

Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

NOV. - DEC. 95 N° 62

- CRIM Rennes - CRIM Rennes -

ISSN N° 1169 - 8772

QUELS MEDICAMENTS DANS LA PREVENTION DU SYNDROME DE MENDELSON EN OBSTETRIQUE ?

Le syndrome de Mendelson traduit les conséquences pulmonaires d'une inhalation bronchique accidentelle du contenu gastrique (2, 6, 13).

L'anesthésie générale, en entraînant une perte d'efficacité du carrefour aérodigestif (réflexe glottique) face à une régurgitation passive, peut être responsable d'inhalation bronchique accidentelle. Le passage de particules alimentaires et de liquide gastrique toxique et irritant peut conduire à un tableau de pneumopathie de régurgitation pouvant induire un syndrome de détresse respiratoire (13).

Différentes études ont permis de déterminer les principaux facteurs de risque de survenue d'un syndrome de Mendelson (13) :

- un pH gastrique < 2,5
- et un volume inhalé > 0,4 ml/kg
soit 25 ml en moyenne.

Une régurgitation du liquide gastrique, le plus souvent sans conséquence clinique, est fréquente lors d'une anesthésie générale et survient dans 4 à 26 % des cas.

Le risque de syndrome de Mendelson cliniquement patent est largement augmenté lors d'une anesthésie pratiquée dans le cadre d'une intervention obstétricale (0,15 %), avec une mortalité difficile à évaluer allant de 5 à 50 % des syndromes de Mendelson selon les études (2, 6).

Cette augmentation du risque s'explique par le contexte physiologique de la femme enceinte (allongement du temps de vidange gastrique et augmentation des sécrétions gastriques) et par les modifications mécaniques observées durant la grossesse (augmentation de la pression intragastrique et dysfonctionnement de la fonction gastrooesophagienne).

Comment prévenir le syndrome de Mendelson ?

Le traitement préventif du syndrome de Mendelson vise :

- à augmenter le pH gastrique
- et diminuer le volume du liquide gastrique

COMITE DE REDACTION : Michel LE DUFF, Patrick ZAMPARUTTI, Isabelle NICOLLE, Elisabeth POLARD, Nathalie LANGLOIS, Laurent FLET - Centre Régional d'Information du Médicament Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Laurence MARUELLE - Centre Régional de Pharmacovigilance

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. C. H. R. PONTCHAILLOU
35033 RENNES CEDEX ☎ 99.28.4.51 ou 99.28.43.42 Fax 99.28.41.72



Les précautions techniques, mécaniques ou instrumentales pratiquées par les anesthésistes ne seront pas détaillées ici : lors d'une intervention programmée, la principale méthode de prévention est le respect du jeûne 6 h avant l'anesthésie générale. Cependant, les risques encourus chez la femme enceinte nécessitent le recours systématique à un traitement pharmacologique préventif notamment lors de césariennes pratiquées en urgence (6, 13).

Quel traitement préventif choisir ?

En théorie, les antisécrétoires type antihistaminiques H₂ et inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être proposés pour augmenter le pH gastrique, et les stimulants de la motricité gastrique pour diminuer le volume du contenu gastrique.

Les antiacides particuliers type Phosphalugel®, Maalox® ne sont pas indiqués car ils risquent d'entraîner des lésions pulmonaires lors d'une inhalation (6).

Le trisilicate de magnésium et le bicarbonate de sodium n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (4, 6).

De nombreuses études rapportent l'utilisation des *antihistaminiques* H₂ inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique, dans la prévention du syndrome de Mendelson.

La cimétidine et la ranitidine, utilisées selon différents protocoles d'administration, permettent d'obtenir un pH > 2,5 à l'induction de l'anesthésie.

Tableau 1 : Protocoles d'utilisation des antisécrétoires :

Cimétidine	⇒ 300 mg PO la veille et 300 mg PO le matin de l'intervention (8, 11).
	ou ⇒ 300 mg PO la veille et 300 mg en IM 60 à 90 mn avant l'intervention (8, 11).
	ou ⇒ 300 mg en IV 30 à 45 mn avant l'intervention (5).
Ranitidine	⇒ 150 mg PO la veille ou le matin et 50 mg en IM 60 à 90 mn avant l'intervention (3).
	ou ⇒ 50 mg IV à 30 à 45 mn avant l'intervention (5).

L'administration la veille de l'anesthésie augmente l'efficacité des antihistaminiques H₂ (6). Après administration unique par voie IV, 45 à 60 mn avant l'induction de l'anesthésie, la ranitidine (50 mg) a montré une efficacité supérieure à la cimétidine (300 mg) sur l'augmentation du pH gastrique (5, 11)

L'effet des antihistaminiques H₂ sur la diminution du volume du liquide gastrique est controversé, ils pourraient le diminuer mais certains auteurs les trouvent sans effet (11). Les antihistaminiques H₂ n'ont pas d'effet sur l'acidité du liquide gastrique déjà présent dans l'estomac (10). Leur indication dans le cadre d'une chirurgie d'urgence est ainsi limitée par leur latence d'action (60 mn en IV, 90 mn en IM et 2 à 6 h par voie orale pour la cimétidine)(6).

La cimétidine et la ranitidine passent la barrière placentaire. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez le fœtus et le nouveau-né (6, 11) mais une surveillance particulière des nouveau-nés semble préférable (11). La cimétidine modifie le métabolisme hépatique par interaction avec le cytochrome P450 : il faut donc en tenir compte, notamment lors d'association aux morphiniques, aux benzodiazépines ou aux barbituriques dont les effets peuvent se trouver augmentés (6, 8).

Le citrate de sodium 0,3 M a été proposé pour tamponner le liquide gastrique (6). Cet article fait référence à l'emploi d'une préparation magistrale : 88,2 g de citrate de sodium + sirop simple 90 ml + extrait de sirop de framboise 10 ml + eau distillée QSP 1000 ml au pH de 8,2.

Dans le cadre d'une chirurgie obstétricale, Jasson et al recommandent une prise de 30 ml de citrate de sodium 0,3 M et montrent que l'administration de cette dose permet d'atteindre un pH > 2,5 chez 100 % des patientes au bout de 10 mn lors d'une césarienne programmée (le pH étant < 2,5 dans 92 % des cas avant la prise de citrate de sodium) (7).

Le délai d'action du citrate de sodium est environ de 15 mn (4, 6, 14) ce qui permet son utilisation dans le cadre **d'une intervention d'urgence**. Son intérêt est cependant modéré par sa durée d'action, limitée à 45-50 mn pour 30 ml, ce qui limite son efficacité sur le pH gastrique lors d'une chirurgie longue et au moment de l'extubation (6).

Il peut également être nuancé, du fait du volume de liquide apporté (30 ml) qui peut contribuer à renforcer le risque de syndrome de Mendelson (3).

Peu d'études ont concerné les inhibiteurs de la pompe à protons et elles n'ont pas démontré leur intérêt par rapport aux AntiH₂ (6).

Les seules études mentionnant l'utilisation des stimulants de la motricité gastrique concernent le *métoclopramide*.

L'administration de 10 mg de métoclopramide (Pimpéran®) en IV ou IM permet de diminuer le volume du contenu gastrique en augmentant la vidange gastrique. Son délai d'action est de 20 mn et il peut être associé aux antihistaminiques H₂ et au citrate de sodium (11). Son emploi présente un intérêt lorsque se présente un risque important de syndrome de Mendelson (6).

Association Antihistaminique H₂/Citrate de sodium.

Il existe des spécialités pharmaceutiques associant antihistaminique H₂ et citrate de sodium. L'AMM pour le syndrome de Mendelson ne figure que dans les indications du Tagamet 200 effervescent® (Cimétidine 200 mg) qui contient 1,8 g de citrate de sodium. La posologie recommandée est de deux comprimés, 15 mn avant l'induction de l'anesthésie.

Mangez et al ont montré, dans une étude versus placebo lors de césariennes programmées, que cette posologie permet d'obtenir une augmentation du pH significative (pH = 5,39 ± 0,87) par rapport au placebo, et ce, de façon reproductible et constante (9).

La durée d'action de la cimétidine (environ 4 h) permet d'assurer le relais de l'action du citrate de sodium (12). Jasson et al recommandent cependant l'emploi de cette forme uniquement lors des césariennes d'urgence dans la mesure où elle contribue à une augmentation du volume gastrique. Cette augmentation est toutefois moindre que celles rapportées pour le citrate de sodium en solution (12). Ils préfèrent des protocoles type cimétidine IV dans les césariennes programmées (7).

Conclusion

Si plusieurs protocoles de prévention du syndrome de Mendelson ont été rapportés dans le cadre de la réalisation d'une anesthésie générale obstétricale, le choix d'un traitement préventif est plus difficile à faire lors d'une césarienne pratiquée en urgence. Il est en effet possible d'utiliser l'association cimétidine-citrate de sodium qui a l'avantage de tamponner rapidement le pH gastrique acide mais au risque d'entraîner une augmentation du volume de liquide gastrique (1). Cependant, la prise de médicaments par voie orale pourrait être considérée, d'un point de vue médical, comme contradictoire avec le respect d'une période de jeûne préopératoire. Une autre alternative utilisant les antihistaminiques H₂ en IV n'assure une augmentation du pH gastrique qu'après 45 mn. Une association au métoclopramide pourrait diminuer les risques liés à l'augmentation de volume.

Tableau 2 : Propositions de prévention pharmacologique

Intervention obstétricale programmée	Intervention obstétricale d'urgence
↓ AntiH ₂ la veille + le jour de l'intervention ou AntiH ₂ 1 h avant l'intervention	↓ 2 Tagamet 200 effervescent® 15 mn avant intervention (± métoclopramide) ou Ranitidine IV 50 mg, ou Cimétidine IV 300 mg (± métoclopramide)

Fabienne AUBIN, Interne
Pharmacie HOPITAL SUD - CHRU RENNES
avec la collaboration de Dr Jean-Yves LE BERVET
Anesthésiste-Réanimateur - Hôtel Dieu - CHRU RENNES.

REFERENCES :

- 1 ANON. Revue Prescrire 1994 ; 14 (137) : 76-78.
- 2 AUBOYER C. et coll. Cahiers d'anesthésiologie. 1978 ; 26 : 337-53.
- 3 COLMAN R. D. et coll. Br J. Anesth. 1988 ; 61, 720-29.
- 4 FRANK M., Br J. Anesth. 1984 ; 56, 355-61.
- 5 GONZALEZ E. R. The Annals of Pharmacotherapy. 1989 ; 23, 203-08.
- 6 JASSON J. et coll. Encycl. Méd.Chir. Anesthésie-réanimation, F.r. 36421 A10, 1991.
- 7 JASSON J. et coll. Ann Fr Anesth Réanim. 1989 ; 8, 12-18.
- 8 MANCHIKANTI L. et coll. Anesth analg. 1982 ; 61 : 595-608.
- 9 MANGEZ J. F. et coll. Cahiers d'Anesthésiologie. 1990 ; 38 : 169-71.
- 10 NG WING TIN L. et coll. Encycl. Méd.Chir. Obstétrique. Fr 5017. F10, 1991.
- 11 MICROMEDEX, 1995. Aspiration pneumonitis prophylaxis in obstetric patients.
- 12 ORMEZZANO X. et coll. Ann Fr Anesth Réanim. 1990 ; 9: 285-88.
- 13 SCHOEFFLER P. et coll. Rev Prat. Méd Gen. 1992 ; 6.
- 14 VIEGAS J. O. et coll. Anesth Analg. 1981 ; 60 (7) : 521-23.

En réponse à une correspondance de Mr le Professeur GROSBOIS suite à la parution de l'article du Bulletin d'Information du Médicament et de Pharmacovigilance N° 61 :

**CORRECTION DES TROUBLES DE LA SALIVATION :
2 - LES HYPOSIALIES**

Dans les traitements non pharmacologiques, on peut aussi citer des procédés de stimulation électrique des glandes salivaires utilisés dans les hyposialies post-radiques.

Dans l'étude de Johnson, (prospective randomisée en double aveugle contre placebo) l'efficacité et la tolérance de la pilocarpine ont été évaluées chez des patients qui présentaient une xérostomie due aux irradiations mais avaient une fonction salivaire résiduelle (2). 207 patients ont reçu de la pilocarpine 5 mg ou 10 mg 3 fois par jour ou un placebo. Plusieurs critères ont été évalués, à l'inclusion puis toutes les 4 semaines pendant 12 semaines (Tableau 1).

Les auteurs concluent à une efficacité de la pilocarpine, avec une transpiration pour effet secondaire mineur. On constate cependant que la significativité statistique de cette efficacité est fonction du critère évalué.

Tableau 1 - Efficacité de la pilocarpine sur les symptômes de la xérostomie après irradiation (2).

Symptômes	Nb de patients	Réponse des patients %			p
		placebo	Pilocarpine 5 mg	Pilocarpine 10 mg	
Analyse par intention de traiter					
- Amélioration de la sensation de sécheresse buccale	191	25,4 (16/63)	43,7 (31/71)	45,6 (26/57)	0,037
- Amélioration générale de la xérostomie	191	25,0 (16/64)	53,5 (38/71)	42,9 (24/56)	0,010
- Amélioration de la parole sans utilisation de liquide	189	17,5 (11/63)	33,3 (23/69)	35,1 (20/57)	0,056
- Amélioration du confort de la bouche et de la langue	190	9,5 (6/63)	31,4 (22/70)	36,8 (21/57)	0,001
- Besoin moindre de recourir à des succédanés de la salive, de l'eau ou des bonbons	191	10,9 (7/64)	25,4 (18/71)	32,1 (18/56)	0,075
Analyse des patients qui pouvaient être évalués					
- Amélioration de la sensation de sécheresse buccale	173	25,4 (15/59)	50,8 (32/63)	47,1 (24/51)	0,010
- Amélioration générale de la xérostomie	183	24,2 (15/62)	53,6 (37/69)	44,2 (23/52)	0,016
- Amélioration de la parole sans utilisation de liquide	157	14,8 (8/54)	37,5 (21/56)	36,2 (17/47)	0,015
- Amélioration du confort de la bouche et de la langue	161	8,8 (5/57)	35,6 (21/59)	40,0 (18/45)	0,001
- Besoin moindre de recourir à des succédanés de la salive, de l'eau ou des bonbons	183	8,1 (5/62)	26,1 (18/69)	34,6 (18/52)	0,009

Dans l'étude de Levêque, (randomisée, multicentrique en double aveugle contre placebo) les patients ont reçu de la Pilocarpine 2,5 mg 3 fois par jour pendant 4 semaines, puis 5 mg 3 fois par jour pendant 4 semaines et finalement 10 mg 3 fois par jour pendant les 4 dernières semaines (3).

Les auteurs concluent à une efficacité de la pilocarpine par rapport au placebo (Tableau 2). On constate de nouveau que la significativité statistique n'apparaît que pour certains critères.

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo a évalué l'efficacité d'une dose de 5 mg 3 fois par jour de pilocarpine chez 31 patients présentant une xérostomie due au syndrome de Goujerot-Sjögren ou à des irradiations (3). Une amélioration subjective a été obtenue chez les 27 patients (87 %) qui ont terminé l'étude (1).

REFERENCES :

- 1 - FOX P. et coll. Arch Intern Med 1991; 151 : 1144-52.
- 2 - JOHNSON et coll. N Engl Med 1993 ; 320 : 390-5.
- 3 - LEVEQUE F. et coll. J. Clin Oncol 1993 ; 11 : 1124-31.

Tableau 2 : Efficacité de la pilocarpine sur les symptômes de la xérostomie après irradiation (3).

Symptômes	Nb de patients	Réponse des patients %		p
		placebo	pilocarpine	
Analyse par intention de traiter				
- Amélioration de la xérostomie	156	28,1 (23/82)	48,7 (36/74)	0,015
- Amélioration générale de sécheresse buccale	156	29,3 (24/82)	43,2 (32,74)	0,069
- Amélioration de la parole sans utilisation de liquide	156	29,3 (24/82)	36,5 (27/74)	0,337
- Amélioration du confort de la bouche et de la langue	156	20,7 (17/82)	23,0 (17/74)	0,735
- Besoin moindre de recourir à des succédanés de la salive, de l'eau ou des bonbons	156	12,2 (10/82)	29,7 (22/74)	0,020
Analyse des patients qui pouvaient être évalués				
- Amélioration générale de la xérostomie	146	26,0 (20/77)	46,4 (32/69)	0,035
- Amélioration de la sensation de sécheresse buccale	143	27,3 (21/77)	42,4 (28/66)	0,057
- Amélioration de la parole sans utilisation de liquide	130	26,8 (19/71)	42,4 (25/59)	0,061
- Amélioration du confort de la bouche et de la langue	127	20,3 (14,69)	25,9 (15/58)	0,456
- Besoin moindre de recourir à des succédanés de la salive, de l'eau ou des bonbons	146	13,0 (10/77)	26,1 (18/69)	0,132