.F.
Aspiration pneumonia : assessing the risk of regurgitation in the cat.
Can. Anaesth. Soc. J. 1986, 33 : 345-348

144 - POUNDER R.E., WILLIAMS J.G., MILTON THOMPSON G.J., MISIEWICZ J.J.
Effect of cimetidine on 24 hour intragastric acidity in normal subjects.
Gut 1976, 17 : 133-138

145 - PRICHARD P.J.
Effect of morning or evening dosage with 10 mg omeprazole on 24 hour gastric pH in duodenal ulcer patients in remission.
Gut 1984, 25 : 1181-1182

146 - PRICHARD P.J., YEOMANS N.D., MIHALY G.W., JONES D.B., SMALLWOOD R.A., LOUIS W.J.
The effect of omeprazole, an (H^+, K^+) ATPase inhibitor, on 24 H gastric pH profile in man.
Aust. N.Z. J. Med. 1983, 13 : 432-433

147 - RAIDOO D.M., ROCKE A., BROCK UTNE J.G., MARSZALEK A., ENGELBRECHT H.E.
Critical volume for pulmonary acid aspiration : reappraisal in a primate model.
Br. J. Anaesth. 1990, 65 : 248-250

148 - RAO T.L.K., MADHAVAREDDY S., CHINTHAGADA M., EL-ETR A.A.
Metoclopramide and cimetidine to reduce gastric fluid pH and volume.
Anesth. Analg. 1984, 63 : 1014-1016

149 - REGARDH C.G.
Pharmacokinetics and metabolisme of omeprazole in man.
Scand. J. Gastroenterol. 1986 (suppl.118) : 99-104

150 - RICHE D., HELOUIS J.J., GUESNON P., PACOURET J.M., CONSEILLER C.
Contrôle de l'acidité gastrique par la cimétidine au cours de l'anesthésie générale.
Anesth. Anal. Réan. 1980, 37 : 695-699

151 - ROBERTS R.B., SHIRLEY M.A.
Reducing the risk of acid aspiration during caesarean section.
Anesth. Analg. 1974, 53 : 859-868

152 - ROUJAS F.
Les inhalations per anesthésiques de liquide régurgité.
Ann. Anesth. Franç. 1977, 18 : 633-646

153 - SALEM M.R., WONG A.Y., MANI M., BENNETTE J., TOYAMA T.
Premedicant drugs and gastric juice pH and volume in pediatric patients.
Anesthesiology 1976, 44 : 216-219

154 - SALMENPERA M., KORTTILA K., KALIMA T.
Reduction of the risk of acid pulmonary aspiration in anaesthetized patients after cimetidine premedication.
Acta. Anaesthesiol. Scand. 1980, 24 : 25-30

155 - SANDHAR B.K., GORESKY G.V., MALTBY J.R., SHAFFER E.A.
Effect of oral liquids and ranitidine on gastric fluid volume and pH in children undergoing outpatient surgery
Anesthesiology 1989, 71 : 327-330

156 - SCHREINER M.S., TRIEBWASSER A., KEON T.P.
Ingestion of liquids compared with preoperative fasting in pediatric outpatients.
Anesthesiology 1990, 72 : 595-597

157 - SCHWARTZ D.J., WYNNE J.W., GIBBS C.P., JAN HOOD C., KUCK E.J.
The pulmonary consequences of aspiration of gastric contents at pH values greater than 2,5.
Am. Rev. Respir. Dis. 1990, 121 : 119-126

158 - SELLICK B.A.
Cricoid pressure to controle regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia.
Lancet 1961, 2 : 404-406

159 - SHARMA B.K., WALT R.P., POUNDER R.E., GOMES M.de F.A., WOOD E.C., LOGAN L.H.
Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity.
Gut 1984, 25 : 957-964

160 - SOLANKI D.R., SURESH M., ETHRIDGE C.
The effects of intravenous cimetidine and metoclopramide on gastric volume and pH.
Anesth. Analg. 1984, 63 : 599-602

161 - SOUQUET J.C.
La deuxième génération des antisécrétoires gastriques: l'oméprazole.
Rev. Med. Interne. 1988, 9 : 538-544

162 - SPLINTER W.M., SCHAEFER J.D., ZUNDER I.H.
Clear fluids three hours before surgery do not affect the gastric fluid contents of children.
Can. J. Anaesth. 1990, 37 : 498-501

163 - SLPINTER W.M., STEWART J.A., MUIR J.G.
The effect of preoperative apple juice on gastric contents, thirst, and hunger in children.
Can. J. Anaesth. 1989, 36 : 55-58

164 - STOCK J.G.L., SUTHERLAND A.D.
The role of H_2 receptor antagonist premedication in pregnant day care patients.
Can. Anaesth. Soc. J. 1985, 32 : 463-467

165 - STOELTING R.K.
Gastric fluid pH in patients receiving cimetidine.
Anesth. Analg. 1978, 57 : 675-677

166 - SUTHERLAND A.D., MALTBY J.R., SALE J.P., REID C.R.G.
The effect of preoperative oral fluid and ranitidine on gastric fluid volume and pH.
Can. J. Anaesth. 1987, 34 : 117-121

167 - SUTHERLAND A.D., STOCK J.G., DAVIES J.M.
Effects of preoperative fasting on morbidity and gastric contents in patients undergoing day - stay surgery.
Br. J. Anaesth. 1986, 58 : 876-878

168 - TAYLOR G.
Acid pulmonary aspiration syndrome after antacids.
Br. J. Anaesth. 1975, 47 : 615-617

169 - TAYLOR G., DAVIES J.P.
The prophylactic use of antacids in the prevention of the acid pulmonary aspiration syndrome (Mendelson's syndrome).
Lancet 1966, 1 : 288-291

170 - TAYLOR W.J., CHAMPION M.C., BARRY A.W., HURTIG J.B.
Measuring gastric contents during general anaesthesia: evaluation of blind gastric aspiration.
Can. J. Anaesth. 1989, 36 : 51-54

171 - TEABEAUT J.R.
Aspiration of gastric contents - An experimental study.
Am. J. Path. 1952, 28 : 51-67

172 - THORBURN J., MOIR D.D.
Antacid therapy for emergency caesarean section.
Anaesthesia 1987, 42 : 352-355

173 - TIRET L., DESMONTS J.M., HATON F., VOURC'H G.
Complications associated with anaesthesia - a propective survey in France.
Can. Anaesth. Soc. J. 1986, 33 : 336-344

174 - TORRIELLI R., MENE J.M., NOBLIA M.
Syndrome de Mendelson en obstétrique. Histoire ou réalité ?
J. Gynécol. Obst. Biol. Reprod. 1989, 18 : 93-98

175 - TOUNG T., CAMERON J.L.
Cimetidine as a preoperative medication to reduce the complications of aspiration of gastric contents.
Surgery 1980, 87 : 205-208

176 - VALLOT T.
Oméprazole : mécanisme d'action, effets sur les sécrétions gastriques acide et gastrinique, pharmacologie.
Actualités Médicales Internationales. Gastro-entérologie. 18 : 4-9

177 - VAUGHAN R.W., BAUER S., WISE L.
Volume and pH of gastric juice in obese patients.
Anesthesiology 1975, 43 : 686-689

178 - VIEGAS O.J., RAVINDRAN R.S., SHUMACKER C.
Gastric fluid pH in patients receiving sodium citrate.
Anesth. Analg. 1981, 60 : 521-523

179 - VILLALONGA A., GOMAR C., BALUST J., ROVIRA I., FERRER A.
Effects of intravenous cimetidine and ranitidine on gastric pH and volume in adult patients undergoing emergency appendicectomy.
Europ. J. Anaesthesiol. 1990, 7 : 197-202

180 - WALLIN L., MADSEN T., BRANDSBORG M., BRANDSBORG O., LARSEN N.E.
The influence of cimetidine on basal gastro oesophageal sphincter pressure, intragastric pH, and serum gastrin concentration in normal subjects.
Scan. J. Gastroenterol. 1979, 14 : 349-353

181 - WALLMARK B.
Pharmacology of the proton jump.
S. Afr. Med. J. 1988, 74 : 4-7

182 - WALLMARK B., JARESTEN B.M., LARSSON H., RYDERG B., BRÄNDSTRÖM A., FELLENIUS E.
Differenciation among inhibitory actions of omeprazole, cimetidine, and SCN^- on gastric acid secretion.
Am. J. Physiol. 1983, 245 : G64-G71

183 - WALT R.P., REYNOLDS J.R., LANGMAN M.J.S., SMART H.L., KITCHINGMAN G., SOMERVILLE K.W., HAWKEY C.J.
Intravenous omeprazole rapidly raises intragastric pH.
Gut 1985, 26 : 902-906

184 - WALT R.P., GOMES M.de F.A., WOOD E.C., LOGAN L.H., POUNDER R.E.
Effect of daily oral omeprazole on 24 hour intragastric acidity.
Br. Med. J. 1983, 287 : 12-14

185 - WEBER L., HIRSHMAN C.A.
Cimetidine for prophylaxis of aspiration pneumonitis : comparison of intramuscular and oral dosage schedules.
Anesth. Analg. 1979, 58 : 426-427

186 - WILLIAMS J.G., STRUNIN L.
Preoperative intramuscular raniditine and cimetidine.
Anaesthesia 1985, 40 : 242-245

187 - WILSON S.L., MANTENA N.R., HALVERSON J.D.
Effects of atropine, glycopyrrolate, and cimetidine on gastric secretions in morbidly obese patients.
Anesth. Analg. 1981, 60: 37-40

188 - WINGTIN L.NG., GLOMAUD D., HARDY F., PHIL S.
Omeprazole for prophylaxis of acid aspiration in elective surgery.
Anaesthesia 1990, 45 : 436-438

189 - WYNNE J.W., MODELL J.H.
Respiratory aspiration of stomach contents.
Ann. Intern. Med. 1977, 87 : 466-474

190 - YILDIZ F., TRYBA M., KUEHN K., HAUSDOERFER J.
Reduction of gastric acid secretion.
Anaesthesia 1984, 39 : 314-318

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE p.11

1ERE PARTIE - LE SYNDROME DE MENDELSON EN ANESTHESIOLOGIE p.12

1 - Historique p.12

2 - Fréquence et gravité p.12

3 - Physiopathologie p.14

3.1 - Rôle de l'acidité et de la composition du liquide inhalé p.14

3.1.1 - Liquide acide p.15

3.1.2 - Liquide non acide p.16

3.1.3 - Liquide contenant de volumineux débris alimentaires p.16

3.1.4 - Liquide contenant des microparticules alimentaires p.17

3.2 - Rôle du volume inhalé p.17

3.3 - Rôle joué par l'infection p.18

4 - Clinique et traitement p.19

4.1 - Clinique p.19

4.2 - Traitement p.20

4.2.1 - Initial p.20

4.2.2 - Secondaire p.21

4.2.3 - Evolution sous traitement p.22

4.3 - Pronostic p.23

2EME PARTIE - ANESTHESIE ET SYSTEME OESOGASTRIQUE p.24

1 - Régurgitations et vomissements p.24

2 - Sécrétion et vidange gastriques p.25

2.1 - Volume et acidité des sécrétions gastriques p.25

2.2 - Motricité et vidange gastriques p.26

3 - Oesophage et jonction oesogastrique p.28

3.1 - Oesophage p.28

3.2 - Jonction oesogastrique p.29

3.2.1 - Généralités p.29
3.2.2 - Anatomie de la jonction oesogastrique p.29
3.2.3 - Effet antireflux de la pression abdominale sur la pression intra-abdominale de l'oesophage p.30
3.2.4 - Tonicité du sphincter p.31
4 - Passage oropharyngé et trachéal p.33
5 - Facteurs de risque des pneumopathies par inhalation p.34

3EME PARTIE - LA PREVENTION DU SYNDROME DE MENDELSON p.40
1 - Les moyens non pharmacologiques p.40
1.1 - le jeûne p.40
1.2 - La vidange préanesthésique par sonde gastrique p.42
1.3 - La pression du cricoïde ou manoeuvre de SELLICK p.42
1.4 - Techniques anesthésiques p.43
1.4.1 - Anesthésie locorégionale p.43
1.4.2 - Intubation trachéale p.43
1.4.3 - Induction en séquence rapide p.44
1.4.4 - Période postopératoire p.45
2 - Les moyens préventifs pharmacologiques p.46
2.1 - Médicaments diminuant le volume du contenu gastrique p.46
2.1.1 - Apomorphine p.46
2.1.2 - Stimulants péristaltiques p.46
2.2 - Médicaments diminuant l'acidité du contenu gastrique p.46
2.2.1 - Les antiacides p.49
2.2.2 - Les anticholinergiques p.54
2.2.3 - Les antihistaminiques H2 p.55
2.2.3.1 - Historique p.55
2.2.3.2 - Cimétidine p.56
2.2.3.3 - Ranitidine p.65
2.2.3.4 - Les nouveaux antagonistes des récepteurs H2 p.66
2.2.4 - Oméprazole p.68

4EME PARTIE - ETUDE COMPAREE DE L'EFFICACITE DE L'OMEPRAZOLE ET DE L'ASSOCIATION CIMETIDINE - CITRATE DE SODIUM SUR LE PH ET LE VOLUME DU CONTENU GASTRIQUE - PROTOCOLE D'ETUDE REALISE CHEZ 60 PATIENTS EN ANESTHESIE PROGRAMMEE. p.79

1 - Objectifs p.79

2 - Patients et Méthode p.79

2.1 - Patients p.79

2.2 - Protocole d'anesthésie p.80

2.2.1 - Prémédication p.80

2.2.2 - Anesthésie p.80

2.2.3 - Groupes d'étude p.81

2.2.4 - Les mesures p.81

3 - Résultats p.83

3.1 - Données générales et morphométriques p.83

3.2 - Durée de l'intervention p.84

3.3 - Délai entre administration du médicament de l'induction (délai 1) ou la fin de l'intervention chirurgicale (délai 2) p.84

3.4 - Doses de thiopental et de fentanyl p.84

3.5 - Résultats des mesures de pH par méthode colorimétrique (pH_1) et par mesure à l'électrode (pH_2) p.84

3.6 - Résultats des mesures de volume par méthode d'aspiration (V_1) et par méthode de dilution (V_2) p.85

3.7 - Comparaison des valeurs moyennes de pH_2 et de V_2 obtenus dans les quatre groupes A,B,C,D à t_0 p.85

3.8 - Comparaison des valeurs moyennes de pH_2 et de V_2 obtenus dans les quatre groupes A,B,C,D à t_1 p.86

3.9 - Analyse des facteurs de risque de pneumopathies par inhalation : pH_2 inférieur ou égal à 2,5 et V_2 supérieur à 25 ml à t_0 et t_1 p.86

3.9.1 - A l'induction (t_0) p.86

3.9.2 - A la fin de l'intervention chirurgicale (t_1) p.87

5EME PARTIE : DISCUSSION p.107
1 - Généralités
2 - Méthodes de mesure de pH et du volume gastrique p.108
2.1 - pH gastrique p.108
2.2 - Volume gastrique p.109
3 - Discussion des résultats portant sur les pH et les volumes gastriques p.111

CONCLUSION p.115

ANNEXE 1 p.116

BIBLIOGRAPHIE p.117

SERMET D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 69

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Depuis la description par MENDELSON, en 1946, de pneumopathies par inhalation du contenu gastrique chez des parturientes anesthésiées, ce syndrome a fait l'objet de nombreuses études.

La quantité de liquide gastrique nécessaire à la production de ce syndrome n'est pas très bien connue. Cependant, sont considérés à risque, les sujets ayant à jeun un pH gastrique inférieur à 2,5 et un volume du contenu gastrique supérieur à 25 ml (0,4 $ml.kg^{-1}$).

Dans ce travail, un nouvel inhibiteur de la sécrétion acide gastrique, l'oméprazole, a été administré avant chirurgie générale programmée. Ses effets sur le pH et le volume du contenu gastrique ont été comparés à ceux de l'association cimétidine - citrate de sodium et à un groupe témoin, après l'induction de l'anesthésie et à la fin de l'intervention chirurgicale.

Les résultats obtenus aux deux temps montrent une réduction significative du nombre de patients "à risque" sous oméprazole par rapport au groupe témoin. L'efficacité est cependant moins constante qu'avec l'association cimétidine - citrate de sodium. Une modification de la posologie et du mode d'administration pourrait réduire la différence d'efficacité oméprazole/cimétidine - citrate de sodium.

Mots clés : Oméprazole
Cimétidine
Anesthésie (complications)
Mendelson (syndrome de)
pH gastrique
Volume gastrique