



**HAL**  
open science

# Détermination et optimisation du contenu gastrique en anesthésie

Lionel Bouvet

► **To cite this version:**

Lionel Bouvet. Détermination et optimisation du contenu gastrique en anesthésie. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2013. Français. NNT: 2013LYO10290. tel-01158738

**HAL Id: tel-01158738**

**<https://theses.hal.science/tel-01158738>**

Submitted on 1 Jun 2015

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

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

N° d'ordre : 290-2013

Année 2013

THESE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

délivrée par

L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ÉCOLE DOCTORALE INTERDISCIPLINAIRE SCIENCE SANTÉ

Spécialité : Recherche clinique et innovation technologique

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 19 décembre 2013

par le

Docteur Lionel BOUVET

## **Détermination et optimisation du contenu gastrique en anesthésie**

Directeur de thèse : M. le Professeur Dominique CHASSARD

Jury : M. le Professeur Jean-Étienne BAZIN, rapporteur

M. le Professeur Pierre DIEMUNSCH, rapporteur

M. le Professeur Dan BENHAMOU

M. le Professeur Jean-Jacques LEHOT

M. le Professeur François MION



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

## Président de l'Université

M. François-Noël GILLY

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur Hamda BEN HADID

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. le Professeur Philippe LALLE

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur Germain GILLET

Directeur Général des Services

M. Alain HELLEU

## *COMPOSANTES SANTE*

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

## *COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE*

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme le Professeur H. PARROT

Département GEP

Directeur : M. N. SIAUVE

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : Mme S. FLECK

Département Sciences de la Terre

Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. C. COLLIGNON

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. P. FOURNIER

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. C. VITON

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Administrateur provisoire : M. N. LEBOISNE



## **Remerciements**

### **A Monsieur le Professeur Dominique CHASSARD**

Je vous remercie d'avoir fait porter mon intérêt sur ce sujet et de m'avoir guidé et soutenu pour l'accomplissement de ce travail. J'ai aussi pu apprécier lors de mon clinicat votre disponibilité et vos qualités humaines, et les trois années passées dans votre service auront été pour moi très riches professionnellement.

Soyez assuré de mon entière reconnaissance et de mon amitié.

### **A Monsieur le Professeur Jean-Étienne BAZIN**

Vous m'avez fait l'honneur d'être rapporteur de cette thèse et membre du jury. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

### **A Monsieur le Professeur Pierre DIEMUNSCH**

Vous avez spontanément accepté d'être rapporteur de cette thèse et membre du jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus chaleureux et de ma plus haute considération.

### **A Monsieur le Professeur Dan BENHAMOU**

Je n'oublierai pas votre accueil lors de mon séjour à Bicêtre. Votre enthousiasme et votre énergie communicative ont en grande partie rendu possible la réalisation de ce travail. C'est pour moi un immense honneur de vous voir siéger dans ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus vive gratitude et de mes remerciements sincères.

### **A Monsieur le Professeur Jean-Jacques LEHOT**

Vous avez accepté avec plaisir de juger ce travail, et je suis très heureux de vous voir siéger dans ce jury. Soyez assuré de mon respect et de ma gratitude.

### **A Monsieur le Professeur François MION**

Votre collaboration a permis la réalisation d'une partie du travail de cette thèse. Vous me faites un réel honneur en acceptant de siéger dans ce jury. Veuillez accepter ici l'expression de ma vive gratitude et de mon profond respect.

**Je souhaite également remercier et saluer ici :**

-Les Docteurs Marie-Paule Benoit, Nathalie Diot et Caroline Augris

-L'équipe du bloc du pavillon C

-L'équipe d'anesthésie du bloc central du CHU de Bicêtre

-Le Docteur Charles-Éric Ber

-Le Docteur Thomas Rimmelé

-Le Professeur Bernard Allaouchiche

-Le Docteur Emmanuel Boselli

**Pour leur patience, leur aide, leur soutien.**

A Blandine

A Élouen et Soren

A mes parents

A ma sœur, mon frère, Béné et les filles

A Maryse et Michèle

A tous mes amis





## **Résumé en français**

L'inhalation pulmonaire du contenu gastrique représente l'une des principales causes de mortalité liée à l'anesthésie en France. La physiopathologie de cette complication fait intervenir, entre autres, la présence d'un contenu gastrique à l'origine d'une augmentation de la pression intragastrique favorisant la survenue de régurgitations et d'inhalations pulmonaires lors de l'anesthésie générale.

La prévention de cette complication repose sur l'identification des patients à risque, ainsi que sur l'établissement de stratégies permettant de réduire le contenu gastrique.

Suivant ces deux objectifs, nous avons conduit quatre études. Nous avons décrit et évalué l'apport de la mesure échographique de l'aire de section antrale pour l'estimation du volume du contenu gastrique en période préopératoire afin d'identifier les patients à risque d'inhalation pulmonaire. Nous avons montré chez des volontaires sains que la perfusion de 250 mg d'érythromycine est efficace pour accélérer la vidange gastrique des aliments solides lors de la gastroparésie induite par un stress douloureux. Enfin, nous avons déterminé le niveau de pression inspiratoire minimisant l'insufflation d'air dans l'estomac tout en assurant une ventilation satisfaisante lors de la ventilation au masque facial précédant l'intubation trachéale. Ce dernier résultat doit contribuer à modifier les recommandations afin d'améliorer la sécurité des patients lors de la ventilation au masque facial en anesthésie. En perspective d'avenir, l'échographie antrale permettra la réalisation d'études cliniques visant à préciser chez les patients opérés en urgence le risque d'inhalation pulmonaire et évaluant l'efficacité des mesures de prévention.

## **Résumé en anglais**

Pulmonary aspiration of gastric content is one of the main causes of mortality related to anesthesia in France. The pathophysiology of this complication involves, among others, the presence of gastric content causing an increase in intragastric pressure leading to regurgitation and pulmonary inhalation during general anesthesia.

Prevention of this complication is based on both identifying patients at risk and developing strategies to reduce the gastric contents.

Following these two objectives, we conducted four studies. We have described and assessed the contribution of the ultrasound measurement of the antral cross-sectional area for estimating the preoperative volume of gastric content, in order to identify patients at risk of pulmonary aspiration. We have shown in healthy volunteers that the infusion of erythromycin 250 mg was effective in accelerating gastric emptying of solids during gastroparesis related to acute painful stress. Finally, we determined the level of inspiratory pressure that minimizes the risk of gastric insufflation while providing adequate ventilation during facemask ventilation performed prior to tracheal intubation. This result should contribute to the revision of the current recommendations, in order to improve the patient safety during facemask ventilation. In the future, ultrasound measurement of antral area can be used in clinical studies in order to clarify the risk of pulmonary aspiration of gastric content in emergency surgical patients, and to assess the effectiveness of preventive measures.

### **Titre de la thèse en anglais**

Assessment and optimization of gastric contents in anesthesia

### **Mots clés en français (nomenclature MeSH)**

- Contenu de l'estomac
- Inhalation bronchique
- Reflux pharyngolaryngé
- Érythromycine
- Ventilation en pression positive
- Insufflation

### **Mots clés en anglais**

- Gastric contents
- Respiratory aspiration
- pharyngolaryngeal reflux
- Erythromycin
- Positive-pressure respiration
- Insufflation

### **Laboratoire de rattachement**

Unité INSERM UMR 865  
UFR de Médecine R.T.H. Laënnec  
7 rue Guillaume Paradin 69372 Lyon cedex 08



## Articles publiés intégrés dans la thèse présentée

**Bouvet L**, Duflo F, Bleyzac N, Mion F, Boselli E, Allaouchiche B, Chassard D. Erythromycin promotes gastric emptying during acute pain in volunteers. *Anesth Analg* 2006; 102: 1803-8

**Bouvet L**, Miquel A, Chassard D, Boselli E, Allaouchiche B, Benhamou D. Could a single standardized ultrasonographic measurement of antral area be of interest for assessing gastric contents? A preliminary report. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 1015-9

**Bouvet L**, Mazoit JX, Chassard D, Allaouchiche B, Boselli E, Benhamou D. Clinical assessment of the ultrasonographic measurement of antral area for estimating preoperative gastric content and volume. *Anesthesiology* 2011; 114 : 1086-92

**Bouvet L**, Albert ML, Augris C, Boselli E, Ecochard R, Rabilloud M, Chassard D, Allaouchiche B. Real-Time Detection of Gastric Insufflation Related to Facemask Pressure-Controlled Ventilation Using Ultrasonography of the Antrum and Epigastric Auscultation in Non Paralyzed Patients: A Prospective, Randomized, Double Blind Study. *Anesthesiology* (in Press)

## Autres publications en rapport avec la thèse

**Bouvet L**, Benhamou D. Les règles du jeûne préopératoire. *Le Praticien en anesthésie réanimation* 2008 ; 12 : 413-421

**Bouvet L**, Boselli E, Chassard D, Allaouchiche B. Les règles du jeûne préopératoire doivent-elles changer ? Congrès du MAPAR 2010, pages 101-8

**Bouvet L**, Chassard D. Ultrasound assessment of gastric volume: what is the good threshold? *Anesth Analg* 2013 (in Press)

**Bouvet L**, Chassard D. Apport de l'échographie pour l'évaluation préopératoire du contenu gastrique. *Ann Fr Anesth Réanim* 2014 (mise au point acceptée pour publication)

## **Abstracts, posters et communications orales**

**Bouvet L**, Allaouchiche B, Bleyzac N, Mion F, Duflo F, Chassard D. Effets prokinétiques de l'érythromycine sur la gastroparésie induite par un stress aigu douloureux. ICAR (2<sup>e</sup> prix du jeune chercheur), Lyon, 2004

**Bouvet L**, Mion F, Bleyzac N, Duflo F, Chassard D. Effects of erythromycin on gastric emptying (GE) in cold-stressed volunteers. ASA, Abstract A1258, Las Vegas, 2004

**Bouvet L**, Miquel A, Boselli E, Chassard D, Benhamou D. Diagnosis of gastric vacuity using a standardized ultrasonographic measurement of the antral area. ASA, abstract A715, Orlando, 2008

**Bouvet L**, Miquel A, Chassard D, Boselli E, Allaouchiche B, Benhamou D. Évaluation de la mesure échographique de l'aire de section antrale pour l'estimation du contenu gastrique. SFAR, Résumé R262, Paris 2009

**Bouvet L**, Miquel A, Chassard D, Boselli E, Benhamou D. Assessment of ultrasonographic measurement of antral area for estimating gastric contents. ASA, abstract A1022, New Orleans, 2009

**Bouvet L**, Boselli E, Chassard D, Allaouchiche B. Gastric insufflation of air related to the mode of apneic mask ventilation during general anesthesia. ASA, abstract A1530, San Diego, 2010

Roden E, De Queiroz M, **Bouvet L**, Combet S, Rhondali O, Berrada K, Chassard D. Mesure de l'aire antrale par échographie chez l'enfant. SFAR, Résumé R404, Paris 2010

**Bouvet L**, Albert ML, Augris C, Chassard D, Allaouchiche B. Détection échographique de l'insufflation gastrique lors de la ventilation d'apnée au masque facial au cours de l'induction de l'anesthésie. SFAR, Résumé R030, Paris 2013

# Sommaire

	<b>Page</b>
INTRODUCTION	19
<b><u>PREMIERE PARTIE</u></b>	<b>21</b>
<b>1. L'INHALATION PULMONAIRE DU CONTENU GASTRIQUE EN ANESTHESIE</b>	<b>23</b>
<b>A. Introduction</b>	<b>23</b>
<b>B. Épidémiologie</b>	<b>25</b>
1. <u>Incidence des inhalations au cours de l'anesthésie</u>	25
2. <u>Circonstances de l'inhalation</u>	27
3. <u>Conséquences cliniques de l'inhalation</u>	29
<b>C. Physiopathologie de l'inhalation pulmonaire du contenu gastrique en anesthésie</b>	<b>32</b>
1. <u>Estomac plein</u>	32
a. <i>La sécrétion acide gastrique</i>	33
b. <i>Les apports alimentaires</i>	33
c. <i>La vidange gastrique</i>	33
2. <u>Incontinence gastro-oesophagienne</u>	34
3. <u>Incompétence pharyngo-laryngée</u>	35
4. <u>Facteurs anesthésiques</u>	35
<b>D. Prévention du risque d'inhalation</b>	<b>39</b>
1. <u>Prévention de l'estomac plein</u>	39
a. <i>Jeûne préopératoire</i>	39
b. <i>Aspiration du contenu gastrique</i>	40
c. <i>Accélération de la vidange gastrique</i>	40
2. <u>Techniques anesthésiques</u>	42
<b>2. PHYSIOLOGIE DE LA MOTRICITÉ ET DE LA VIDANGE GASTRIQUE</b>	<b>46</b>
<b>A. Physiologie</b>	<b>46</b>
1. <u>Données histologiques et anatomiques</u>	46
a. <i>Données macroscopiques</i>	46
b. <i>Structure de la paroi gastrique</i>	47
c. <i>La musculature gastrique</i>	47



<i>d. Système nerveux entérique</i>	48
<i>e. Innervation extrinsèque efférente</i>	48
<i>f. Innervation extrinsèque afférente</i>	49
2. <u>Activité motrice gastroduodénale</u>	50
<i>a. En période interdigestive</i>	50
<i>b. En période postprandiale</i>	51
3. <u>Vidange gastrique</u>	52
<i>a. Évacuation des liquides</i>	52
<i>b. Évacuation des solides</i>	52
4. <u>Contrôle de la motricité gastrique</u>	54
<i>a. Régulation myogénique</i>	54
<i>b. Régulation nerveuse</i>	54
<i>c. Régulation hormonale</i>	55
<i>d. La motiline</i>	55
<b>B. Moyens d'études de la motricité et de la vidange gastrique</b>	56
1. <u>Tests de motricité</u>	56
<i>a. Manométrie</i>	56
<i>b. Barostat électronique</i>	57
<i>c. Techniques non invasives</i>	58
2. <u>Tests explorant la vidange gastrique</u>	58
<i>a. Méthode scintigraphique</i>	58
<i>b. Tests respiratoires</i>	59
<i>c. Le test d'absorption du paracétamol</i>	60
<b>C. Détermination du volume et du contenu gastrique</b>	61
1. <u>Aspiration guidée par gastroscopie</u>	61
2. <u>Aspiration par une sonde naso-gastrique</u>	61
3. <u>Sensibilisation par un marqueur dilué</u>	63
4. <u>Méthodes non invasives</u>	63
<b>D. Échographie gastrique bidimensionnelle</b>	64
1. <u>Échographie du corps de l'estomac</u>	64
2. <u>Échographie antro-pylorique et antrale</u>	66
3. <u>Aspect échographique et mesure de l'aire antrale</u>	68
4. <u>Étude de la vidange gastrique</u>	69
5. <u>Estimation du volume gastrique</u>	71

<b>3. GASTROPARÉSIE LORS D’UN STRESS AIGU DOULOUREUX</b>	73
<b>A. Effets du stress sur la motricité et la vidange gastrique</b>	73
<b>B. Mécanismes</b>	74
<b>C. Conséquences de la gastroparésie de stress</b>	75
<b>4. MOTILIDES – ÉRYTHROMYCINE</b>	76
<b>A. Mécanismes d’action de l’érythromycine</b>	76
1. <u>Études <i>in vitro</i></u>	76
2. <u>Études <i>in vivo</i></u>	77
<b>B. Effets moteurs de l’érythromycine</b>	78
<b>C. Effets prokinétiques de l’érythromycine</b>	79
<b>5. PROBLÉMATIQUES</b>	82
<b><u>DEUXIEME PARTIE</u></b>	85
<b>1. ESTIMER LE CONTENU GASTRIQUE</b>	87
<b>A. Étude préliminaire</b>	87
1. <u>Introduction</u>	87
2. <u>Matériels et méthodes</u>	88
3. <u>Résultats</u>	89
4. <u>Discussion</u>	96
<b>B. Évaluation clinique de la mesure échographique de l’aire de section antrale pour l’estimation du volume du contenu gastrique en période préopératoire</b>	98
1. <u>Objectifs de l’étude</u>	98
2. <u>Matériels et méthodes</u>	99
3. <u>Résultats</u>	101
4. <u>Discussion</u>	111
<b>C. Conclusions</b>	116
<b>2. RÉDUIRE LE CONTENU GASTRIQUE</b>	118
<b>A. Étude des effets prokinétiques de l’érythromycine A lors de la gastroparésie induite par un stress aigu douloureux</b>	118
1. <u>Objectifs de l’étude</u>	118
2. <u>Matériels et méthodes</u>	118

<i>a. Sujets</i>	118
<i>b. Protocole expérimental</i>	119
<i>c. Mesure de la vidange gastrique des solides</i>	121
<i>d. Calcul de la vidange gastrique des liquides</i>	121
<i>e. Paramètres cliniques enregistrés</i>	122
<i>f. Analyse statistique</i>	123
3. <u>Résultats</u>	123
4. <u>Discussion</u>	130
5. <u>Conclusions</u>	133
<b>B. Insufflation gastrique secondaire à la ventilation en mode pression contrôlée au masque facial lors de l'induction de l'anesthésie</b>	134
1. <u>Objectifs de l'étude</u>	134
2. <u>Matériels et méthodes</u>	136
3. <u>Résultats</u>	140
4. <u>Discussion</u>	149
5. <u>Conclusions</u>	152
<b><u>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES</u></b>	153
<b><u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u></b>	157
<b><u>ANNEXES : articles publiés</u></b>	177

## INTRODUCTION

L'anesthésie générale expose au risque d'inhalation trachéo-bronchique du contenu gastrique, complication redoutée car potentiellement grave par la survenue d'asphyxie aiguë ou de pneumopathie d'inhalation de sévérité variable.

La physiopathologie de cette complication est complexe et multifactorielle. Elle associe classiquement, à des degrés variables, les trois événements suivant : l'augmentation du contenu gastrique, qu'il soit liquide ou solide, alimentaire ou non ; l'incontinence gastro-œsophagienne, qui peut préexister à la prise en charge anesthésique du patient (hernie hiatale par exemple), être secondaire à l'augmentation de la pression intragastrique, par exemple lorsque de l'air a été insufflé dans l'estomac, ou être consécutive à une incompetence du sphincter inférieur de l'œsophage sous l'action de médicaments de l'anesthésie ; l'incompétence laryngée, qui survient lors de toute anesthésie générale.

Dans une première partie, seront exposées les données épidémiologiques et physiopathologiques de l'inhalation pulmonaire du contenu gastrique. Seront ensuite rappelées les données physiologiques ainsi que les méthodes d'étude de la motricité et de la vidange gastrique, suivi d'un rappel des techniques permettant l'estimation du contenu gastrique. Puis, nous nous intéresserons plus particulièrement aux effets du stress aigu douloureux sur la vidange gastrique et aux effets prokinétiques de l'érythromycine.

Dans une deuxième partie, nous présenterons les travaux réalisés qui ont visé plusieurs objectifs :

- aider au diagnostic de l'estomac plein à l'aide d'études échographiques portant sur la mesure de l'aire antrale,

- évaluer les effets prokinétiques de l'érythromycine lors de la gastroparésie induite par un stress aigu douloureux chez des volontaires sains,

- déterminer une pression inspiratoire optimale permettant de limiter le risque d'insufflation d'air dans l'estomac tout en assurant une ventilation pulmonaire adaptée lors de la ventilation d'apnée qui précède l'intubation trachéale.



**PREMIERE PARTIE**



# 1. L'INHALATION PULMONAIRE DU CONTENU GASTRIQUE EN ANESTHESIE

## A. Introduction

L'inhalation pulmonaire du contenu gastrique en anesthésie est définie comme étant la pénétration dans l'arbre trachéobronchique de particules alimentaires en provenance de l'estomac. Ce mécanisme est à différencier des cas d'inhalation bronchique du bol alimentaire sans passage de celui-ci dans l'estomac.

L'identification de cette complication anesthésique a pris près d'un siècle. En 1848, JY Simpson<sup>1</sup> décrit dans le Lancet le cas d'une jeune fille de quinze ans, qui au décours d'une anesthésie au chloroforme pour l'extraction d'un ongle incarné d'un orteil présenta une crise convulsive, traitée initialement par l'ingestion d'un mélange de Brandy et d'eau. Après une phase d'amélioration clinique et le renouvellement de l'administration de Brandy, l'arrêt cardio-circulatoire survint brutalement. Ce décès fut initialement attribué au chloroforme.<sup>2</sup> Dans son rapport d'autopsie constatant la présence d'un œdème pulmonaire, Simpson rejette cette hypothèse et conclut que le décès a été consécutif aux méthodes utilisées pour la réanimation de cette patiente.<sup>1</sup> L'inhalation pulmonaire du contenu gastrique (eau, Brandy), et l'asystolie consécutive à l'utilisation du chloroforme restent aujourd'hui les deux hypothèses les plus probables concernant cet accident qui survenait seulement 12 mois après la première anesthésie générale à l'éther sulfurique rectifié pratiquée par le docteur Morton au Massachussets General Hospital de Boston.<sup>2</sup>

En 1946, Curtis L Mendelson<sup>3</sup> a publié 66 cas de pneumopathies de régurgitation recensés parmi 44 016 parturientes entre 1932 et 1945, correspondant à une incidence de 0,15 %, ayant conduit à deux décès. Toutes les inhalations rapportées par Mendelson étaient survenues alors que les patientes recevaient une anesthésie par éther avec une ventilation spontanée au masque et qu'aucune règle de jeûne n'existait en salle d'accouchement. Dans le même article, Mendelson précisa chez le lapin les mécanismes et les conséquences de l'inhalation pulmonaire, lui permettant en conclusion d'édicter des règles afin de réduire le risque de survenue d'inhalation du contenu gastrique en anesthésie obstétricale : application d'un jeûne durant le travail obstétrical, privilégier les techniques d'anesthésie locale à



l'anesthésie générale chaque fois que cela est possible, alcalinisation du contenu gastrique avant l'anesthésie générale, disposer d'une aspiration, utiliser un masque transparent lors de l'anesthésie générale, savoir reconnaître rapidement la survenue de cette complication afin de débiter un traitement adapté.<sup>3</sup> Ces règles, définies en anesthésie obstétricale, ont été rapidement élargies à toutes les circonstances où existe un risque majoré d'inhalation du contenu gastrique, correspondant à la situation du patient avec un « estomac plein ».

Dans son article, Mendelson opposait deux tableaux cliniques et physiologiques différents :

- La pneumopathie d'inhalation du contenu gastrique alimentaire où le syndrome clinique et l'évolution sont dominés par l'obstruction des voies aériennes et les réactions parenchymateuses liées aux particules alimentaires elles-mêmes : granulome inflammatoire, surinfection.
- Le syndrome de Mendelson, qui est l'inhalation de liquide gastrique plus ou moins pur et de pH acide, inférieur à 2,5.

Les conceptions les plus récentes de l'inhalation se basant sur des travaux ultérieurs individualisent plusieurs tableaux cliniques aux conséquences variables en fonction de la substance ou du mélange inhalé :

- L'inhalation de liquide gastrique au pH acide (inférieur à 2,5) : classique syndrome de Mendelson avec survenue de l'œdème pulmonaire de type lésionnel et altération caustique de la membrane alvéolo-capillaire.
- L'inhalation de grosses particules alimentaires pouvant générer asphyxie aiguë, atélectasies et infections secondaires. L'inhalation de féculents conduirait ainsi invariablement au décès.<sup>4</sup>
- L'inhalation de liquide gastrique sous la forme de petites particules d'aliments digérés pouvant aussi être responsable d'œdème aigu pulmonaire lésionnel.
- L'inhalation de liquide de stase lors des occlusions intestinales à l'origine d'infections et d'abcès particulièrement graves de par la nature des germes en cause.
- L'inhalation d'alcool ou de bile responsable d'une pneumopathie semblable au syndrome de Mendelson. S'en approche, l'inhalation d'anti-acides, de sucralfates.<sup>5</sup>
- L'inhalation de liquide gastrique à pH neutre et sans aliment, induisant, en fonction de la quantité inhalée, un œdème aigu pulmonaire lésionnel semblable à celui de la noyade qui peut conduire à l'asphyxie si la quantité est importante.<sup>6</sup>

## **B. Epidémiologie**

### 1. Incidence des inhalations au cours de l'anesthésie

La détermination de l'incidence de l'inhalation bronchique reste imprécise car, d'une part, le diagnostic est souvent ignoré, et d'autre part cette complication est rarement déclarée. En 1946, Mendelson rapportait une incidence de l'inhalation du contenu gastrique de 66 / 44 016, soit 15 / 10 000 parturientes.<sup>3</sup>

En 1993, Warner et coll.<sup>7</sup> rapportaient une incidence de 67 inhalations sur 215 488 anesthésies réalisées entre 1985 et 1991, et plus récemment, Sakai et coll.<sup>8</sup> ont rapporté une incidence de 14 inhalations sur 99 441 anesthésies réalisées entre 2001 et 2004, soit une incidence comprise entre 1,5 et 3 pour 10 000 anesthésies chez l'adulte. En pédiatrie, l'incidence de l'inhalation pulmonaire serait un peu plus élevée, comprise entre 2 et 11 / 10 000 anesthésies.<sup>7,9-11</sup> Le tableau 1 recense toutes les séries de la littérature où le nombre d'inhalations a été relevé de manière formelle et enregistré par les auteurs comme une complication per-anesthésique. La comparaison des données rapportées par ces études reste néanmoins délicate, car pour la plupart, des paramètres tels que le type de chirurgie, le contexte d'urgence, les méthodes de préventions, etc. ne sont pas précisés.

Auteur Période d'étude	Contexte de l'anesthésie générale	Nombre d'anesthésies	Cas d'inhalation	Ratio / 10 000
Mendelson 1932-1945	Obstétrique	44 016	66	15
Blitt 1970	Tous types	900	6	66,7
Krantz 1962-72	Manœuvres obstétricales sans intubation	37 282	5	1,3
Krantz 1962-72	Césariennes (patientes intubées)	3076	7	22,8
Tiret 1978-82	Tous types	198 103	27	1,4
Cohen 1975-83	Tous types	112 000	72	6,4
Olsson 1975-83	Césariennes	2643	4	15
Olsson 1975-83	Tous types	185 358	87	4,7
La Rosa 1980-90	Césariennes	10 017	7	7
Warner 1985-91	Tous types	215 488	67	3,1
Mellin-Olsen 1989-93	Tous types	85 594	25	2,9
Kubota 1962-92	Tous types	85 708	0	0
Vergheze 1992-93	Tous types	39 824	1	0,2
Soreide 1996	Gynécologie Obstétrique	30 000	11	3,6
Borland 1988-93	Pédiatrie	50 880	52	10,2
Neelakanta 1991-94 1996-2000	Tous types	199 429	23	1,2
Sakai 2001-04	Tous types	99441	14	1,4
Landreau 2002-07	Tous types	117033	40	3,4
Bernardini 1997-08	Tous types	30082	7	2,3

**Tableau 1. Incidences rapportées dans la littérature de l'inhalation pulmonaire du contenu gastrique en anesthésie.**<sup>3,7-22</sup>

## 2. Circonstances de l'inhalation

L'inhalation survient dans plus de 50 % des cas lors de l'induction anesthésique,<sup>7,16,23,24</sup> principalement pendant la laryngoscopie, en rapport avec une anesthésie de mauvaise qualité (non respect des procédures en cas de patient à risque ou relaxation musculaire insuffisante pour la laryngoscopie) ou des difficultés d'intubation, mais aussi lors de la ventilation manuelle au masque facial précédant la laryngoscopie. L'utilisation du masque laryngé ne semble pas augmenter le risque d'inhalation du contenu gastrique par rapport à l'intubation, dès lors que les patients ont été préalablement sélectionnés :<sup>25</sup> respect d'un jeûne préopératoire, exclusion des patients ayant une occlusion intestinale, des femmes enceintes, des chirurgies urgentes avec une durée de jeûne préopératoire inférieure à 12 h, des interventions portant sur les voies aériennes ainsi que des interventions réalisées en décubitus ventral.<sup>11</sup> Le masque laryngé peut aussi être utilisé en ventilation contrôlée, lors de chirurgies gynécologiques laparoscopiques ou laparotomiques, ou d'interventions prolongées (> 2 heures), sans majoration du risque d'inhalation.<sup>21</sup>

L'extubation du patient représente l'autre période à risque d'inhalation (36 % des cas dans l'étude de Warner et coll.<sup>7</sup>). Elle peut survenir également lors de sédations anesthésiques isolées ou complétant une anesthésie régionale.<sup>7,8</sup> Warner et coll.<sup>7</sup> rapportent également trois cas d'inhalation sur 67 survenus avant le début de l'anesthésie. En 1970, Blitt et coll.<sup>12</sup> ont par ailleurs rapporté la survenue de régurgitations et d'inhalations pulmonaires du contenu gastrique chez 6 % des patients durant la période péri-opératoire, et 8 % des inhalations ont été observées en salle de surveillance post-interventionnelle dans l'étude de Landreau et coll.<sup>16</sup>

Les conditions prédisposant à l'inhalation du contenu gastrique en anesthésie sont résumées dans le tableau 2.

-non respect du jeûne préopératoire	-présence d'une sonde gastrique
-chirurgie urgente	-traitement par morphiniques
-grossesse	-obésité
-reflux gastro-œsophagien	-troubles de la conscience
-ulcère gastroduodéal	-position de lithotomie
-diabète	-obstruction digestive
-pathologie abdominale	-anxiété
-classe ASA élevée	-sexe masculin
-traumatisme crânien	-âges extrêmes

**Tableau 2. Facteurs de risque d'inhalation du contenu gastrique identifiés dans la littérature.**<sup>7-11,16-18,20,23,26,27</sup> ASA : American Society of Anesthesiologists

Il est à noter que le non respect du jeûne préopératoire ne constitue pas le seul facteur de risque de survenue d'une inhalation. Dans la majorité des cas, l'inhalation survient chez des patients ne présentant pas de critère d'estomac « plein » défini par un jeûne inférieur à six heures ou l'existence d'un syndrome occlusif.<sup>16,23,28</sup>

Parmi les facteurs de risque, le contexte d'urgence et le grade ASA (American Society of Anesthesiologists) du patient sont des facteurs particulièrement importants. Warner et coll.<sup>7</sup> rapportent ainsi que le risque d'inhalation passe de 1 / 10 000 pour les patients de classe ASA 1 opérés en chirurgie programmée et 3 / 10 000 pour les patients de classe ASA 1 opérés en urgence, à 7 / 10 000 pour les patients de classe ASA 4 opérés en chirurgie programmée et 29 / 10 000 pour les patients de classe ASA 4 opérés en urgence. Egalement, sur les quarante cas d'inhalations répertoriés pour 117 033 anesthésies entre 2002 et 2007 au CHU de Limoges,<sup>16</sup> l'urgence multipliait par 4,5 le risque de survenue d'une inhalation, et les patients avec un score ASA 3 ou 4 représentaient plus de 50 % des cas d'inhalations. En pédiatrie, Borland et coll.<sup>9</sup> rapportent également une incidence significativement accrue des inhalations chez les enfants ayant un grade ASA supérieur ou égal à 3.

En obstétrique, le risque d'inhalation serait deux à trois fois plus important qu'en chirurgie générale, variant selon l'acte pratiqué. Ainsi, dans la littérature, l'incidence varie de 1,6 / 10 000 anesthésies générales pour accouchement par voie basse à 11 / 10 000 anesthésies générales pour césarienne.<sup>13,19,26</sup>

Certains types de chirurgies et d'actes exposeraient à un risque majoré d'inhalation du contenu gastrique, notamment la chirurgie gastro-oesophagienne par voie trans-thoracique plutôt que par voie abdominale et cervicale, les actes médicaux gastro-intestinaux (notamment l'endoscopie digestive haute, surtout lorsqu'elle est réalisée en urgence), la chirurgie digestive et la chirurgie traumatologique.<sup>8,24,29</sup> Cependant, l'indication de l'acte chirurgical n'est pas toujours indépendante d'autres facteurs de risque d'inhalation, notamment de la classe ASA du patient ou du contexte d'urgence.

Dans la plupart des séries publiées, une minorité des patients ayant inhalé n'avait pas de facteurs de risque d'inhalation.<sup>7,8,10,16,23</sup> Dans les études de Landreau et coll.<sup>16</sup> et Kluger et Short,<sup>23</sup> seuls 14 % des patients ayant inhalé ne présentaient aucun facteur de risque, et dans la série rapportée par Sakai et coll.,<sup>8</sup> tous les patients avaient au moins un facteur de risque. A noter cependant que Warner et coll.<sup>7</sup> ne retrouvaient la présence d'au moins un facteur de risque (hors grade ASA et contexte d'urgence) que chez 24/52 patients ayant inhalé. L'association de plusieurs facteurs de risque semble augmenter le risque global d'inhalation.<sup>16,23</sup>

Enfin, les études publiées ces vingt dernières années soulignent l'importance de la stratégie anesthésique appliquée pour l'anesthésie générale, indépendamment même de la présence d'autres facteurs de risque, dans la survenue d'inhalations pulmonaires du contenu gastrique.<sup>7,8,23,30</sup>

### 3. Conséquences cliniques de l'inhalation

L'inhalation pulmonaire peut rester asymptomatique ou se caractériser par la présence d'une opacité pulmonaire non systématisée prédominant classiquement à droite à la radiographie thoracique, l'apparition d'une toux, une désaturation en oxygène modérée en période post-opératoire, ou d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë pouvant nécessiter la ventilation mécanique en réanimation pouvant conduire au décès du patient.<sup>7,8,16,18,23,31</sup> Warner et coll.<sup>7</sup> rapportent le décès per-opératoire d'un patient ayant inhalé du liquide biliaire avec des particules alimentaires avant l'induction de l'anesthésie, sans rattacher cependant formellement ce décès à l'inhalation.

Peu d'études ont évalué la morbidité secondaire à l'inhalation pulmonaire du contenu gastrique. Olsson et coll.<sup>18</sup> ont rapporté 46 % de pneumopathies d'inhalation parmi les 87 cas d'inhalations recensés sur 185 385 anesthésies générales, dont 17 % ont nécessité une ventilation mécanique. Dans l'étude rétrospective de Warner et coll.,<sup>7</sup> la morbidité consécutive à l'inhalation pulmonaire, définie par la nécessité d'un séjour en soins intensifs ou en réanimation ou par le développement de complications pulmonaires, s'élevait à 18 patients pour 67 inhalations, soit 26 % des inhalations identifiées et un taux de morbidité global de 1 / 11 971 anesthésies générales. Dans cette étude, une ventilation mécanique avait été nécessaire pour 13 patients, soit 19,4 % des patients ayant inhalés. Plus récemment, Sakai et coll.<sup>8</sup> ont rapporté que six patients avaient présenté des complications pulmonaires sur les 14 cas d'inhalation identifiés parmi 99 441 anesthésies générales, soit un taux de morbidité de 1 / 16 573 anesthésies générales. En France, Landreau et coll.<sup>16</sup> rapportent entre 2002 et 2007 un taux de morbidité plus élevé, de 1 / 5573 patients.

La mortalité fluctue selon les séries entre 0 et 4,5 /10 000 anesthésies, soit une incidence comprise entre 0 et 5 % après inhalation.<sup>7,23,30</sup> L'inhalation expliquait 8 % des 153 décès survenus durant une endoscopie digestive haute réalisée chez 33 854 patients en 1999 en Angleterre.<sup>29</sup> L'analyse secondaire des décès par inhalation de liquide gastrique dans le cadre de l'enquête de mortalité SFAR-INSERM conduite en France en 1999 montre que les décès consécutifs au syndrome de Mendelson représentaient un cinquième des décès totalement ou partiellement imputables à l'anesthésie.<sup>24</sup> Le tableau 3 recense les séries de la littérature où le décès du patient a été attribué directement à l'inhalation du contenu gastrique.<sup>3,7,8,11,14,16-21,24,32-36</sup>

Les facteurs de risque associés à la morbi-mortalité de l'inhalation pulmonaire du contenu gastrique sont partiellement connus. L'âge et un score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) élevés sont associés à une fréquence accrue de complications pulmonaires et à une mortalité plus importante.<sup>7,8,24</sup>

L'obstétrique ne représente qu'une infime part des décès consécutifs à une inhalation pulmonaire du contenu gastrique,<sup>7,24,37</sup> alors que, nous l'avons vu, le risque d'inhalation est augmenté dans ce contexte. Ce paradoxe peut s'expliquer d'une part par l'utilisation très large des techniques d'anesthésie régionale (rachianesthésie, anesthésie et analgésie péridurale) en salle d'accouchement réduisant le risque de recours à une anesthésie générale,<sup>38,39</sup> et d'autre

part par la rareté des comorbidités et l'âge jeune des parturientes, réduisant le risque de décès consécutif à l'inhalation.

Auteur et année	Contexte	Nombre d'anesthésies	Nombre de décès attribués à l'inhalation	Cas pour 10 000
Mendelson 1932-46	Gynécologie Obstétrique	44 016	2	0,45
Greene 1959	Tous types	120 935	3	0,25
Crawford 1970	Obstétrique	2 630 150	18	0,07
Marx 1973	Tous types	34 145	14	4,1
Harrison 1967-76	Tous types	240 483	2	0,08
Hunter 1983	Obstétrique	1 500 000	11	0,07
Tiret 1975-83	Tous types	198 103	4	0,2
Olsson 1986	Tous types	185 358	4	0,2
Warner 1985-91	Tous types	215 488	4	0,2
Mellin-Olsen 1989-93	Tous types	85 594	0	0
Kubota 1962-92	Tous types	85 708	0	0
Verghese 1992-93	Tous types	39 824	0	0
Soreide 1996	Gynécologie Obstétrique	30 000	4	1,3
Borland 1988-93	Pédiatrie	50 880	0	0
Auoy 1999	Tous types			0,045*
Neelakanta 1991-94 1996-2000	Tous types	199 429	1	0,05
Sakai 2001-04	Tous types	99 441	1	0,1
Landreau 2002-07	Tous types	117 033	5	0,4
Bernardini 1997-08	Tous types	30 082	0	0

**Tableau 3. Mortalité de l'inhalation pulmonaire du contenu gastrique.**<sup>3,7,8,11,14,16-21,24,32-36</sup>

\*Taux annuel estimé d'un décès pour 221 000 anesthésies générales



## C. Physiopathologie de l'inhalation du contenu gastrique en anesthésie

Classiquement, trois conditions sont nécessaires pour que survienne une inhalation du contenu gastrique :<sup>26,31,40</sup>

-estomac « plein », secondaire au non respect des règles du jeûne préopératoire en chirurgie programmée, ou à une altération de la vidange gastrique d'origine médicale ou dans le contexte de l'urgence ;

-incontinence gastro-oesophagienne, correspondant à une pression du sphincter inférieur de l'œsophage inférieure à la pression abdominale ;

-incompétence pharyngo-laryngée à l'origine d'une absence de protection des voies aériennes supérieures.

La pratique de l'anesthésie générale peut interférer sur ces trois facteurs et favoriser ainsi la survenue d'inhalations du contenu gastrique.

### 1. Estomac plein

Le volume du contenu gastrique définissant l'« estomac plein » reste mal déterminé.<sup>41</sup> La classique valeur seuil de 25 mL ou 0,4 mL.kg<sup>-1</sup> associée à un pH inférieur à 2,5 se réfère au volume instillé dans les voies ariennes induisant des lésions pulmonaires chez le singe.<sup>26</sup> D'autres auteurs ont rapporté chez l'animal des valeurs plus élevées, comprises entre 1 et 2 mL.kg<sup>-1</sup> selon le pH du liquide, permettant d'établir que la valeur critique du volume inhalé entraînant une inhalation sévère chez l'Homme pourrait être estimée à 0,8 mL.kg<sup>-1</sup> pour un pH acide.<sup>42</sup> La valeur critique du volume inhalé dépend donc de la nature du liquide inhalé, caractérisée par son pH mais aussi par la présence de particules solides ou même de débris alimentaires qui peuvent provoquer une asphyxie aiguë.

Chez le chat anesthésié et maintenu en ventilation spontanée (n = 7), le volume d'eau contenu dans l'estomac induisant des régurgitations spontanées est compris entre 8 et 41 mL.kg<sup>-1</sup> (moyenne : 20,8 mL.kg<sup>-1</sup>) selon les chats,<sup>43</sup> correspondant à un volume au moins dix fois supérieur à celui du liquide acide injecté dans la trachée induisant des lésions pulmonaires. Cependant, outre l'importante variabilité du volume d'eau intragastrique

induisant une régurgitation spontanée d'un chat anesthésié à l'autre, d'autres facteurs peuvent modifier la valeur de ce volume critique, tels que la nature du contenu gastrique (solide ou liquide), le médicament utilisé pour l'anesthésie (effet sur le sphincter inférieur de l'œsophage) ainsi que les autres facteurs impliqués dans l'incontinence gastro-œsophagienne et les facteurs anesthésiques qui sont décrits plus loin.

Ainsi, s'il semble exister une relation entre le volume inhalé, ses caractéristiques, et la sévérité des lésions pulmonaires, il reste difficile aujourd'hui d'établir, en dehors des cas où le volume gastrique est très élevé, l'existence d'une relation étroite entre le volume du contenu gastrique, la probabilité d'inhalation de ce contenu et la probabilité de survenue de lésions pulmonaires consécutives à cette inhalation.

Le volume du contenu gastrique est déterminé par trois facteurs :

*a. La sécrétion acide gastrique*

Elle peut être majorée lors d'ulcère gastrique ou pendant la grossesse.<sup>44</sup>

*b. Les apports alimentaires*

L'effet de l'apport alimentaire sur le volume du contenu gastrique dépend principalement de la capacité de l'estomac à assurer la vidange du bol alimentaire vers l'intestin (vidange gastrique).

*c. La vidange gastrique*

Plusieurs facteurs contribuent à ralentir la vidange gastrique :

- Densité calorique du repas.
- Stress douloureux aigu, par exemple lors d'urgences chirurgicales, selon des mécanismes détaillés plus loin.
- Opiacés, quel que soit leur mode d'administration, selon un effet dose dépendant.<sup>45</sup>
- Pathologies digestives médicales (sclérodermie, amylose) ou chirurgicales (occlusion, compression extrinsèque tumorale, dénervation vagale).
- Pathologies neurologiques (syndromes dysautonomiques, tétraplégie, maladie de Parkinson).
- Pathologies endocriniennes (diabète mal équilibré et ancien,<sup>46</sup> dysautonomie diabétique, hypothyroïdie mal équilibrée).

- Travail obstétrical, qui s'accompagne d'un ralentissement de la vidange gastrique des solides persistant en post-partum.<sup>47,48</sup>

- Tabagisme chronique alors que le port de patch nicotinique ne modifierait pas la vidange gastrique.<sup>49,50</sup> La consommation de cannabis ainsi que les situations d'éthylisme aigu s'accompagnent d'un ralentissement significatif de la vidange gastrique.<sup>51,52</sup>

A noter que l'obésité et la grossesse en dehors du travail n'altèrent pas la vidange gastrique des liquides.<sup>53-55</sup> L'anxiété seule, ainsi que les médicaments anxiolytiques (benzodiazépine), n'auraient pas de retentissement sur la vidange gastrique.<sup>56-58</sup>

## 2. Incontinence gastro-œsophagienne

La perte de la continence gastro-œsophagienne peut se faire selon deux mécanismes pouvant être associés :<sup>8,23</sup>

- ***régurgitation passive*** (80% des cas),<sup>8,23</sup> soit parce que la pression intragastrique est supérieure à celle du sphincter inférieur de l'œsophage du fait d'un contenu gastrique important ou d'une toux à l'induction, soit parce que le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage est anormalement diminué.

La hernie hiatale est l'une des principales étiologies de reflux gastro-œsophagien. Cette pathologie est fréquente, puisqu'elle concerne 30 % de la population,<sup>59</sup> sans être nécessairement associée à des reflux. Seules les hernies hiatales symptomatiques, c'est à dire associées à des reflux gastro-œsophagiens nécessitant un traitement, surtout si ces reflux sont indépendants des prises alimentaires, semblent être associées à un risque majoré d'inhalation, qu'il faut rechercher et prendre en compte lors de l'établissement de la stratégie anesthésique.<sup>16</sup> L'obésité s'accompagne d'une incidence significativement accrue de hernie hiatale symptomatique, dont le risque est alors multiplié par trois.<sup>60</sup>

Au cours de la grossesse, la modification de la position de l'estomac et donc de l'angle œso-gastrique, associée à une diminution du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage sous l'effet de la progestérone et à l'élévation de la pression intragastrique par l'utérus gravide, favorise le reflux passif de liquide gastrique.<sup>61</sup> Ces manifestations cliniques peuvent être présentes dès la 15<sup>ème</sup> semaine de gestation, et persister une semaine après l'accouchement.<sup>62</sup>

Egalement, la présence d'une sonde naso-gastrique, indépendamment de son diamètre, favorise le reflux du contenu gastrique vers l'œsophage,<sup>63</sup> et son retrait est d'ailleurs recommandé par de nombreux auteurs avant l'intubation ou l'extubation.<sup>41</sup>

Des médicaments interfèrent sur la pression du sphincter inférieur de l'œsophage. Certains l'augmentent : métopropramide,<sup>64</sup> érythromycine,<sup>65</sup> succinylcholine,<sup>66</sup> pancuronium,<sup>67,68</sup> d'autres la diminuent : atropine,<sup>69</sup> diazépam,<sup>70</sup> morphine,<sup>70</sup> halothane et isoflurane,<sup>71</sup> thiopental.<sup>66</sup> La kétamine et le propofol, administrés aux posologies habituelles en anesthésie, n'auraient pas d'effet sur la pression du sphincter inférieur de l'œsophage.<sup>72,73</sup>

Enfin, la manœuvre décrite par Sellick en 1961,<sup>74</sup> consistant en une compression trachéale antérieure, s'accompagne, chez le porc anesthésié et chez l'Homme, d'une diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage,<sup>75-77</sup> même si cette manœuvre ne semble pas engendrer plus de reflux gastro-œsophagiens chez le volontaire.<sup>78</sup>

- **vomissements actifs** dans 20% des cas,<sup>8,23</sup> notamment lorsque l'anesthésie est de mauvaise qualité ou que des opiacés ont été prescrits en prémédication. Auroy et coll.<sup>24</sup> ont rapporté que la quasi-totalité des patients décédés suite à une inhalation pulmonaire du contenu gastrique avaient présenté des vomissements à l'induction.

### 3. Incompétence pharyngo-laryngée

L'existence de déficits neurologiques à l'origine de troubles de la conscience et d'une incompétence pharyngo-laryngée, pouvant être secondaire à un état pathologique (accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien, intoxication, etc.), à une sédation, à l'induction de l'anesthésie générale (ventilation au masque facial lors de l'apnée précédant l'intubation), ou à l'administration de myorelaxants, favorise le passage du contenu gastrique dans l'arbre trachéo-bronchique en l'absence de protection des voies aériennes.<sup>7,8,23,79,80</sup> Une incompétence pharyngo-laryngée d'origine neurologique ou secondaire à une sédation était associée à la survenue d'une inhalation pulmonaire dans 7,5 % des cas recensés par Kluger et Short en 1999.<sup>23</sup>

### 4. Facteurs anesthésiques

Les études épidémiologiques réalisées ces vingt dernières années rapportent l'application de stratégies anesthésiques inadaptées et la mauvaise gestion des voies aériennes supérieures

comme une condition fréquemment associée à la survenue de l'inhalation pulmonaire du contenu gastrique en anesthésie.<sup>7,8,10,16,23,24,26,81</sup> Soixante pour cent des inhalations auraient pu être évitées dans l'étude de Kluger et Short<sup>23</sup> si les recommandations usuelles avaient été respectées.

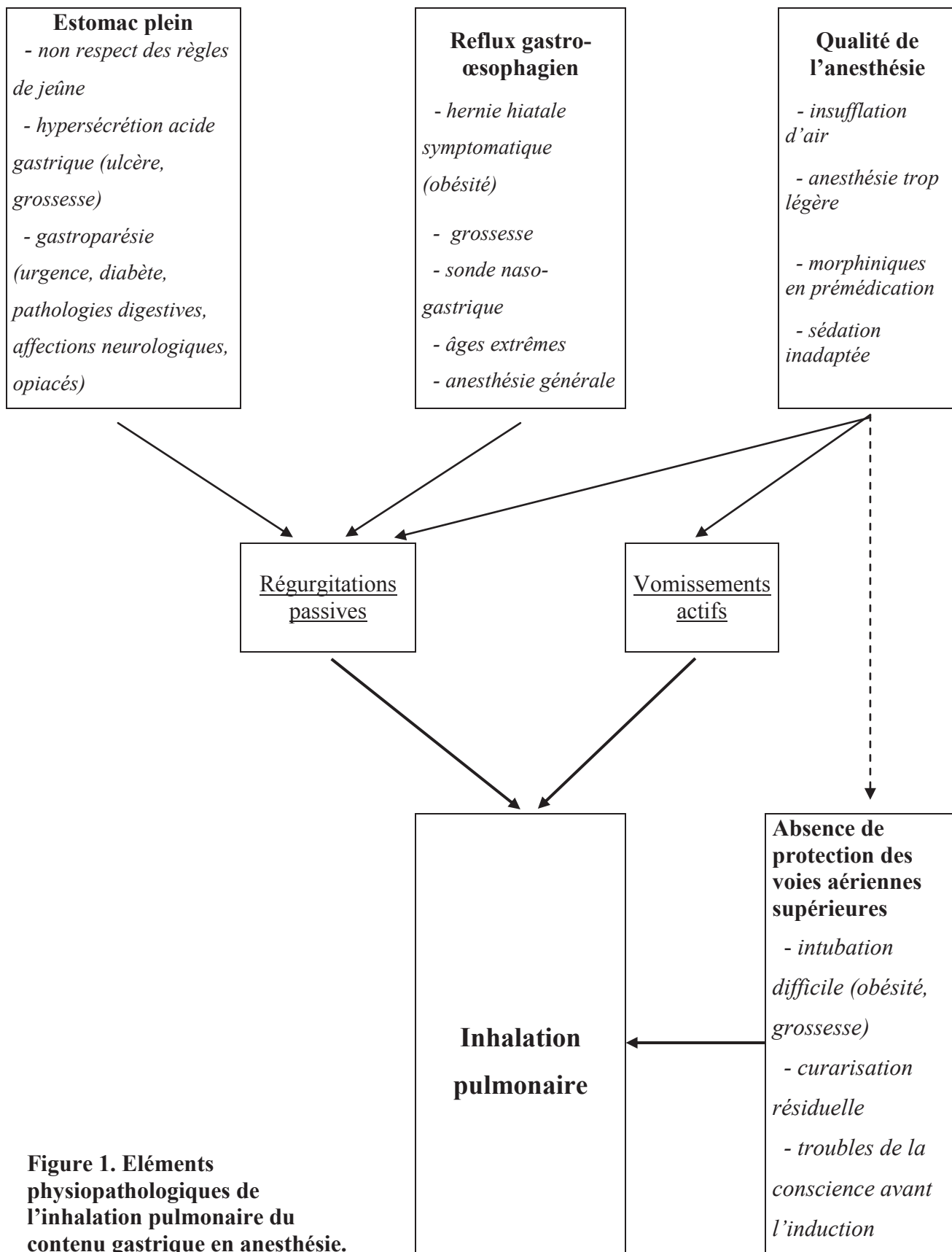
L'insufflation d'air dans l'estomac, la toux due à une anesthésie trop légère pendant la laryngoscopie, peuvent favoriser la survenue d'épisodes de régurgitations gastro-oesophagiennes, surtout lorsque l'intubation est difficile et que la laryngoscopie se prolonge, même en l'absence d'autres facteurs de risque.<sup>7</sup> Lorsque des facteurs de risque sont identifiés, l'application de stratégies anesthésiques inadaptées représente le facteur de risque le plus important de survenue d'une inhalation pulmonaire.<sup>7,8,16,23,24,82</sup>

Parmi les 22 cas d'inhalations survenues pendant la laryngoscopie dans l'étude de Warner et coll.,<sup>7</sup> 14 étaient associés à une relaxation musculaire inadéquate, et pour 13 patients, l'inhalation est survenue alors qu'aucun facteur de risque n'avait été identifié. Dans cette même étude, sept cas d'inhalations sur les 67 enregistrés sont survenus lors d'une sédation avec ventilation au masque facial chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque.<sup>7</sup> Sakai et coll.<sup>8</sup> rapportent également deux cas d'inhalations survenues lors de sédation trop profonde sans contrôle des voies aériennes supérieures, ainsi que deux cas imputables à la réalisation d'une sédation chez des patients présentant des facteurs de risque évident d'inhalation pour lesquels une anesthésie générale avec intubation aurait dû être réalisée. Auroy et coll.<sup>24</sup> rapportent dans leur analyse des décès par inhalation de liquide gastrique en France en 1999, que si le risque d'inhalation avait bien été identifié avant l'anesthésie, la stratégie anesthésique n'avait néanmoins pas été conforme aux recommandations dans la presque totalité des cas. Landreau et coll.<sup>16</sup> confirment ce constat en déplorant que la technique d'induction et d'intubation en séquence rapide n'ait pas été appliquée chez la moitié des patients avec un estomac plein et que, par ailleurs, aucun des cinq patients décédés d'inhalation parmi 117 033 anesthésies n'aient reçu de prophylaxie par anti-H<sub>2</sub> ou antiacide.

Par ailleurs, la curarisation résiduelle (définie par un rapport T4/T1 < 0,9 au train-de-quatre sur l'adducteur du pouce) au réveil et à l'extubation du patient s'accompagne d'une altération significative de la protection des voies aériennes supérieures et serait associée à une augmentation des complications pulmonaires post-opératoires, consécutives à la survenue d'inhalations bronchiques.<sup>79,80</sup> Le monitoring systématique de la curarisation et l'application

des recommandations portant sur l'antagonisation des curares doivent faire disparaître ce risque.<sup>83</sup> Ces recommandations sont pourtant encore insuffisamment suivies actuellement.<sup>84</sup>

En obstétrique, la combinaison des différentes modifications physiologiques évoquées ci-dessus (augmentation du volume et de l'acidité gastrique, relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage, élévation de la pression intragastrique) conduisent à considérer la parturiente comme ayant un risque majoré d'inhalation pulmonaire du contenu gastrique à partir d'une période variant, selon les auteurs, de la 14<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhées au troisième trimestre, justifiant la préconisation du recours à la technique d'induction et d'intubation en séquence rapide systématique lors d'une anesthésie générale pour une intervention non obstétricale ou pour une césarienne.<sup>40</sup> Pourtant, malgré une amélioration notable des pratiques depuis 25 ans,<sup>38,85</sup> l'intubation trachéale serait réalisée dans moins de 10 % des cas lors d'anesthésies générales pour des gestes courts pratiqués en urgence (manœuvres d'extraction ou révisions utérines par exemple).<sup>86,87</sup> Cette distorsion de pratique est justifiée par la crainte de l'intubation difficile ainsi que par la courte durée de l'acte, encore que celui-ci puisse se prolonger pendant une heure.<sup>86</sup> Cette distorsion est une pratique ancienne,<sup>13,88</sup> suscitant d'autant plus facilement l'adhésion des anesthésistes que des études rétrospectives n'ont pas rapporté de majoration du risque d'inhalation liée à cette pratique.<sup>13,37</sup> Néanmoins, seule une évaluation prospective multicentrique des conséquences de cet écart de pratique permettrait d'envisager de faire évoluer les recommandations actuelles.<sup>89</sup>



**Figure 1. Éléments physiopathologiques de l'inhalation pulmonaire du contenu gastrique en anesthésie.**

## D. Prévention du risque d'inhalation

### 1. Prévention de l'estomac plein

#### a. *Jeûne préopératoire*

A la suite de la description du syndrome d'inhalation pulmonaire du contenu gastrique en 1946 par Mendelson,<sup>3</sup> la règle du jeûne strict (liquide et solide) six heures avant toute intervention programmée, généralement simplifiée en jeûne strict depuis minuit, s'est imposée. Chez les enfants âgés de plus d'un an, les adultes et les femmes enceintes qui ne sont pas en travail, de nouvelles règles plus « libérales » ont été ensuite proposées, visant à réduire les conséquences métaboliques, volémiques, ainsi que l'inconfort d'un jeûne strict prolongé, sans engendrer d'augmentation du contenu gastrique.<sup>90,91</sup> Ces règles ne s'appliquent cependant pas aux situations d'urgences, chez les patients présentant une gastroparésie diabétique ou une pathologie médicale ou digestive entravant la vidange gastrique normale.

Le tableau 4 résume ces règles de jeûne.

Aliment	Exemple	Durée du jeûne
Liquides claires	Eau, jus de fruit sans pulpe, café, thé (même sucré)	2 heures
Lait maternel		4 heures
Lait maternisé		4 heures (recommandations scandinaves) 6 heures (recommandations américaines)
Lait non humain		6 heures
Repas léger	Pain / biscottes, soupe, produits laitiers (yaourts...)	6 heures
Repas plus complet	Présence de matières grasses, viande...	Indéterminée probablement > 8 h

**Tableau 4. Résumé des recommandations américaines et scandinaves du jeûne préopératoire applicables chez les adultes, les femmes enceintes (hors travail obstétrical) et les enfants âgés de plus d'un an.**<sup>90,91</sup>

L'ingestion de boissons sucrées isotoniques par des parturientes pouvant bénéficier d'une analgésie péridurale réduit la cétose de jeûne et n'entraîne pas d'augmentation significative du volume gastrique ainsi que du nombre et du volume des vomissements, comparé à l'apport d'eau seule.<sup>92</sup> Les recommandations de l'American Society of



Anesthesiologists et de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation autorisent l'ingestion de liquides clairs par les femmes en travail bénéficiant d'une analgésie périmédullaire sauf en cas de diabète, d'obésité morbide ou de césarienne.<sup>91,93</sup>

#### *b. Aspiration du contenu gastrique*

La pose d'une sonde naso-gastrique pour aspirer le contenu gastrique est peu employée en France.<sup>24</sup> Cette technique ne garantit pas une vidange gastrique complète, ne réduit pas le risque de régurgitation, est source de stress et s'accompagne d'un retentissement hémodynamique non négligeable et potentiellement délétère.<sup>94-96</sup>

Lorsqu'il existe un syndrome digestif hypersécrétant, la reconstitution permanente du volume intragastrique peut être plus rapide que le débit d'aspiration, notamment par la survenue de reflux duodéno-gastriques, imposant une aspiration continue même pendant la phase d'induction, d'autant que la présence de la sonde naso-gastrique ne compromet pas l'efficacité de la manoeuvre de compression cricoïdienne décrite par Sellick.<sup>40</sup>

En dehors de ce contexte, le retrait de la sonde gastrique avant l'induction permettrait de redonner une compétence au sphincter inférieur de l'œsophage, prévenant ainsi le reflux passif et est recommandée par certains auteurs.<sup>41,63</sup>

#### *c. Accélération de la vidange gastrique*

L'utilisation de médicaments accélérant la vidange du contenu gastrique peut sembler séduisante chez le patient avec un « estomac plein ».

Le métoclopramide a un effet prokinétique en augmentant le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et du fundus, associé à une augmentation de la motilité gastrique et de la relaxation du pylore lors de la contraction gastrique.<sup>97,98</sup> Son action est liée à un effet antagoniste exercé sur les récepteurs dopaminergiques au niveau central, et à un effet pro-cholinergique au niveau périphérique prédominant sur le tractus digestif supérieur.<sup>97,98</sup> Ses effets sont donc antagonisés par l'atropine. Le métoclopramide semble efficace dans le traitement de la gastroparésie des patients de réanimation devant bénéficier d'une nutrition entérale liquide précoce.<sup>99,100</sup> Chez la parturiente opérée de césarienne programmée, l'administration de 10 mg de métoclopramide n'entraîne pas de diminution du volume gastrique comparé à l'administration d'un placebo.<sup>101</sup> A l'inverse, l'administration de 10 mg

de métoclopramide vingt minutes avant l'induction de l'anesthésie générale s'accompagne d'une réduction significative du volume gastrique chez des patients diabétiques de type 1.<sup>46</sup> Bala et coll.<sup>102</sup> ont rapporté que l'association du métoclopramide avec la ranitidine était aussi efficace que la co-administration d'érythromycine et de ranitidine pour la réduction de l'acidité et du volume gastrique. Egalement, le métoclopramide serait efficace sur la vidange gastrique des solides chez les patients présentant une gastroparésie postopératoire dans les suites de vagotomie.<sup>103</sup> Une méta analyse récente a par ailleurs montré l'intérêt du métoclopramide pour la prévention des nausées et des vomissements post-opératoires.<sup>104</sup> Le métoclopramide présente néanmoins des effets secondaires affectant le système nerveux central et pouvant concerner jusqu'à 20 % des patients.<sup>98</sup> Son utilisation dans le contexte de l'anesthésie d'urgence avec estomac plein n'a pas été évaluée.

Le cisapride est un dérivé benzamide avec une activité essentiellement cholinergique. Il a montré son efficacité dans le traitement de la gastroparésie des patients de réanimation, mais aucune étude n'a évalué les effets de ce produit sur la motricité gastroduodénale de patients se présentant avec un estomac plein pour une anesthésie générale. Cette molécule présente en outre des effets secondaires cardiaques potentiellement dangereux qui ont justifié son retrait du marché aux Etats-Unis en 2000.

La dompéridone est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques doué de propriétés prokinétiques, qui a montré son efficacité dans le traitement de gastroparésies diabétiques chez l'adulte et chez l'enfant.<sup>105,106</sup> Ses caractéristiques pharmacologiques rendent moins probables la survenue d'effets secondaires comparables à ceux engendrés par le métoclopramide, et son utilisation en anesthésie reste à évaluer.

Le bétanéchol est un agent cholinergique dépourvu d'activité nicotinique qui agit à la fois sur les contractions oesophagiennes et sur le pylore dont il augmente les contractions, aboutissant à un effet modeste sur la vidange gastrique. Il présente de nombreux effets secondaires et n'a pas été évalué dans la prévention des reflux au cours d'une anesthésie.

L'utilisation de l'érythromycine a été évaluée en prémédication avant une anesthésie générale chez des sujets à jeun. Il a été montré que l'administration orale de 200 mg d'érythromycine trois heures et une heure avant l'anesthésie générale programmée entraînait une diminution du volume et de l'acidité gastrique,<sup>107</sup> inférieure cependant à celle induite par

un antiseécrétoire gastrique.<sup>108</sup> Associée à la ranitidine, l'érythromycine entraîne une diminution de l'acidité et du volume gastrique comparable à celle induite par l'association métoclopramide-ranitidine.<sup>102</sup> Enfin, l'érythromycine permet d'accélérer la vidange gastrique en cas d'hémorragie digestive haute et ainsi d'améliorer la qualité de la gastroscopie dans le contexte.<sup>109-111</sup>

A ce jour, en l'absence de données sur le bénéfice de leur utilisation pour réduire l'incidence de l'inhalation pulmonaire, les recommandations américaines ne préconisent pas l'administration de médicaments prokinétiques chez les patients n'ayant pas de facteur de risque d'inhalation.<sup>91</sup>

## 2. Technique anesthésique

La stratégie anesthésique à suivre chez le patient à risque d'inhalation est bien connue et fait l'objet d'un consensus parmi les anesthésistes,<sup>30,40</sup> même si les controverses sont nombreuses dans la littérature.<sup>112</sup> Elle consiste d'abord, lorsque l'intervention le permet, à privilégier les techniques d'anesthésie régionale ou locale à l'anesthésie générale. Cependant, ces techniques doivent être parfaitement maîtrisées pour réellement contribuer à la diminution du risque d'inhalation. Une mauvaise indication ou une mauvaise réalisation peuvent conduire à recourir à une sédation de complément pouvant altérer la compétence pharyngo-laryngée et s'accompagner d'inhalations pulmonaires du contenu gastrique.<sup>7,8,23</sup> Par ailleurs, une rachianesthésie trop étendue peut conduire à intuber le patient durant la période per-opératoire, dans des conditions non optimales pour minimiser le risque de régurgitation et d'inhalation.

La pratique de l'anesthésie générale dans le contexte d'« estomac plein » repose sur la technique d'induction et d'intubation en séquence rapide initialement décrite par Stept et Safar.<sup>113</sup> Cette technique est bien codifiée et se déroule en plusieurs temps :

- Installation du patient. Elle doit permettre une visualisation optimale du larynx lors de la laryngoscopie. La position de la tête et du cou dite du « renifleur » (sniffing position) permet d'assurer cette visualisation.<sup>114</sup> L'installation du corps du patient sur la table opératoire ne fait pas l'objet de consensus dans la littérature : Stept et Safar<sup>113</sup>

ont préconisé l'installation en proclive (30°), éventuellement associée à une surélévation des membres inférieurs (installation en V) pour limiter l'hypotension. D'autres auteurs ont recommandé l'installation en position déclive, afin de permettre une évacuation des régurgitations ou vomissements par la bouche en évitant leur passage dans la trachée.<sup>115</sup> Enfin, certains auteurs ont justifié l'installation du patient en décubitus dorsal simple afin de garantir des conditions optimales pour l'intubation.<sup>116</sup>

- Préoxygénation, afin de garantir une réserve suffisante d'oxygène pendant la période d'apnée comprise entre l'induction anesthésique et la mise en place de la sonde d'intubation, permettant de limiter le risque d'hypoxémie à l'induction anesthésique. L'objectif est d'obtenir une fraction expirée d'oxygène supérieure à 90 % avant d'injecter les médicaments de l'anesthésie. La méthode décrite par Hamilton et Eastwood chez le sujet sain en 1955 prévaut encore aujourd'hui.<sup>117</sup> Elle consiste en l'utilisation de la ventilation spontanée pendant trois minutes en oxygène pur. Cette méthode a été validée par plusieurs études réalisées en situation clinique.<sup>118,119</sup>
- Compression cricoïdienne, décrite par Sellick en 1961.<sup>74</sup> Cette manœuvre cherche à prévenir l'inhalation du contenu gastrique lors de l'induction anesthésique en augmentant la pression du sphincter supérieur de l'œsophage. Pour être efficace, cette manœuvre doit être débutée avant l'induction et ne cesser qu'après le gonflage du ballonnet de la sonde d'intubation dont la bonne mise en place a été vérifiée. La pression à exercer doit être suffisante, estimée à 10 N avant l'induction, puis montée à 30 N dès la perte de conscience.<sup>120</sup> L'utilité de cette manœuvre est controversée.<sup>112</sup> Son efficacité a été discutée car elle s'accompagne chez la majorité des patients d'une déviation latérale de l'œsophage sans compression de celui-ci.<sup>121</sup> Cependant, c'est la pression exercée sur l'hypopharynx, qui est situé en arrière du cartilage cricoïde, qui serait efficace pour bloquer le passage du contenu gastrique en provenance de l'œsophage vers le carrefour aéro-digestif, indépendamment de la position de l'œsophage.<sup>122</sup> La compression cricoïdienne s'accompagne d'une diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et peut donc, théoriquement, favoriser la survenue de régurgitations et d'inhalations si elle est mal conduite, notamment si la pression est insuffisante.<sup>76,77</sup> À l'inverse, une pression excessive peut provoquer une obstruction des voies aériennes supérieures, des difficultés d'intubation et une fracture du cartilage cricoïde. Par contre, si elle est bien réalisée, cette manœuvre n'altère pas

les conditions d'intubation.<sup>123</sup> Au final, cette manœuvre doit être bien réalisée pour être efficace,<sup>16</sup> ce qui nécessite un apprentissage.<sup>124</sup>

- Induction proprement dite : utilisation d'un agent hypnotique de délai d'action court, combiné à un myorelaxant ayant un délai et une durée d'action courts, afin d'obtenir rapidement des conditions d'intubation excellentes. Le choix de l'hypnotique est déterminé par l'état clinique du patient, en sachant que l'étomidate et la kétamine sont mieux tolérés sur le plan hémodynamique que le thiopental ou le propofol.<sup>125</sup> Le myorelaxant de choix reste la succinylcholine, qui est recommandée dans les conférences de consensus de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.<sup>126,127</sup> La dose recommandée est de 1 mg.kg<sup>-1</sup>, sans faire consensus dans la littérature.<sup>112</sup> L'utilisation de succinylcholine n'est pas dénuée de risque et expose à des complications potentiellement graves : chocs anaphylactiques (près de 40 % des chocs anaphylactiques consécutifs aux myorelaxants),<sup>128</sup> hyperkaliémies et rhabdomyolyse aiguë, hyperthermie maligne. L'administration d'un myorelaxant non dépolarisant à forte dose peut être proposée en alternative à l'utilisation de la succinylcholine. Le choix se portera alors sur la famille des aminostéroïdes, et plus particulièrement sur le rocuronium dont l'effet peut être très rapidement antagonisé par l'administration de sugammadex, même en cas de bloc profond.<sup>129</sup> Les opiacés n'auraient pas de place lors de l'induction en séquence rapide, même si leur administration permet d'atténuer la réponse cardiovasculaire à l'intubation et peut donc s'avérer bénéfique. Cela justifie leur utilisation systématique par certaines équipes lors de l'induction en séquence rapide,<sup>130</sup> et leur recommandation lors de l'induction de l'anesthésie générale en cas d'éclampsie.<sup>131</sup>
- Absence de ventilation au masque facial afin d'éviter la survenue d'insufflation d'air dans l'estomac qui favoriserait les régurgitations et l'inhalation du contenu gastrique avant la sécurisation des voies aériennes.<sup>132</sup> Cependant, certains auteurs considèrent que la ventilation pulmonaire est souhaitable dès la perte de connaissance car le risque d'hypoxie est supérieur à celui de l'insufflation d'air dans l'estomac,<sup>133</sup> surtout si la pression inspiratoire est inférieure à 20 cmH<sub>2</sub>O et qu'une compression cricoïdienne est appliquée.<sup>134</sup>
- Intubation trachéale avec gonflage immédiat du ballonnet. L'utilisation du masque laryngé est contre-indiqué chez le patient à risque d'estomac plein.<sup>135</sup>

L'extubation représente l'autre période à risque de survenue d'inhalation du contenu gastrique. Pour envisager l'extubation, le réveil du patient doit être complet, et le patient doit être décurarisé, c'est-à-dire que le train de quatre doit être supérieur à 90 % mesuré à l'adducteur du pouce.<sup>80,83</sup>

## 2 . PHYSIOLOGIE DE LA MOTRICITE ET DE LA VIDANGE GASTRIQUE

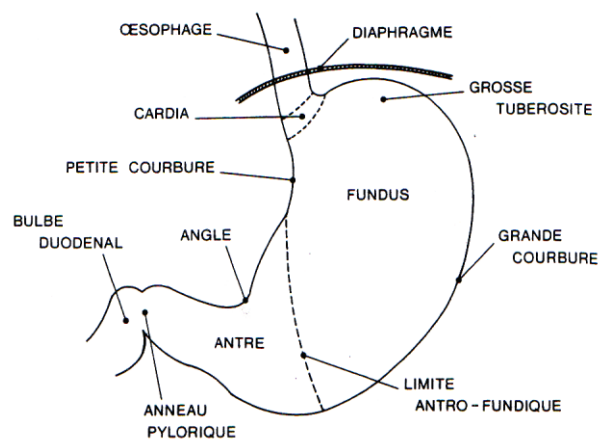
### A. Physiologie

La motricité de l'estomac est caractérisée par deux fonctions : une fonction de réservoir assurée par le fundus, par laquelle le volume de l'estomac s'adapte à la quantité des aliments ingérés ; une fonction d'évacuation assurée par l'antra et qui permet d'une part, le brassage et la trituration des aliments, et d'autre part, la vidange gastrique du chyme à travers le pylore vers le duodénum.

#### 1. Données histologiques et anatomiques

##### a. *Données macroscopiques (figure 2)*

L'estomac est situé entre l'œsophage et le duodénum. Sa capacité est de 1000 à 1500 mL et il peut être divisé anatomiquement en trois régions : le fundus, le corps et l'antra. Du point de vue moteur et fonctionnel, l'estomac est habituellement séparé en deux unités distinctes : l'estomac proximal comprenant le fundus et la partie proximale du corps, et l'estomac distal comprenant la partie distale du corps et l'antra.



**Figure 2. Principales zones anatomiques de l'estomac.**

### *b. Structure de la paroi gastrique*

La paroi gastrique est composée de quatre tuniques concentriques communes à l'ensemble du tractus digestif, représentées de l'intérieur vers l'extérieur par :

- une muqueuse, constituée d'une couche épithéliale qui s'invagine dans la muqueuse en formant des glandes tubulaires, sièges de la sécrétion de mucus, d'acide chlorhydrique et de pepsinogène, d'une couche de tissu conjonctif (le chorion) incluant des vaisseaux et des terminaisons nerveuses, et une fine couche de cellules musculaires lisses (musculaire muqueuse) ;
- une submuqueuse, constituant un deuxième réseau de tissu conjonctif, également siège d'un réseau de cellules nerveuses appelé plexus submuqueux ;
- une musculeuse, constituée de trois couches de muscles lisses dont les contractions sont à l'origine des forces de déplacement et du malaxage du contenu gastrique. Le plexus nerveux myentérique constitue un réseau de fibres nerveuses qui se localise entre les couches musculaires ;
- une séreuse, constituée d'une fine couche de tissu conjonctif.

### *c. La musculeuse gastrique*

La musculeuse gastrique est composée de trois couches de fibres musculaires lisses : une couche longitudinale externe qui prédomine au niveau des deux courbures, une couche circulaire intermédiaire et une couche oblique interne spécifique du fundus. La couche musculaire est très épaisse au niveau de l'antre.

Un groupe de cellules musculaires de la couche longitudinale présentant une activité électrique périodique due à la dépolarisation spontanée du potentiel de repos de la membrane de fréquence moyenne de trois cycles par minute, a été mis en évidence au niveau de la partie intermédiaire de la grande courbure. Ces cellules se comportent comme un pacemaker en imprimant leur rythme de dépolarisation aux cellules adjacentes. Cette dépolarisation périodique, appelée onde lente, se propage très rapidement dans le sens transversal et se déplace plus lentement dans le sens du grand axe de l'organe, à une vitesse croissante du cardia au pylore. En l'absence de stimulation nerveuse ou hormonale, cette dépolarisation est



trop faible pour provoquer des contractions significatives. Des neurotransmetteurs excitateurs et des hormones agissent sur le muscle lisse pour majorer la dépolarisation membranaire, permettant le déclenchement de potentiels d'action lorsqu'un seuil de dépolarisation est atteint, à l'origine de contractions musculaires plus intenses. Ainsi, la fréquence des contractions gastriques est déterminée par ce rythme électrique de base intrinsèque et est donc relativement constante tandis que la force des contractions gastriques, déterminant la vitesse de la vidange gastrique, est dépendante des influx hormonaux et nerveux générés en réponse à la présence d'un contenu gastrique.<sup>136,137</sup>

#### *d. Système nerveux entérique*

Il est constitué du plexus submuqueux et du plexus myentérique, qui sont très étroitement interconnectés. Schématiquement, le plexus submuqueux intervient dans l'activité sécrétrice et le plexus myentérique dans l'activité du muscle lisse.

Ce système intramural possède une autonomie propre et constitue la voie finale commune sur laquelle s'exerce l'influence des systèmes parasympathiques et sympathiques.

Les neurones sensitifs et moteurs du système nerveux entérique sont connectés à un nombre restreint de neurones effecteurs, stimulateurs ou inhibiteurs, par le biais de neurones intermédiaires adrénérergiques, cholinérergiques, ou libérant d'autres neurotransmetteurs (dopamine, adénosine triphosphate (ATP), vasoactive intestinal peptide (VIP), monoxyde d'azote (NO)).<sup>138</sup> Egalement, les neurones du système nerveux entérique peuvent s'articuler avec des cellules musculaires lisses, des cellules épithéliales, des cellules glandulaires. Ce système nerveux entérique peut donc être le siège de réflexes situés en totalité à l'intérieur des plexus.

Les fibres cholinérergiques et noradrénérergiques y font relais, ainsi que des fibres peptidérergiques intramurales non adrénérergiques non cholinérergiques (NANC) pour lesquelles de nombreux médiateurs ont été proposés : dopamine, adénosine triphosphate (ATP), vasoactive intestinal peptide (VIP), monoxyde d'azote (NO).<sup>137-140</sup> Ces relais permettent au système nerveux central d'influencer la motilité et l'activité sécrétrice gastrique.

#### *e. Innervation extrinsèque efférente*

L'innervation efférente du tube digestif est constituée par une chaîne neuronale comprenant au moins deux éléments connectés synaptiquement au niveau de relais ganglionnaires. On

parle de système nerveux parasympathique lorsque le relais synaptique entre les fibres pré- et postganglionnaires est situé au niveau même de l'organe, et de système sympathique lorsque le relais se fait dans un ganglion situé hors de l'organe.

Les corps cellulaires des neurones parasympathiques sont localisés dans le bulbe au niveau des noyaux ambigu et moteur dorsal du vague. Les fibres préganglionnaires cholinergiques cheminent dans les nerfs vagues et font synapse dans la paroi même de l'estomac proximal, par l'intermédiaire de récepteurs nicotiques, avec les éléments postganglionnaires des plexus nerveux intramuraux. Les fibres postganglionnaires sont de deux types : cholinergiques excitatrices (action sur les récepteurs muscariniques) et NANC inhibitrices.<sup>139,140</sup>

Les corps cellulaires des neurones préganglionnaires sympathiques sont localisés dans la substance grise médullaire (colonne intermédiolatérale) entre les segments thoraciques T6 et T9. Ces fibres cholinergiques cheminent dans les nerfs splanchniques thoraciques et font synapse dans les ganglions coeliaques, par l'intermédiaire de récepteurs nicotiques. Les fibres postganglionnaires noradrénergiques, après avoir longé les axes vasculaires, se rendent à l'estomac proximal et innervent principalement le plexus myentérique et, accessoirement, les fibres musculaires lisses.<sup>139,140</sup>

#### *f. Innervation extrinsèque afférente*

L'innervation gastrique afférente emprunte principalement la voie vagale mais également la voie splanchnique.

Les terminaisons sensibles des fibres cheminant dans les nerfs vagues élaborent un message nerveux essentiellement à partir d'informations mécaniques ou chimiques. Ces terminaisons sont représentées au niveau du fundus et du corps par des mécanorécepteurs à adaptation lente ou nulle, dont la décharge basale continue s'amplifie après distension de la paroi gastrique. La localisation des chémorécepteurs n'est, en revanche, pas bien connue. Les fibres afférentes représentent la grande majorité des fibres vagues. Les corps cellulaires de ces neurones sont localisés dans les ganglions plexiformes et leurs prolongements centraux se terminent dans le bulbe, au niveau du noyau du faisceau solitaire et de l'*area postrema*.<sup>139,140</sup>

Les terminaisons sensibles des fibres empruntant les nerfs splanchniques sont aussi connectées à des mécanorécepteurs. Les corps cellulaires sont situés dans les ganglions spinaux et leurs prolongements centraux se terminent au niveau des cornes postérieures de la moelle épinière.<sup>139,140</sup>

## 2. Activité motrice gastroduodénale

### a. *En période interdigestive*

#### *-fundus*

L'activité motrice de l'estomac proximal entre les repas est caractérisée par l'association d'une contraction tonique permanente (tonus fundique) et d'une activité de type phasique. Azpiroz et coll.<sup>141</sup> ont mis en évidence, à l'aide du barostat électronique, l'activité tonique du fundus, chez le chien et chez l'Homme.<sup>141,142</sup> Ces auteurs ont montré que le tonus et l'activité phasique fundique présentent des variations cycliques en trois phases (quiescence, intermédiaire et phase d'activité motrice importante et régulière) coordonnées avec l'activité motrice interdigestive antro-duodénale.<sup>142</sup>

#### *-Antre*

L'activité motrice de l'estomac distal en période interdigestive est représentée par l'apparition cyclique du complexe moteur migrant, initialement enregistré par Szurszewski et coll. chez le chien en 1969,<sup>143</sup> et décrit chez l'Homme par Vantrappen et coll. en 1977.<sup>144</sup> Le complexe moteur migrant, ou complexe moteur interdigestif, dont le point de départ est gastrique et duodéal, comprend trois phases successives :

-Phase I : phase de quiescence motrice d'environ 30 minutes, sans activité contractile, seules les ondes lentes sont présentes ;

-Phase II : phase d'activité irrégulière non propagée durant 30 à 60 minutes. Des potentiels d'action viennent surcharger les ondes lentes, les contractions sont d'abord faibles et localisées puis deviennent plus puissantes et mieux propagées. Cette phase est immédiatement suivie par la phase III ;

-Phase III : « front d'activité », phase d'hyperactivité de durée courte, en moyenne cinq minutes, très intense et régulière, à l'origine d'un train de contractions dont la fréquence est proche de l'activité contractile maximale autorisée par l'activité électrique de base et qui se propage de l'estomac jusque dans l'intestin grêle pour se terminer dans l'iléon. Quand le

complexe arrive dans l'iléon, 90 à 120 minutes après avoir quitté le duodénum, un autre commence dans l'estomac ou le duodénum.

Le complexe moteur migrant est inhibé par le repas.

#### *-Pylore*

Son activité motrice est en phase avec la motricité antrale régie par le complexe moteur migrant : le pylore est modérément occlusif lors des phases I de quiescence, il se ferme lors des phases II et est ouvert lors des phases III, laissant passer les grosses molécules non digestibles dans le duodénum.<sup>137</sup>

#### *b. En période postprandiale*

#### *-fundus*

L'arrivée d'aliments dans l'estomac entraîne une relaxation rapide du fundus.<sup>145,146</sup> Cette relaxation adaptative permettrait le stockage des aliments dans l'estomac proximal sans augmentation de pression endocavitaire. Ce phénomène est de nature réflexe, dont l'origine se situe au niveau de mécanorécepteurs oesophagiens et dont la voie efférente est médiée par les fibres inhibitrices du nerf vague (système NANC).<sup>136</sup>

La contraction tonique de l'estomac proximal réapparaît ensuite progressivement et atteint en quelques heures les valeurs initiales de la période interdigestive.<sup>145</sup>

#### *-Antre et pylore*

L'ingestion d'un repas solide-liquide s'accompagne d'une augmentation de l'activité motrice principalement antrale. En particulier, l'activité motrice coordonnée antropyloroduodénale augmente significativement après l'ingestion du repas.<sup>147</sup> Cette activité commande la vidange gastrique : l'arrivée d'une onde péristaltique dans l'antre pousse une partie du contenu gastrique ; l'ouverture du pylore et la relaxation duodénale permettent l'évacuation des liquides. Lorsque l'onde propulsive arrive dans l'antre terminal, le pylore se ferme et le duodénum se contracte, provoquant la rétropulsion du chyme dans la cavité gastrique et le broyage des particules alimentaires solides.<sup>147,148</sup> Ainsi, les solides sont évacués hors de l'estomac après avoir été réduits en particules de petit diamètre (inférieur à 1 mm) en suspension dans le liquide gastrique.

### 3. Vidange gastrique

La vidange gastrique d'un repas ingéré débute quelques minutes après le début du repas. On distingue la vidange gastrique des liquides et celle des solides dont les profils sont différents.

#### *a. Evacuation des liquides*

Les liquides sont les premiers à être évacués de l'estomac. Lors d'un repas solide-liquide (200 mL d'eau) d'une valeur calorique de 270 Kcal ingéré en cinq minutes, la vidange de l'eau ingérée marquée débute entre une et quatre minutes après l'ingestion.<sup>147</sup> L'évacuation des liquides suit ensuite un processus exponentiel (figure 3).

De nombreux auteurs ont suggéré que la vidange gastrique des liquides serait sous la dépendance de l'activité tonique du fundus. Kelly et coll.<sup>149</sup> ont montré une relation directe entre la pression intragastrique et la vitesse d'évacuation des liquides. La vagotomie proximale ou tronculaire diminue la relaxation réceptive fundique lors de l'arrivée d'un repas dans l'estomac et s'accompagne d'une accélération de la vidange des liquides,<sup>150</sup> tandis que l'antrectomie ou la dénervation antrale n'affecte pas le profil de la vidange des liquides.<sup>151</sup> Camilleri et coll.<sup>148</sup> n'ont également pas trouvé de corrélation entre l'activité antrale et la vidange gastrique des liquides. Cependant, des études plus récentes remettent en cause le rôle prépondérant de la contraction tonique dans la vidange des liquides : Ropert et coll.<sup>145</sup> ont montré que la majeure partie d'un repas liquide a quitté l'estomac alors que la relaxation de l'estomac proximal est encore importante. Par ailleurs, d'autres études ont souligné le rôle de la motricité antropylorique et de la résistance pylorique dans le contrôle de la vidange des liquides.<sup>147</sup>

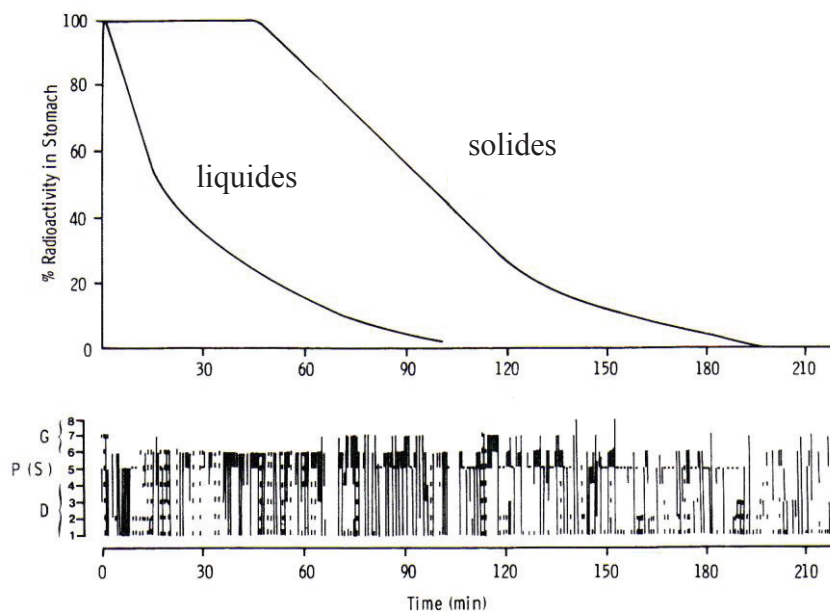
Ainsi, la vidange gastrique des liquides fait intervenir la contraction tonique de l'estomac proximal et la gravité qui assurent le transfert des liquides dans l'antrum, puis l'activité motrice antropyloroduodénale coordonnée qui contribue à l'évacuation active des liquides vers le duodénum.

#### *b. Evacuation des solides*

Lors d'un repas solide-liquide (200 mL d'eau) d'une valeur calorique de 270 Kcal ingéré en cinq minutes, Houghton et coll.<sup>147</sup> ont montré que la vidange gastrique des solides débute après une période (*lag phase*) de 15 à 137 minutes (médiane : 40 minutes) après l'ingestion, lorsque 72 à 100 % (médiane : 82 %) de la phase liquide du repas a quitté l'estomac (figure

6). Ces auteurs ont pu montrer qu'il existe une corrélation entre la durée de cette *lag phase* et le temps de la vidange de 80 % des liquides. Ainsi, la *lag phase* correspondrait au temps nécessaire à l'évacuation du trop plein de liquides de l'estomac, tandis que les solides seraient, pendant cette période, stockés dans l'estomac proximal avant d'être redistribués dans l'estomac distal où ils seraient simultanément triturés en fines particules (de diamètre inférieur à 1 mm) et évacués sous l'effet de l'activité motrice coordonnée antropyloroduodénale décrite plus haut. La durée de cette *lag phase* est également inversement proportionnelle à la pression antrale.<sup>148</sup> Après la phase initiale ou *lag phase*, le profil de vidange gastrique des solides est linéaire (figure 3) et est directement lié à la pression antrale.<sup>148</sup>

Les solides non dégradables de diamètre supérieur à 3 mm ne sont évacués significativement qu'en période interdigestive, sous l'action des puissantes contractions antrales de la phase III du complexe moteur migrant.<sup>137</sup>



**Figure 3. Profil de la vidange gastrique des solides et des liquides chez un sujet normal** (méthode scintigraphique, repas de 270 Kcal, comprenant un sandwich au foie de poulet et 200 mL d'eau) et données manométriques gastriques (G), pyloriques (P(S)) et duodénales (D). Les traits pleins représentent les ondes de pression coordonnées, les pointillés représentent les ondes de pression isolées. Les points correspondent aux ondes de pression pyloriques isolées (IPPWs). Le début de la vidange des solides coïncide avec l'augmentation des ondes de pression coordonnées impliquant l'antré proximal. D'après Houghton et coll.<sup>147</sup>

#### 4. Contrôle de la motricité gastrique

Il fait intervenir plusieurs niveaux de régulation : myogénique, nerveux et hormonal.

##### *a. Régulation myogénique*

Le muscle lisse est capable d'assurer les phénomènes moteurs les plus simples, responsables du stockage et de la propulsion des aliments. Cependant, les mécanismes myogéniques ne sont pas suffisants pour assurer un fonctionnement physiologique normal de l'estomac. Les phénomènes moteurs myogéniques de l'estomac sont donc soumis à une hiérarchie de mécanismes de contrôle des systèmes nerveux intrinsèques et extrinsèques, ainsi qu'à des influences hormonales endocrines ou paracrines.<sup>136,137</sup>

##### *b. Régulation nerveuse*

Les neurones mécanosensibles, dont les terminaisons sont stimulées par le contenu intraluminal, sont connectés avec des neurones effecteurs par différents interneurons du système nerveux intrinsèque, à l'origine de réflexes intrapariétaux.<sup>138</sup> Les neurotransmetteurs excitateurs sont la substance P, l'acétylcholine et la sérotonine. Les principaux neurotransmetteurs inhibiteurs sont les opioïdes, la somatostatine, le VIP, le NO, l'ATP.<sup>138,139</sup>

Les mécanismes nerveux extrinsèques de régulation de la motricité gastrique mettent en jeu principalement le système nerveux parasympathique. Ils modulent l'activité motrice pour adapter la vitesse d'évacuation gastrique aux propriétés physicochimiques des aliments ingérés et aux facteurs environnementaux extérieurs. Les circuits du système nerveux extrinsèque sont responsables de plusieurs phénomènes réflexes : ainsi, la relaxation adaptative fundique dépend de l'activation de neurones inhibiteurs à NO et VIP du système nerveux entérique par le nerf vague. De même, le réflexe gastrogastrique d'inhibition du péristaltisme après la distension fundique, et le réflexe intestinogastrique d'inhibition du péristaltisme antral et de stimulation de la contraction du pylore lors de la distension intestinale ou colique sont médiés par le système nerveux extrinsèque.<sup>137</sup> Le système nerveux parasympathique est également impliqué dans le déclenchement des contractions antrales de la phase III du complexe moteur migrant.

L'activation des voies du système nerveux sympathique exerce une action relaxante permanente sur l'estomac proximal et entraîne une inhibition de la motricité antrale.<sup>137,139</sup>

### c. Régulation hormonale

L'essentiel des mécanismes de régulation endocrine de la vidange gastrique provient de la stimulation de chémorécepteurs localisés au niveau de l'intestin grêle proximal, sensibles à l'osmolarité, au pH et surtout aux nutriments.<sup>137</sup> Les nutriments vont donc exercer un rétrocontrôle sur la vidange gastrique, par l'intermédiaire de la libération plasmatique d'hormones consécutive à la stimulation de ces récepteurs.

Les principales hormones impliquées dans la régulation de la motricité gastrique sont la sécrétine, la cholécystokinine (CCK), le VIP, la somatostatine. Ces hormones agissent principalement en période postprandiale et ralentissent la vidange gastrique. Leurs sites d'action associent les afférences nerveuses (par voie paracrine), les synapses postganglionnaires (par voie endocrine) et, notamment pour la CCK, le muscle lisse.

Le contrôle hormonal et le contrôle nerveux de la motricité gastrique sont donc intriqués et complémentaires.

### d. La motiline

La motiline est un peptide gastrointestinal produit par des cellules situées au niveau de l'épithélium duodénal et du jéjunum proximal. Les récepteurs à la motiline se concentrent principalement au niveau de la région gastroduodénale, sur les muscles lisses ainsi que sur certains neurones du plexus myentérique.<sup>152,153</sup> La sécrétion de motiline est associée au déclenchement de la phase III du complexe moteur migrant chez l'Homme.<sup>154,155</sup> En effet, contrairement aux autres hormones gastro-intestinales qui sont sécrétées en réponse à l'ingestion d'un repas, la motiline est sécrétée en période interdigestive, de manière cyclique, toutes les 100 minutes, et sa sécrétion est inhibée par le repas.<sup>156</sup> L'administration intraveineuse de motiline ( $0,1 - 0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) s'accompagne de contractions antrales identiques à celles de la phase III du complexe moteur migrant, se propageant jusqu'à l'iléon terminal, ainsi que d'une activité contractile au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage, du sphincter d'Oddi et de la vésicule biliaire.<sup>157</sup> Les contractions de la phase III du complexe moteur migrant induites par la sécrétion spontanée de motiline sont totalement abolies par l'administration d'atropine ou d'héxaméthomium chez le chien, permettant de supposer que le médiateur final de l'action de la motiline au niveau du muscle lisse de l'estomac serait l'acétylcholine.<sup>158</sup> Les études réalisées *in vitro* sur des fragments gastriques et duodénaux de lapins et chez l'Homme ont par ailleurs permis de montrer que la motiline exerce une action directe sur le muscle lisse.<sup>159,160</sup> Ainsi, la motiline est capable de provoquer des contractions



gastriques, dont le profil est néanmoins différent des contractions de la phase III, chez le chien vagotomisé.<sup>161,162</sup>

Chez l'Homme, l'administration de fortes doses d'atropine ( $15 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) inhibe le déclenchement de la phase III au niveau antral lors de la perfusion de motiline exogène, montrant l'importance de la médiation muscarinique pour le déclenchement de la phase III au niveau antral.<sup>163</sup> A contrario, cette même administration d'atropine ne bloque pas le déclenchement de contractions de phase III au niveau duodéal, montrant l'existence, à ce niveau, de mécanismes non-cholinergiques.<sup>163</sup>

L'inhibition de l'effet de la motiline sur le déclenchement de la phase III par l'administration d'antagonistes de la 5-hydroxy-tryptamine 3 (ondansétron) fait suggérer une médiation impliquant des récepteurs à la motiline au niveaux de neurones sérotoninergiques médullaires articulés avec des neurones cholinergiques du système vagal.<sup>162</sup>

La motiline agirait donc à deux niveaux : l'un mettant en jeu le système vagal (action centrale, chronotrope, assurant le déclenchement cyclique de la phase III du complexe moteur migrant au niveau antral), l'autre mettant en jeu le système nerveux intramural gastrique et les récepteurs à la motiline sur le muscle lisse (action périphérique, inotrope, indépendant du système vagal).

## **B. Moyens d'études de la motricité et de la vidange gastrique**

### 1. Tests de motricité

#### *a. Manométrie*

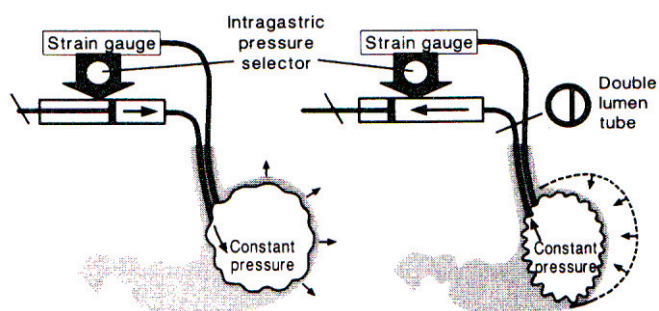
La manométrie permet de mesurer la pression intraluminale de l'estomac distal au jéjunum proximal. Elle utilise des cathéters perfusés présentant des orifices latéraux où la pression est mesurée, par un capteur externe, dans une cavité virtuelle créée par le passage de l'eau où se transmet la pression intraluminale. La pression pylorique est mesurée en même temps en utilisant un manchon détecteur puisqu'il est impossible de maintenir en position un simple trou dans une structure si courte et si mobile.<sup>164</sup> Les principaux paramètres d'interprétation sont la présence et l'organisation du complexe moteur migrant, la présence et la nature de la réponse motrice au repas ainsi que l'existence de potentiels d'activité anormaux.<sup>165</sup>

La manométrie a permis l'étude de la motricité antropyloroduodénale lors de la vidange gastrique en condition physiologique,<sup>147,148</sup> mais aussi d'évaluer les perturbations de la motricité gastroduodénale responsables de la gastroparésie en situation de stress aigu,<sup>166,167</sup> ainsi que l'étude des effets moteurs des motilides au niveau antropyloroduodéal chez l'animal et chez l'Homme.<sup>168-172</sup>

La manométrie ne permet cependant pas d'apprécier les modifications lentes et prolongées de l'activité musculaire lisse du tube digestif. En particulier, elle ne permet pas de mesurer les phénomènes de relaxation de la paroi digestive, qui ont pour conséquence une modification de volume d'un segment digestif sans modification de pression.

#### *b. Barostat électronique*

Cette technique permet l'étude des phénomènes de relaxation de la paroi digestive et de l'activité tonique de la motricité digestive. Le barostat électronique a été développé par Azpiroz et coll.<sup>141</sup> qui l'ont validé initialement dans l'étude du tonus fundique chez le chien, puis chez l'Homme.<sup>142</sup> Le principe repose sur l'introduction d'un ballonnet en polychlorure de vinyle non élastique et donc de compliance infinie dans la cavité à étudier (figure 4). Ce ballonnet est relié par deux tubulures à un ordinateur, lui-même couplé à une pompe qui permet d'insuffler ou d'exsuffler de l'air dans le ballonnet par l'une des tubulures tout en mesurant la pression qui y règne par l'autre. L'ordinateur mesure donc à tout moment le volume et la pression du ballon. Ainsi, à pression constante, les variations de volume mesurées sont directement le reflet des variations de tonus de la paroi de l'organe considéré.



**Figure 4. Principe du barostat pneumatique à régulation électronique.** D'après Azpiroz et coll.<sup>142</sup>

Le barostat électronique a permis de mettre en évidence chez l'Homme l'existence d'une activité tonique permanente du fundus,<sup>142</sup> puis l'étude de la relaxation adaptative du

fundus à la prise du repas,<sup>145</sup> ainsi que des variations du tonus fundique sous l'influence de différents facteurs, telle l'administration d'érythromycine.<sup>173</sup>

### *c. Techniques non invasives*

La manométrie et le barostat électronique sont des techniques invasives, qui nécessitent la coopération des sujets et qui parfois ne peuvent être réalisées en raison de leur trop mauvaise tolérance.

D'autres techniques non invasives ont été développées plus récemment pour l'exploration de la motricité gastrique, utilisant des méthodes échographiques éventuellement couplées avec le doppler pulsé,<sup>174</sup> d'imagerie par résonance magnétique (IRM), de tomographie par émission de positons, ainsi que des méthodes sans imagerie (test de satiété hydrique).<sup>175</sup> Ces techniques ont été développées principalement pour l'analyse de la relaxation adaptative fundique chez des patients souffrant de dyspepsie.

## 2. Tests explorant la vidange gastrique

### *a. Méthode scintigraphique*

La méthode scintigraphique a pratiquement totalement remplacé les techniques d'intubation et est considérée comme la méthode de référence pour l'étude de la vidange gastrique. Différents repas et isotopes ont été utilisés, le point essentiel étant que l'isotope reste lié à la phase liquide ou solide qu'il doit représenter, le marqueur des solides ne devant pas se dissoudre dans la phase liquide et celui des liquides ne devant pas se fixer sur un des composants de la phase solide. En pratique, la phase solide est constituée soit de bœuf haché, soit d'œuf, soit de foie de volaille, marqués par incorporation au cours de la cuisson de <sup>99m</sup>Tc. La phase liquide est en général marquée par de l'Indium 111. La détection de la progression du repas ainsi marqué est réalisée grâce à une gamma-caméra.<sup>164</sup>

Les résultats sont exprimés sous forme d'une courbe de décroissance de la radioactivité en fonction du temps et pour chaque marqueur. L'analyse biphasique la plus courante calcule le Tlag ou *lag phase*, c'est à dire la durée de la phase de latence avant le début de l'évacuation, et le T<sub>1/2S</sub>, ou demi-vie d'évacuation de la phase considérée. Une analyse plus poussée consiste à appliquer à la courbe un modèle exponentiel-puissance qui fournit un T<sub>1/2S</sub> et un paramètre de forme β qui rend compte de la *lag phase*.<sup>164</sup>

La scintigraphie est une méthode physiologique, fiable, non invasive et bien acceptée par les patients. Elle peut utiliser un repas liquide chez les patients intolérants aux repas solides. Elle permet d'étudier séparément la vidange des liquides et des solides, ainsi que la vidange de l'estomac proximal et de l'estomac distal. Elle a ainsi permis de montrer l'existence d'un retard de la vidange gastrique chez des sujets exposés à un stress douloureux aigu,<sup>166,176</sup> et de confirmer l'effet prokinétique des motilides chez des sujets sains ou souffrant de gastroparésie diabétique.<sup>177,178</sup>

Les limites de l'étude scintigraphique de la vidange gastrique sont posées par le coût de cet examen, sa durée et l'exposition aux radiations ionisantes qu'il implique, rendant plus délicate son utilisation en recherche sans bénéfice direct pour le sujet. Enfin, les valeurs normales dépendent des protocoles de chaque centre, rendant difficile la comparaison des résultats obtenus par différents auteurs.

#### *b. Tests respiratoires*

L'utilisation de tests respiratoires en gastroentérologie est ancienne.<sup>179</sup> En 1993, Ghooos et coll.<sup>180</sup> ont proposé un test respiratoire utilisant l'incorporation d'acide octanoïque marqué aux carbones 13 et 14, en alternative à l'étude scintigraphique de la vidange gastrique des solides. Ce test repose sur le fait que la désintégration de la phase solide marquée au carbone 13 ou 14 (\*C) d'un repas test a lieu lorsque le repas atteint le duodénum. Cette désintégration de la \*C-phase solide permet l'absorption rapide de l'acide \*C-octanoïque dans le duodénum. L'oxydation de l'acide \*C-octanoïque en \*C-dioxyde de carbone a lieu au niveau hépatique, le \*C-dioxyde de carbone étant ensuite rapidement éliminé par voie respiratoire. L'étape post-gastrique étant relativement constante,<sup>181</sup> le délai d'apparition du \*CO<sub>2</sub> dans l'air exhalé est donc corrélé au temps d'évacuation des solides de l'estomac vers le duodénum.

En pratique, le test a lieu après douze heures de jeûne. Le sujet ingère en moins de dix minutes un repas test d'une valeur calorique de 250 Kcal, constitué de deux tranches de pain et d'un œuf dont le jaune a été cuit séparément du blanc après incorporation d'acide \*C-octanoïque. L'utilisation de muffins marqués à l'acide \*C-octanoïque a également été proposée et validée pour la réalisation du test.<sup>182</sup>

Les prélèvements d'air expiré sont réalisés tous les quarts d'heure, pendant quatre heures.

Les résultats sont exprimés par trois paramètres obtenus par modélisation mathématique : le coefficient de vidange gastrique, le  $T_{1/2\beta}$  et le  $T_{lag}$ .<sup>180</sup>

Le coefficient de vidange gastrique donne un index global de la vidange gastrique. Cet index est très sensible et permet de discriminer les patients ayant un retard de la vidange gastrique par rapport aux sujets normaux. Sa seule limite est la sous-estimation de la vidange gastrique des sujets ayant une vidange très rapide.<sup>180</sup> Le  $T_{1/2\beta}$  ou temps de demi-vidange gastrique correspond à celui calculé par la méthode scintigraphique ( $T_{1/2S}$ ).<sup>180,182</sup> Le  $T_{1/2\beta}$  et le coefficient de vidange gastrique donnés par le test respiratoire ont une excellente corrélation avec le  $T_{1/2S}$  obtenu par la scintigraphie. Enfin, la *lag phase* ( $T_{lag}$ ) calculée par le test respiratoire est également fortement corrélée à la *lag phase* obtenue par la méthode scintigraphique.<sup>180</sup>

Chassard et coll.<sup>183</sup> ont montré une plus grande sensibilité de ce test si les calculs des trois paramètres prenaient en compte le dioxyde de carbone produit mesuré par calorimétrie indirecte et non estimé en fonction de la surface corporelle des sujets.

Le test respiratoire élaboré par Ghoos et coll.<sup>180</sup> est donc un test facile à mettre en œuvre, peu coûteux, qui n'expose à aucune radiation ionisante si du carbone 13 est utilisé comme marqueur, et qui permet une détermination de la vidange gastrique des solides aussi fiable et précise que la scintigraphie. Ce test est en outre suffisamment sensible pour détecter des modifications de la vidange gastrique induites par l'administration de ralentisseurs de la vidange gastrique, ou, au contraire, de prokinétiques telle l'érythromycine.<sup>184</sup>

### *c. Le test d'absorption du paracétamol*

Ce test repose sur le fait que le paracétamol dilué dans de l'eau est rapidement absorbé au niveau duodéal.<sup>185</sup> Le dosage du paracétamol plasmatique permet donc d'établir facilement la cinétique de la vidange gastrique des liquides vers le duodénum. Ce test consiste en l'ingestion par le sujet de 1000 mg ou 1500 mg de paracétamol dilués dans 150 mL d'eau,<sup>183,186</sup> suivie de prélèvements plasmatiques veineux pour les dosages des concentrations plasmatiques de paracétamol à intervalles de cinq puis de 15 minutes pendant en général 90 minutes. On obtient une courbe des concentrations plasmatiques du paracétamol en fonction du temps, permettant le calcul à l'aide d'un logiciel, en fonction des paramètres pharmacocinétiques du paracétamol, de trois paramètres de la vidange gastrique des liquides : le temps d'apparition du pic de concentration maximale de paracétamol ou  $T_{max}$ , la

concentration de paracétamol au pic ou  $C_{max}$ , et l'aire sous la courbe de la concentration du paracétamol en fonction du temps ou ASC.

Ce test est facile à réaliser, peu coûteux, et présente une excellente corrélation à la technique scintigraphique pour la détermination de la vidange gastrique des liquides.<sup>186</sup>

### **C. Détermination du volume et du contenu gastrique**

Les méthodes d'études de la vidange gastrique ne permettent pas de connaître, à un moment donné, le volume du contenu gastrique, en dehors de la présence ou de l'absence d'éléments constitutifs du repas test marqué. D'autres méthodes ont donc été proposées pour estimer le volume et étudier le contenu gastrique.

#### 1. Aspiration guidée par gastroscopie

L'examen endoscopique de l'estomac permet une visualisation directe du contenu gastrique, guidant son aspiration et permettant sa quantification la plus précise possible. Cette méthode a été utilisée pour évaluer la technique d'aspiration du contenu gastrique par une sonde naso-gastrique chez l'adulte et chez l'enfant,<sup>187-189</sup> ainsi que pour comparer les données de l'estimation échographique du contenu gastrique après l'ingestion d'un liquide clair.<sup>190</sup>

Cette méthode invasive peut être réalisée sans anesthésie, mais est souvent mal tolérée par les patients. Sa réalisation avant une anesthésie générale en pratique clinique courante afin d'estimer le contenu gastrique est très difficilement envisageable.

#### 2. Aspiration par une sonde naso-gastrique

L'insertion d'une sonde naso-gastrique multiperforée permet d'aspirer « en aveugle » le contenu gastrique et ainsi de déterminer le volume de liquide présent dans l'estomac, ainsi que de réaliser une analyse qualitative du liquide aspiré : mesure du pH, présence de particules solides, etc.

Cette technique nécessite l'utilisation de sondes à double canal (type sonde de Salem), multiperforées, de calibre suffisant (18 Fr) pour obtenir une aspiration la plus complète du liquide gastrique.<sup>191</sup> Hardy et coll.<sup>191</sup> ont rapporté chez 24 patients adultes à jeun que l'estimation du volume gastrique par cette méthode d'aspiration du contenu gastrique était fortement corrélée au volume liquide gastrique total ( $r = 0,99$ ). Ces auteurs ont également rapporté que la fraction du contenu gastrique liquide non aspirée était faible, comprise entre 0 et 13 mL (moyenne 4,4 mL), rapportée au contenu liquide gastrique total compris entre 1,5 et 118 mL. L'installation du patient dans différentes positions pendant l'aspiration du contenu gastrique pourrait permettre d'améliorer la sensibilité de cette technique.<sup>189,192</sup> Ainsi, Cook-Sather et coll.<sup>189</sup> ont rapporté qu'en moyenne  $97 \pm 8\%$  du liquide gastrique total (correspondant à la somme du contenu aspiré par la sonde gastrique et du contenu gastrique résiduel aspiré par gastroscopie) étaient aspirés par cette technique chez 17 enfants, dont 80 % lors de l'installation en décubitus dorsal, 14 % en décubitus latéral gauche et 6 % lors de la dernière phase d'aspiration en décubitus latéral droit. Le massage de la région épigastrique pendant les différents temps d'aspiration du contenu gastrique a également été décrit en vue d'améliorer la performance de la technique.<sup>46</sup>

Cette méthode est donc simple, rapide et peu coûteuse. Sa performance serait excellente dès lors qu'elle est réalisée avec soin, *via* une sonde adaptée, en installant le patient dans différentes positions, en y associant un massage épigastrique, au risque sinon de sous-estimer de manière significative le volume du contenu gastrique.<sup>187,188</sup> Elle permet en outre de réaliser une analyse qualitative du contenu gastrique. Cette technique a été utilisée dans la littérature, notamment pour l'estimation des effets de médicaments prokinétiques sur le volume du contenu gastrique ainsi que sur le pH du liquide gastrique chez des patients anesthésiés.<sup>46,101,102,108</sup> Cependant, un contenu alimentaire solide peut ne pas être aspiré, ou n'être que partiellement aspiré *via* une sonde naso-gastrique, indépendamment de son calibre, constituant l'une des principales limites à la fiabilité et à la performance de cette technique. Par ailleurs, l'insertion d'une sonde de Salem de gros calibre est très désagréable et est mal supportée chez les patients conscients,<sup>94-96</sup> pour lesquels, en outre, l'installation dans différentes positions et le massage épigastrique pendant l'aspiration peuvent être très pénibles, compromettant finalement l'utilisation de cette méthode à des fins d'estimation préopératoire du contenu gastrique chez des sujets conscients.

### 3. Sensibilisation par un marqueur dilué

L'injection d'un volume de marqueur dont la concentration est connue dans la sonde nasogastrique, suivie de l'aspiration du liquide gastrique permet, par la mesure de la concentration du marqueur dans le liquide aspiré, d'établir le volume de liquide présent dans l'estomac. Cette technique a été initialement développée en gastroentérologie.<sup>193</sup>

Chez l'adulte anesthésié, cette méthode n'a pas montré sa supériorité pour l'estimation du volume de liquide gastrique en comparaison avec l'aspiration bien conduite par une sonde multiperforée de Salem.<sup>191</sup> Hardy et coll.<sup>191</sup> ont ainsi rapporté que la corrélation entre le volume gastrique et le volume déterminé par méthode de dilution utilisant du polyéthylène glycol était excellente ( $r = 0,89$ ), mais était néanmoins moins bonne que celle obtenue par l'aspiration du contenu gastrique bien conduite ( $r = 0,99$ ). La technique de dilution a en outre comme inconvénient d'être plus compliquée, plus longue et plus coûteuse que l'aspiration du contenu gastrique. Cette méthode ne s'applique qu'aux contenus liquides de l'estomac.

### 4. Méthodes non invasives

La tomographie par émission de positons est une technique d'imagerie qui repose sur le principe général de la scintigraphie, consistant à repérer un traceur marqué préalablement administré au patient. A la différence de la méthode scintigraphique étudiant la vidange d'un repas marqué, la tomographie permet d'étudier le volume de l'estomac après l'injection intraveineuse d'un traceur marqué ( $^{99m}\text{Tc}$ ) qui va se concentrer au niveau des cellules de la muqueuse gastrique, permettant la visualisation de la paroi gastrique en temps réel à l'aide d'une gamma-caméra et le calcul du volume gastrique, avec une reproductibilité intra-observateur très élevée.<sup>194,195</sup> Comme la scintigraphie, cette méthode expose à des radiations ionisantes et elle nécessite un équipement coûteux.

L'IRM permet également une exploration du contenu gastrique et de sa vidange, mais cette technique est longue, stressante pour le patient, et coûteuse.



## **D. L'échographie gastrique bidimensionnelle**

L'échographie est une technique d'imagerie utilisant la propriété qu'ont les ultrasons émis par une sonde d'être réfléchis vers cette sonde différemment suivant les structures qu'ils rencontrent. Ainsi, un liquide comme l'eau laisse passer les ultrasons (structure anéchogène) tandis qu'une structure dense comme l'os réfléchit les ultrasons (structure échogène). Sur l'image, la présence d'eau est figurée en noir tandis que l'os est figuré en blanc avec un cône d'ombre postérieur, correspondant à l'absence de diffusion des ultrasons au-delà de cette structure dense. Entre ces deux extrêmes, les tissus mous ou le sang donnent des images plus ou moins échogènes.

L'échographie bidimensionnelle donne un plan de coupe de l'organe étudié, dépendant du positionnement de la sonde par l'examineur.

Contrairement aux techniques radiographiques et à la scintigraphie, l'échographie n'expose le patient à aucune source de radiations ionisantes, et il n'existe pas de contre-indication à la pratique de cet examen. Cette technique est, de nos jours, très facilement disponible, même au lit du patient ou au bloc opératoire, car elle nécessite un matériel relativement peu coûteux et aisé à transporter.

L'échographie présente néanmoins comme limite le manque de netteté des images en cas d'hypoéchogénicité de la zone d'étude, comme cela est le cas chez les patients obèses, ou encore lorsque de l'air hyperéchogène est présent aux alentours de la structure étudiée. Par ailleurs, la pratique de cette technique nécessite un apprentissage, et les mesures et la qualité des images dépendent beaucoup de la position de la sonde qui peut varier d'un examen à l'autre, ce qui peut rendre délicate toute réinterprétation de l'examen et tout recalage avec une autre modalité d'imagerie médicale.

### 1. Échographie du corps de l'estomac

La visualisation directe de l'estomac en temps réel à l'aide d'un échographe a pu sembler intéressante pour l'étude de la physiologie de la motricité et de la vidange gastrique.<sup>196-198</sup>

L'exploration échographique de l'estomac a ainsi été utilisée pour l'étude de la motricité antro-pylorique et de ses variations sous l'effet de médicaments chez des volontaires.<sup>199,200</sup>

L'échographie du corps de l'estomac peut en outre permettre une analyse qualitative de l'état

de vacuité gastrique, par la visualisation directe de la présence d'eau ou d'aliments.<sup>47,48,201</sup> Carp et coll.<sup>47</sup> ont modifié la technique échographique décrite pour l'étude de la motilité gastrique pour s'intéresser à l'estimation du contenu de l'estomac chez des volontaires sains et des parturientes en travail. Les volontaires sains étaient installés en position assise afin de ne pas être gênés par la présence de gaz, tandis que les parturientes étaient installées en décubitus latéral droit pour déplacer l'utérus gravide vers la droite, avec une surélévation de la tête de lit de 45°. La sonde échographique était placée initialement sous la dernière côte gauche puis était déplacée vers l'appendice xiphoïde pour obtenir une coupe transversale de l'estomac, dont l'identification était confirmée par la visualisation de l'entrée d'eau à l'échographie. Avec cette technique, ces auteurs ont pu identifier l'estomac chez les 20 volontaires de leur étude, mais chez 60 % des parturientes seulement. Par ailleurs, chez tous les sujets, l'estomac était rarement visible avant l'ingestion d'eau. Cette méthode n'est donc probablement pas suffisamment performante pour être utilisée pour le diagnostic préopératoire d'un estomac « plein » ou d'un estomac « vide ». Cette méthodologie a néanmoins permis de constater dans une autre étude que la vidange gastrique était ralentie en période post-partum, de sorte que des particules alimentaires étaient visibles dans l'estomac de 11 patientes sur 28 devant être opérées de ligature tubaire en post-partum, alors qu'aucune particule n'était visible dans le groupe contrôle.<sup>48</sup> Dans cette dernière étude cependant, l'estomac n'avait pas été visible chez 5 patientes.

Plus récemment, Koenig et coll.<sup>201</sup> ont décrit une technique d'estimation qualitative du contenu gastrique chez des patients hospitalisés en réanimation pour lesquels une intubation devait être réalisée en urgence. La visualisation de l'estomac était réalisée à partir de la ligne axillaire moyenne gauche avec la rate et la coupole diaphragmatique gauche comme repères, en déplaçant la sonde le long du quadrant supérieur gauche de l'abdomen. Leur étude a permis d'identifier la présence d'un contenu gastrique chez 19 sur 80 patients inclus, justifiant pour 14 d'entre eux de réaliser une aspiration du contenu gastrique, qui a ramené chez 13 patients, un volume de liquide gastrique compris entre 200 et 1100 mL. Pour un patient, cette aspiration n'a pu être réalisée en raison de son état clinique, et une inhalation du contenu gastrique est survenue lors de l'intubation. La principale limite de cette étude résidait dans l'absence d'évaluation quantitative du contenu gastrique, la décision d'aspirer le contenu gastrique étant prise uniquement selon le jugement de l'observateur.

Une approche quantitative a été suggérée grâce à la mesure de l'aire de section gastrique réalisée au niveau de la ligne médiane de la région épigastrique chez des patients installés en position assise.<sup>202</sup> L'estomac apparaît sous la forme d'un anneau avec de multiples parois. Cette coupe sagittale de l'estomac au niveau de la ligne médiane semble plus facile à réaliser que l'exploration transversale décrite par Carp et coll.<sup>47</sup>, puisque pour un seul patient sur 32, l'identification de l'estomac ne fut pas possible. Les auteurs ont pu établir que l'aire de section gastrique décroissait avec la durée du jeûne préopératoire, et, chez 8 volontaires, que l'estomac pouvait être considéré comme vide en dessous d'une valeur seuil de 8 cm<sup>2</sup> d'aire de section gastrique.<sup>202</sup> Cependant, la variabilité inter-individuelle des valeurs des aires de section gastriques serait très importante,<sup>203</sup> et aucune autre étude n'a validé cette approche.

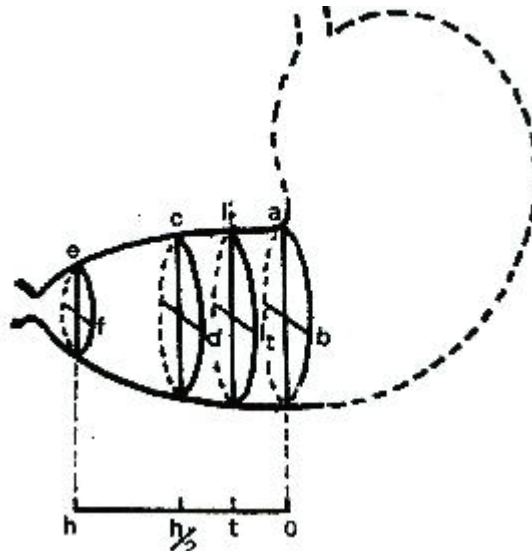
D'autres auteurs ont suggéré que la réalisation de coupes à différents niveaux du corps de l'estomac pouvait également permettre d'étudier l'état de remplissage ou de vacuité gastrique ainsi que la vidange gastrique en temps réel.<sup>196,204</sup>

L'échographie du corps de l'estomac permet donc, pour certains patients, de visualiser directement le contenu de l'estomac. Cependant, les auteurs ont tous relevé des difficultés et des limites à cette technique : identification difficile de l'estomac lorsqu'il est vide,<sup>47</sup> estimation quantitative difficile lorsqu'il contient des aliments solides en raison de la présence d'air qui gêne la visualisation du mur postérieur,<sup>203</sup> présence physiologique d'air dans le fundus qui peut entraver l'examen de l'estomac,<sup>197,203</sup> absence de technique standardisée.

## 2. Échographie antro-pylorique et antrale

L'antrale, par sa situation anatomique inférieure et médiane relativement constante, à distance de la poche à air gastrique et des côtes, est facilement visualisable à l'échographie chez la plupart des sujets. La mesure échographique du volume antral a donc été proposée pour étudier la vidange de l'estomac.<sup>205,206</sup> Cette mesure n'est en effet pas altérée par la présence d'air dans l'estomac, elle est très reproductible et corrélée linéairement au volume de l'estomac.<sup>206</sup> Plusieurs études ont montré qu'il existait une bonne corrélation entre l'estimation de la vidange gastrique réalisée simultanément par la méthode scintigraphique et par l'étude échographique des variations du volume antral après l'ingestion d'un repas test.<sup>207,208</sup> Cependant, la mesure échographique du volume antral nécessite la réalisation de

trois coupes échographiques au niveau de l'antra : une coupe au niveau du pylore, une coupe intermédiaire passant par la veine mésentérique supérieure, et une coupe au niveau de l'angle gastrique, en plus d'une mesure de la longueur antrale. Cette technique nécessite donc un apprentissage et prend du temps.



**Figure 5. Principe de la mesure échographique du volume antral.**<sup>205</sup> Les repères a, c et e correspondent aux diamètres longitudinaux au niveau de l'angle gastrique, intermédiaire et du pylore ; les repères b, d et f correspondent aux diamètres antéro-postérieurs au niveau de l'angle gastrique, intermédiaire et du pylore ; le repère h correspond à la longueur antrale.

Bolondi et coll.<sup>205</sup> ont, les premiers, rapporté que les mesures répétées de l'aire de section antrale après un repas permettait également d'étudier la vidange gastrique. La vidange estimée par l'analyse des variations de l'aire antrale était étroitement corrélée avec l'estimation donnée par l'étude des variations du volume antro-pylorique, même si cette dernière technique était plus précise puisque, pour 5 patients sur 34, la vidange gastrique avait été surestimée en mesurant la seule aire antrale. Les résultats étaient par ailleurs confirmés par l'étude radiologique de la vidange gastrique d'un produit de contraste concomitamment à la méthode échographique chez 19 volontaires. Ces données de l'étude de Bolondi et coll.<sup>205</sup> ont donc permis d'envisager de simplifier la technique d'étude du volume antro-pylorique en se limitant à la mesure de l'aire antrale à un seul niveau, suivant un repère prédéterminé, permettant de suivre en temps réel la vidange de l'estomac définie par la diminution de l'aire antrale dans le temps.<sup>206,209-212</sup>

### 3. Aspect échographique et mesure de l'aire antrale

La mesure de l'aire antrale est effectuée à l'aide d'une sonde d'échographie pour exploration de l'abdomen (sonde de 3,5-5 MHz), au repère défini par l'aorte abdominale et le lobe gauche du foie.<sup>210,211,213</sup> L'antra est facilement visualisable sous la forme d'une ellipse aplatie ou d'un cercle anéchogène, noir, entouré d'une paroi avec plusieurs couches d'échogénicité variable.

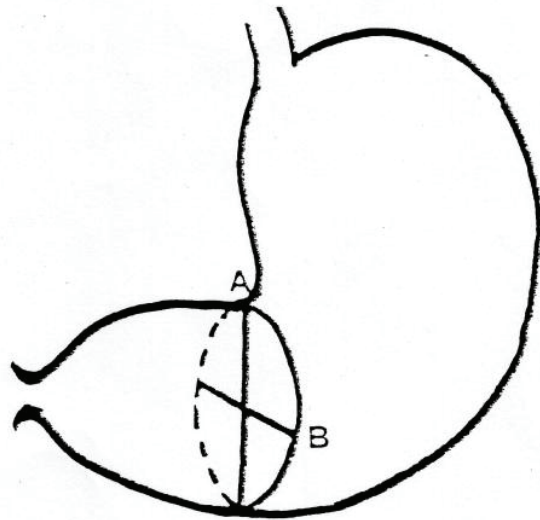
Perlas et coll.<sup>203</sup> et Cubillos et coll.<sup>214</sup> ont donné une description qualitative de l'antra en fonction du contenu gastrique. Chez le sujet à jeun, avec un estomac vide, l'antra apparaît comme une structure aplatie, avec la paroi antérieure au contact de la paroi postérieure. La présence de liquide clair s'accompagne de l'apparition d'une lumière endocavitaire, avec un contenu antral hypoéchogène cerné par une paroi distendue. La présence d'un contenu solide est décrite, immédiatement après l'ingestion du repas, sous la forme d'images hyperéchogènes, incluant des artefacts à type de cône d'ombre, donnant un aspect en verre dépoli gênant la visualisation des structures plus profondes. Plus tardivement, on observe dans l'antra une image plus homogène, d'échogénicité intermédiaire, ne gênant plus la visualisation des organes profonds.

La mesure du diamètre antéro-postérieur ( $D_1$ ) et du diamètre longitudinal ( $D_2$ ) de l'antra permet de calculer la surface antrale selon la formule :

$$\text{Aire antrale} = (\pi \times D_1 \times D_2) / 4$$

Les diamètres sont mesurés de séreuse à séreuse,<sup>205</sup> en dehors des contractions péristaltiques.

Pour ces mesures, le sujet est installé en position demi-assise, avec la tête du lit surélevée de 45°. <sup>47</sup> Trois mesures du diamètre antéro-postérieur et du diamètre longitudinal sont réalisées, et la moyenne de ces trois mesure permet le calcul de la surface antrale à chaque temps.<sup>210-212,215</sup>



**Figure 6. Coupe échographique de l'antrum.** Diamètre antéro-postérieur (A) et longitudinal (B).<sup>205</sup>

#### 4. Étude de la vidange gastrique

Cette mesure a été initialement développée pour l'étude de la vidange gastrique, en alternative aux techniques habituelles, notamment scintigraphiques, plus lourdes, moins maniables et plus coûteuses. Après l'ingestion d'un repas test, les mesures répétées de l'aire antrale mettent en évidence une augmentation initiale de la surface antrale qui atteint une valeur maximale en quinze minutes environ.<sup>211</sup> Ensuite, les mesures répétées, toutes les 10 à 30 minutes, permettent d'établir un profil de la vidange gastrique du sujet,<sup>213</sup> sous la forme d'une courbe de décroissance de la surface antrale dans le temps qui peut être exprimée en évolution du pourcentage de la distension de la surface antrale par rapport à la surface antrale maximale selon la formule :

Pourcentage distension antrale au temps  $t = (Aire^t - Aire^{basale}) / (Aire^{maximale} - Aire^{basale}) \times 100$   
(figure 7).<sup>210</sup>

On peut définir un temps de latence ( $T_{lag}$ ) correspondant au temps compris entre l'ingestion du repas et le moment où l'aire antrale est maximale. Le temps de demi-vidange gastrique échographique ( $T_{1/2}$ ) peut être défini par le temps compris entre l'ingestion du repas test et l'instant où la surface antrale a une valeur correspondant à 50 % de la surface antrale maximale. Le temps de vidange gastrique totale est défini par le temps compris entre l'ingestion du repas et l'instant où la courbe atteint de nouveau le niveau basal.<sup>210,216,217</sup>

Darwiche et coll.<sup>211</sup> expriment la vidange gastrique sous la forme d'un taux de vidange gastrique correspondant au pourcentage de la réduction de la surface antrale calculé entre la mesure effectuée 15 minutes après l'ingestion du repas test (correspondant au moment où l'aire antrale est maximale suite à l'ingestion du repas) et celle effectuée 90 minutes après cette ingestion, suivant la formule :

$$\text{Taux de vidange gastrique} = [(\text{Aire}^{90 \text{ min}} / \text{Aire}^{15 \text{ min}}) - 1] \times 100.$$

La mesure de la vidange gastrique par la méthode échographique présente une bonne corrélation avec les résultats obtenus par la méthode scintigraphique et par les tests respiratoires à l'acide octanoïque marqué (figure 8).<sup>210,217</sup> Cette corrélation est retrouvée autant chez des volontaires sains que chez des patients ayant des perturbations de la vidange gastrique.<sup>210,215</sup> La variabilité inter-observateur et intra-observateur de la mesure échographique de la vidange gastrique est faible,<sup>209,211,216</sup> permettant de considérer cet examen comme ayant une bonne reproductibilité.

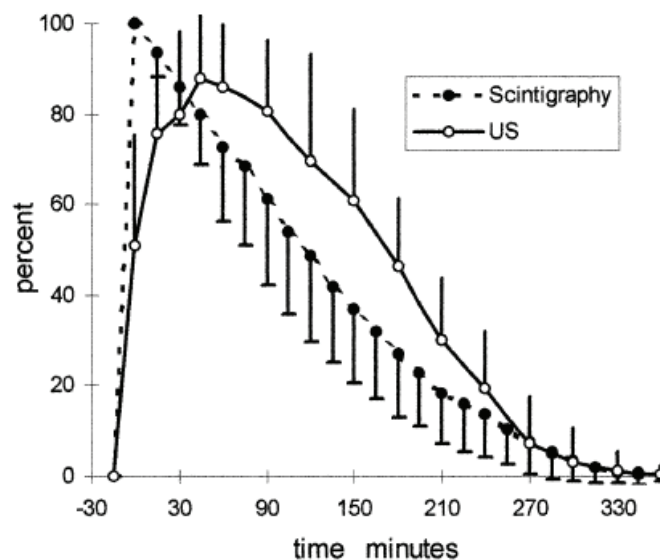
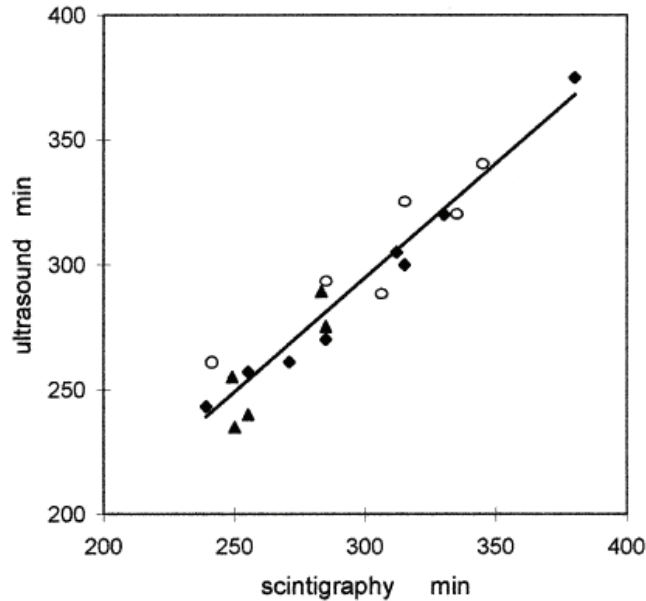


Figure 7. Profils comparés de la vidange gastrique selon la méthode échographique et la scintigraphie après ingestion d'un repas de 800 kcal.<sup>210</sup>



**Figure 8. Corrélation entre le temps de vidange gastrique totale mesuré par scintigraphie et par mesures échographiques répétées de l'aire antrale chez des sujets sains, dyspeptiques et présentant un reflux gastro-oesophagien ( $R^2 = 0,92$ ).<sup>210</sup>**

Plusieurs études cliniques évaluant la vidange gastrique chez des patients diabétiques,<sup>211,218</sup> dyspeptiques,<sup>205,209</sup> ou chez des femmes enceintes,<sup>53,54,92,219</sup> ont utilisées cette méthodologie. Wong et coll.<sup>53,54</sup> ont ainsi pu rapporter que la vidange gastrique des liquides chez les patientes obèses arrivées au terme de leur grossesse était comparable après l'ingestion d'un volume de 50 mL ou de 300 mL d'eau, et que cette vidange était comparable à celle observée chez les patientes non obèses. Cette méthodologie a également été décrite avec succès en pédiatrie et chez l'enfant prématuré.<sup>220,221</sup>

##### 5. Estimation du volume gastrique

Les mesures répétées de l'aire antrale permettent d'établir avec précision un profil de la vidange gastrique, mais la valeur d'une mesure isolée de l'aire antrale est restée longtemps indéterminée, puisque cette mesure n'est qu'une donnée indirecte renseignant sur l'état de distension gastrique consécutif à la présence d'un contenu. La mesure de l'aire de section antrale a néanmoins été utilisée pour comparer l'état de vacuité gastrique entre des groupes de patients. Hausken et Berstad<sup>222</sup> ont ainsi rapporté que l'aire de section antrale était significativement augmentée chez les patients souffrant de dyspepsie par rapport à des volontaires sains, sans montrer de réduction significative de l'aire antrale après



l'administration de cisapride. En obstétrique, Scrutton et coll.<sup>219</sup> ont comparé la surface antrale entre un groupe de 46 parturientes laissées à jeun et 48 parturientes autorisées à s'alimenter pendant le travail, montrant une aire antrale significativement augmentée dans le deuxième groupe. Cette même équipe n'a pas retrouvé d'augmentation significative de l'aire antrale lorsque une boisson sucrée était donnée aux parturientes.<sup>92</sup>

Les études évaluant la vidange gastrique d'un repas test par la méthode échographique ont enregistré une faible variabilité portant sur les mesures de l'aire de section antrale entre les sujets à jeun, alors que la variabilité devenait significative durant la période post-prandiale.<sup>210,211</sup> Ces résultats ont été corroborés par ceux de l'étude de Ricci et coll.<sup>206</sup> qui ont montré une faible variabilité des volumes antraux mesurés par échographie chez les sujets à jeun, puis une forte variabilité des mesures entre les sujets après l'ingestion d'un repas ou d'un même volume de liquide. Ces données permettent d'établir l'hypothèse que la mesure échographique de l'aire de section antrale pourrait être utile pour distinguer un estomac « vide » d'un estomac « plein » et sont à l'origine des travaux exposés dans la deuxième partie de ce travail.

### **3. GASTROPARÉSIE LORS D'UN STRESS AIGU DOULOUREUX**

Le stress peut être défini comme étant la réponse non spécifique aux situations d'agressions psychologique ou physiologique de l'organisme. La douleur est un stimulus susceptible d'induire un stress.

#### **A. Effets du stress sur la motricité et la vidange gastrique**

L'existence de perturbations de la motricité gastrique induites par une situation de stress est connue depuis longtemps. Ainsi, en 1912, Carlson s'intéresse aux contractions gastriques chez un sujet présentant une fistule gastrique permanente et note qu'elles sont inhibées sous l'effet de la peur.<sup>223</sup>

Thompson et coll.<sup>224</sup> ont étudié les effets d'un stimulus sur la fonction gastrointestinale chez des volontaires. Cette équipe a mis en évidence chez quatre volontaires un ralentissement de la vidange gastrique et des altérations de la motricité gastroduodénale lors de l'application d'un stimulus non douloureux (vertige par stimulation labyrinthique à l'eau glacée).<sup>224</sup> Ces mêmes auteurs ont ensuite évalué chez neuf volontaires sains les effets d'un stimulus douloureux aigu, le *cold stress*, sur la vidange gastrique d'un repas liquide et la fonction sécrétoire exocrine gastrique, duodénale et pancréatique.<sup>176</sup> Le *cold stress* consistait en l'immersion de l'avant-bras non dominant du sujet dans de l'eau glacée, par périodes de 60 secondes entrecoupées de 15 secondes de récupération pendant une durée totale de 20 minutes. Leurs résultats ont montré un retard significatif de la vidange gastrique chez les sujets soumis au stress douloureux, ainsi qu'une altération biphasique des sécrétions acides gastriques et de trypsine pancréatique, probablement en rapport avec l'activation du système nerveux sympathique et le retard de la vidange gastrique provoqué par le stress.<sup>176</sup> Stanghellini et coll.<sup>167</sup> ont montré que l'exposition de volontaires à un stress douloureux (*cold stress*) ou non-douloureux (stimulation labyrinthique) entraîne une diminution de l'activité motrice phasique de l'estomac en réponse à l'ingestion d'un repas solide dans des proportions comparables, quel que soit le stress appliqué. Une étude plus récente s'est intéressée plus précisément aux changements de la motricité antropyloroduodénale induits par l'exposition au stress douloureux aigu au froid.<sup>166</sup> Les auteurs ont trouvé un retard de la vidange gastrique (repas solide) corrélé à une augmentation significative des ondes de contraction pyloriques isolées associée à la diminution significative du péristaltisme antral et des ondes de pression

antropyloroduodénales. Un mouvement rétrograde de la phase solide du repas de l'antrum vers l'estomac proximal a également été observé chez quatre volontaires de cette étude, ainsi qu'un ralentissement de la vidange des solides de l'estomac proximal vers l'estomac distal pendant le stress chez tous les sujets, faisant suggérer une augmentation de la relaxation fundique induite par le stress aigu.

## B. Mécanismes

Les mécanismes par lesquels l'exposition à un stress aigu douloureux ou non douloureux provoque une inhibition de la motricité gastroduodénale sont partiellement connus. L'état de stress évolue classiquement en trois phases : phase de réaction d'alarme impliquant principalement l'activation du système nerveux sympathique, phase de résistance où la mise en jeu de l'axe corticotrope devient prépondérante, puis phase d'épuisement.<sup>225</sup> Lors d'un stress aigu et bref tel que celui engendré par l'exposition à un stimulus douloureux aigu, seules la réaction d'alarme et la phase de résistance sont mises en jeu. La réponse nerveuse sympathique est très rapide et est médiée par l'adrénaline et la noradrénaline. La réponse humorale fait intervenir l'axe hypothalamo-hypophysaire via la mise en jeu de l'axe corticotrope (activité CRF-like des catécholamines stimulant la sécrétion antéhypophysaire d'adrénocorticotrophine (ACTH) activant la sécrétion de glucocorticoïdes par la glande corticosurrénale et la synthèse des catécholamines au niveau de la médullosurrénale) et de la posthypophyse (libération d'hormone anti-diurétique). La synthèse et la sécrétion d'ACTH par l'antéhypophyse s'accompagnent en outre d'une sécrétion de  $\beta$ -endorphine.<sup>226</sup>

Lovallo et coll.<sup>227</sup> ont montré que le *cold stress* s'accompagne d'une augmentation des taux plasmatiques de catécholamines. Stanghellini et coll.<sup>167</sup> ont mis en évidence une augmentation de la concentration plasmatique de  $\beta$ -endorphine et de catécholamines (noradrénaline) associée à la diminution de l'activité motrice phasique antrale chez des volontaires soumis à des stress aigus douloureux (*cold stress*) ou non-douloureux (stimulations labyrinthiques). Surtout, ces mêmes auteurs ont rapporté que l'administration d'antagonistes de la  $\beta$ -endorphine et des catécholamines entraînait la suppression des effets moteurs, notamment antraux, induits par l'exposition à ces stimuli.<sup>228</sup>

Le glucagon, dont la sécrétion est augmentée lors du stress sous l'effet de la stimulation des récepteurs  $\alpha$ -1 des îlots de Langerhans par les catécholamines, et l'hyperglycémie secondaire à l'augmentation du glucagon plasmatique et à l'action périphérique des catécholamines et des glucocorticoïdes, ont des effets inhibiteurs sur la motricité antroduodénale.<sup>229,230</sup>

Enfin, l'activation du système nerveux sympathique lors d'un stress aigu s'accompagne d'un effet inhibiteur direct sur la motricité antrale.<sup>137,139</sup> Egalement, l'activation parasympathique médiée par les fibres inhibitrices du nerf vague contribue au ralentissement de la vidange gastrique.

### **C. Conséquences de la gastroparésie de stress**

Le stress douloureux au froid représente un modèle de stress douloureux aigu qui s'accompagne d'un retentissement important sur la motilité gastroduodénale et d'une gastroparésie, en seulement quelques minutes. Ce modèle permet de suggérer qu'une gastroparésie est associée à la douleur aiguë lors d'un traumatisme nécessitant une prise en charge au bloc opératoire, avec dans ce contexte, une exposition plus prolongée au stimulus douloureux. En période préopératoire, cette gastroparésie va contribuer à maintenir un volume du contenu alimentaire de l'estomac important et ainsi favoriser la survenue de régurgitations et d'inhalations pulmonaires du contenu gastrique. Agir sur cette gastroparésie en stimulant l'activité motrice gastrique à l'aide de médicaments gastrokinétiques, tel l'érythromycine, est donc potentiellement bénéfique en termes de réduction du risque de l'inhalation pulmonaire du contenu gastrique. Cela sera l'objet d'une étude expérimentale présentée plus loin.

#### **4. MOTILIDES - ÉRYTHROMYCINE**

L'érythromycine A est un antibiotique de la famille des macrolides. En 1984, l'équipe de Itoh a rapporté chez le chien que l'administration intraveineuse d'érythromycine provoque un profil moteur gastroduodénal très proche de celui produit par l'administration de motiline.<sup>171</sup> Ces auteurs ont donc proposé le terme de « motilides » pour désigner des macrolides, l'érythromycine et ses dérivés (EM-523, EM-201, érythromycine N-oxyde, EM-536...), qui se comportent *in vitro* comme des agonistes des récepteurs de la motiline et qui sont doués de propriétés excitomotrices pour le tube digestif.<sup>231</sup>

##### **A. Mécanismes d'action de l'érythromycine**

L'augmentation de la concentration plasmatique de motiline consécutive à l'administration d'érythromycine et concomitante au déclenchement de l'activité motrice gastroduodénale a initialement fait suggérer un mécanisme d'action de l'érythromycine faisant intervenir la libération de motiline endogène.<sup>171</sup> Cette hypothèse a été infirmée chez l'Homme par plusieurs auteurs ayant retrouvé des effets moteurs comparables à ceux décrits par Itoh et coll.<sup>171</sup> après administration d'érythromycine, sans augmentation associée de la sécrétion de motiline.<sup>172,173</sup> Plusieurs études, réalisées *in vitro* et *in vivo*, ont permis depuis d'apporter des éléments de compréhension du mode d'action de ces molécules.

##### 1. Etudes *in vitro*

Plusieurs études ont montré que l'érythromycine agit comme un agoniste du récepteur de la motiline localisé sur la cellule musculaire lisse. Ainsi, *in vitro*, l'érythromycine et ses dérivés inhibent de façon compétitive la fixation de motiline marquée sur des cellules musculaires dissociées du duodénum de lapin, de chat et d'hommes.<sup>232</sup> Pour ces mêmes espèces, l'érythromycine et ses dérivés (EM-523, EM-201, érythromycine N-oxyde) induisent des contractions dose-dépendantes de fragments musculaires antraux et duodénaux.<sup>233</sup>

D'autre part, l'administration de l'ANQ 11125, antagoniste du récepteur de la motiline, bloque les contractions induites par l'érythromycine sur le muscle lisse antral de lapin,<sup>234</sup> tandis que les antagonistes cholinergiques nicotinique (hexaméthonium) et muscarinique (atropine), ainsi que la tétradotoxine qui bloque les canaux sodiques voltage-dépendants, ne modifient pas, *in vitro*, les caractéristiques de ces contractions.<sup>231</sup>

Comme pour la motiline, ces données font suggérer l'existence d'un effet direct de l'érythromycine et de ses dérivés sur les récepteurs de la motiline de la cellule musculaire lisse. Cependant, d'autres travaux ont montré la présence de récepteurs de la motiline sur les neurones myentériques de l'antra ainsi qu'au niveau de différentes zones du système nerveux central,<sup>152</sup> remettant alors en question le mode d'action uniquement myogénique des motilides évoqué jusqu'alors.<sup>235,236</sup>

## 2. Etudes *in vivo*

L'administration préalable d'atropine inhibe l'effet constricteur de l'érythromycine au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage chez l'Homme, sans altérer les effets moteurs de l'érythromycine au niveau du fundus,<sup>65,173</sup> faisant évoquer une médiation d'une partie des effets de l'érythromycine par le système nerveux parasympathique cholinergique (œsophage) mais aussi l'existence de voies non-cholinergiques (action fundique).

Au niveau gastrique, chez l'Homme à jeun, l'administration de sumatriptan (agoniste du récepteur à la 5-hydroxy-tryptamine 1 inhibant la libération d'acétylcholine par les neurones cholinergiques) ou d'atropine, inhibent les effets moteurs provoqués par l'administration de faibles doses d'érythromycine (40 mg), sans altérer l'effet moteur engendré par une dose plus importante (200 mg), permettant de supposer que la génération d'un front d'activité motrice gastrique par l'érythromycine à faible dose est médiée par des voies nerveuses intrinsèques cholinergiques, tandis que de plus fortes doses impliquent des voies non cholinergiques pouvant mettre en jeu les récepteurs musculaires à la motiline.<sup>237</sup> Après l'ingestion d'un repas solide, l'administration d'ondansétron, supprime l'effet prokinétique de l'érythromycine tandis que l'octréotide l'augmente, confirmant la médiation par les récepteurs de la sérotonine des effets de l'érythromycine sur la motilité gastrique.<sup>238</sup>

Au final, de même que pour la motiline, l'effet gastrokinétique de l'érythromycine semble lié à une action à plusieurs niveaux, pouvant mettre en jeu plusieurs types de récepteurs à la motiline :<sup>239</sup>

-au niveau myogène, par fixation sur les récepteurs à la motiline des cellules musculaires lisses antroduodénales (effet prépondérant à forte dose) ;

-au niveau neuronal myentérique, par stimulation de neurones myentériques sérotoninergiques et P-ergiques articulés avec des neurones cholinergiques myentériques ;

-au niveau central, par la stimulation de neurones sérotoninergiques du système nerveux central articulés avec les neurones cholinergiques des noyaux moteurs des nerfs vagues (effet retrouvé à faible dose en période interdigestive).

## **B. Effets moteurs de l'érythromycine**

Les effets moteurs de l'érythromycine ont été bien décrits chez l'animal et chez l'Homme, grâce aux enregistrements manométriques de l'activité motrice oesogastroduodénale.

Chez le chien, Itoh et coll.<sup>171</sup> ont montré que de faibles doses d'érythromycine (50-100  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) déclenchent une activité motrice gastroduodénale comparable à la phase III du complexe moteur migrant et propagée dans l'intestin grêle jusqu'à l'iléon. Cette activité n'apparaît pas en période postprandiale pour les mêmes doses administrées.

Chez l'Homme, l'administration intra-veineuse d'érythromycine (150 ou 200 mg) augmente l'activité péristaltique de l'œsophage distal, ainsi que la pression du sphincter inférieur de l'œsophage.<sup>65,240</sup> Cet effet entrerait dans le cadre du déclenchement de la phase III du complexe moteur migrant.<sup>65,241</sup>

Au niveau de l'estomac proximal, l'érythromycine augmente le tonus fundique chez le sujet à jeun et en période postprandiale, d'une manière dose-dépendante.<sup>65,173</sup>

Au niveau de l'estomac distal, chez le sujet à jeun, l'administration d'érythromycine a un effet dose-dépendant. A faible dose (40 mg intraveineux en 20 minutes), l'érythromycine déclenche l'apparition prématurée de contractions antrales analogues à celles de la phase III du complexe moteur migrant, propagées dans l'intestin grêle, et suivies d'une phase de quiescence (phase I), selon les caractéristiques du complexe moteur migrant décrit plus haut.<sup>172</sup> A plus forte dose (200 et 350 mg intraveineux en 20 minutes), l'administration d'érythromycine entraîne des contractions antrales intenses et à fréquence maximale. Ces contractions ne sont pas propagées dans l'intestin grêle et ne sont pas suivies d'une phase de quiescence mais d'une période de contractions antrales intenses et prolongées.<sup>172</sup> Ces effets

moteurs ont été décrits chez des volontaires sains, mais aussi chez des patients souffrant de gastroparésie diabétique et chez des malades de réanimation ventilés mécaniquement.<sup>169,172,237</sup>

En période postprandiale, l'effet de l'érythromycine est également dose-dépendant. Ainsi, l'administration de faibles doses d'érythromycine comparables à celles induisant le déclenchement de la phase III du complexe moteur migrant chez le sujet à jeun ne s'accompagne d'aucun effet moteur gastroduodénal après un repas. A l'inverse, l'administration de plus fortes doses (200 mg d'érythromycine administrés en 20 minutes par voie intraveineuse) augmente significativement l'amplitude des contractions antrales et la coordination antroduodénale pendant la première heure postprandiale. Le délai de réapparition de la phase III du premier complexe moteur migrant est significativement raccourci, en rapport avec l'accélération de la vidange gastrique induisant un retour plus précoce de la motricité interdigestive.<sup>168</sup>

Enfin, Fraser et coll.<sup>170</sup> ont montré que l'administration intraveineuse d'érythromycine (3 mg.kg<sup>-1</sup> en 15 minutes) entraîne une inhibition rapide des contractions phasiques et toniques pyloriques provoquées par la perfusion duodénale d'une solution lipidique, et stimule parallèlement l'activité motrice antrale et duodénale préalablement inhibée par l'administration duodénale de lipides.

Ces effets de l'érythromycine sur la motricité gastrique - augmentation du tonus fundique et de la motricité coordonnée antroduodénale essentielle à la vidange gastrique des solides et probablement aussi des liquides, diminution de la résistance pylorique - permettent d'expliquer, au moins en partie, les propriétés gastrokinétiques de l'érythromycine décrites chez l'Homme.

### **C - Effets prokinétiques de l'érythromycine**

Janssens et coll.<sup>177</sup> furent les premiers à évaluer l'effet de l'administration de l'érythromycine sur la vidange gastrique chez des patients diabétiques souffrant de gastroparésie. Chez ces patients, après administration intraveineuse de 200 mg d'érythromycine en 15 minutes, l'étude scintigraphique de la vidange des liquides et des solides a montré une accélération significative de la vidange des liquides et des solides, associée à la disparition du retard physiologique (*lag phase*) de la vidange des solides qui était aussi rapide que celle des liquides et était même comparable à celle des liquides évaluée chez le sujet sain. Cette



abolition de la discrimination physiologique de la vidange des liquides et des solides a également été retrouvée après l'administration d'érythromycine chez le sujet sain.<sup>178</sup>

Boivin et coll.<sup>242</sup> ont rapporté, chez 10 volontaires sains, que l'érythromycine accélérât la vidange gastrique des liquides d'une manière dose-dépendante. La perfusion de 3 mg.kg<sup>-1</sup> d'érythromycine était significativement plus efficace que la perfusion de 0,75 mg.kg<sup>-1</sup> et de 1,5 mg.kg<sup>-1</sup>, et était d'efficacité comparable à la perfusion de 10 mg de métoclopramide.<sup>242</sup>

En cas d'hyperglycémie aiguë, qui s'accompagne d'un ralentissement de la vidange gastrique,<sup>230</sup> l'effet prokinétique de l'érythromycine est altéré,<sup>243</sup> ainsi que lors de l'augmentation de la concentration plasmatique en catécholamines.<sup>244</sup>

L'effet prokinétique de l'érythromycine a été confirmé pour le traitement des gastroparésies des patients diabétiques ; il a également été décrit chez des patients souffrant de sclérodermie, de gastroparésie postopératoire, ainsi que pour le traitement de la gastroparésie survenant dans les suites de vagotomie et d'antrectomie.<sup>245-247</sup> L'érythromycine réduirait l'incidence de la gastroparésie postopératoire dans les suites de duodéno-pancréatectomie de 37 %, <sup>248</sup> et serait plus efficace que le métoclopramide pour le traitement de la gastroparésie diabétique.<sup>249</sup>

En endoscopie digestive, l'administration de 3 mg.kg<sup>-1</sup> ou de 250 mg d'érythromycine 20 à 90 min avant le début de la gastroscopie réalisée dans un contexte d'hémorragie digestive haute permet d'améliorer significativement la qualité de l'examen, notamment la visibilité de la paroi gastrique, même si les résultats divergent en ce qui concerne le bénéfice sur la durée de l'examen et la nécessité de le renouveler dans un second temps.<sup>109-111</sup> L'administration d'érythromycine est donc recommandée par la Société Nationale Française de Gastro-entérologie lors de la préparation avant une gastroscopie réalisée dans le cadre d'une hémorragie digestive haute.<sup>250</sup>

Plusieurs études ont également évalué l'efficacité de l'érythromycine sur la gastroparésie fréquemment objectivée chez les malades de réanimation. Dive et coll.<sup>169</sup> ont rapporté que l'administration intraveineuse de 200 mg d'érythromycine en 30 minutes chez des malades ventilés mécaniquement accélère significativement la vidange des liquides évaluée par une technique d'absorption du paracétamol. Chez ces patients de réanimation,

d'autres études ont montré que l'administration d'érythromycine améliore significativement la tolérance à la nutrition entérale précoce.<sup>251-255</sup> Comparée à d'autres prokinétiques, l'érythromycine présenterait un rapport bénéfice/risque favorable qui justifie sa préconisation par certains auteurs en tant qu'agent prokinétique de choix chez les patients de réanimation devant bénéficier d'une nutrition entérale précoce, même si les données concernant l'efficacité comparée du métoclopramide et de l'érythromycine dans cette indication sont contradictoires.<sup>99,100,254,256</sup> D'autres auteurs ont néanmoins pointé la survenue de résistances bactériennes lorsque de faibles doses d'érythromycine sont administrées régulièrement chez des patients de réanimation, et déconseillent donc l'utilisation en première intention de l'érythromycine pour le traitement de la gastroparésie en réanimation.<sup>257,258</sup>

L'utilisation de l'érythromycine en anesthésie a été évaluée en prémédication avant une anesthésie générale chez des sujets à jeun. Il a été ainsi montré que l'administration orale de 200 mg d'érythromycine trois heures et une heure avant l'anesthésie générale programmée chez ces patients entraîne une diminution du volume et de l'acidité gastrique,<sup>107,259</sup> avec une efficacité cependant inférieure à un antiseécrétoire gastrique.<sup>108</sup> Bala et coll.<sup>102</sup> ont par ailleurs rapporté que la co-administration *per os* de 250 mg d'érythromycine avec 150 mg de ranitidine était plus efficace pour la réduction du volume et de l'acidité gastrique que l'érythromycine seule, mais semblait aussi efficace que l'association métoclopramide (10 mg) – ranitidine.

Plus intéressante serait l'évaluation de l'efficacité de l'administration d'érythromycine chez des patients à « estomac plein » avant une anesthésie générale réalisée en urgence. Les données rapportées lors d'hémorragies digestives hautes<sup>109-111</sup> permettent de suggérer l'intérêt de l'administration d'érythromycine lors d'anesthésies générales réalisées en urgence chez des patients ayant un « estomac plein », afin d'accélérer la vidange gastrique et donc de diminuer le risque de régurgitation et d'inhalation pulmonaire du contenu gastrique.

## 5. PROBLÉMATIQUES

L'optimisation de la gestion du risque d'inhalation pulmonaire et de « l'estomac plein » en anesthésie passe d'abord par l'identification des patients à risque. Cependant, même si nous connaissons mieux aujourd'hui les facteurs de risque d'inhalation pulmonaire du contenu gastrique, la définition des patients à risque reste en partie imprécise et de nombreuses situations cliniques ne sont pas résolues, notamment dans le contexte de l'urgence retardée (par exemple, plusieurs heures après une fracture, avec de la morphine en traitement antalgique d'attente) ou même en chirurgie programmée (gastroparésie diabétique). Dans ces situations, la possibilité de pouvoir estimer le contenu gastrique avant l'induction de l'anesthésie pourrait s'avérer particulièrement utile. Les méthodes d'étude du contenu et du volume gastrique que nous avons présentées sont difficilement réalisables chez des sujets conscients ou non accessibles en pratique clinique pour estimer l'état de vacuité gastrique en contexte d'urgence chirurgicale. Comme nous l'avons vu, des données issues d'études utilisant la mesure échographique répétée de l'aire de section antrale pour l'estimation de la vidange gastrique permettent de suggérer que cette mesure échographique pourrait aussi être contributive pour discriminer un estomac « vide » d'un estomac « plein ».

Par ailleurs, dans le cadre de l'urgence marquée par le non respect du jeûne préopératoire associé à une gastroparésie en cas de douleur aiguë, l'efficacité et le bénéfice de l'utilisation de médicaments prokinétiques n'ont pas été suffisamment étudiés. Nous avons rapporté que les mécanismes d'actions et les effets moteurs et prokinétiques de l'érythromycine sont bien connus. Notamment, son efficacité prokinétique lors d'hémorragies digestives hautes permet d'envisager que son utilisation puisse aussi être bénéfique chez le patient ayant un estomac plein.

Enfin, la survenue d'inhalations chez des patients n'ayant aucun facteur de risque laisse supposer qu'une amélioration des pratiques anesthésiques pour des interventions programmées chez ces patients est envisageable. Parmi les pistes d'amélioration, la détermination du niveau de pression inspiratoire lors de la ventilation d'apnée au masque facial permettant de limiter la survenue d'insufflation d'air dans l'estomac semble

souhaitable. Les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation préconisent le monitoring de la pression et de ne pas dépasser une pression de 25 cmH<sub>2</sub>O,<sup>135</sup> alors que certaines études ont rapporté que des insufflations surviennent pour des pressions plus basses.<sup>260-262</sup> La valeur de la pression inspiratoire optimale reste donc indéterminée à ce jour.

Les travaux décrits dans la seconde partie de ce travail ont ciblé ces différents objectifs : proposer et valider une méthode échographique simple permettant d'estimer l'état de vacuité gastrique en période préopératoire ; mener une étude expérimentale évaluant les effets prokinétiques de l'érythromycine en situation de stress douloureux aigu ; définir le seuil de pression inspiratoire limitant le risque d'insufflation d'air dans l'estomac lors de la ventilation d'apnée au masque facial.



## **DEUXIEME PARTIE**



## 1. ESTIMER LE CONTENU GASTRIQUE

La prévention de l'inhalation pulmonaire du contenu gastrique repose sur l'application de règles de jeûne préopératoires, l'identification des patients à risque d'inhalation et la mise en œuvre de stratégies anesthésiques adaptées.

Beaucoup de situations cliniques ne permettent pas de déterminer le risque de régurgitation et d'inhalation du contenu gastrique, particulièrement dans le contexte de l'urgence. Le volume et la densité calorique du dernier repas, la chronologie des événements - en particulier le temps entre le dernier repas, la survenue de l'accident et l'induction anesthésique -, les médicaments administrés au patient (morphine) ainsi que son niveau de douleur, sont autant de facteurs qui ne nous permettent pas de savoir si l'estomac est « plein » ou « vide » au moment de l'induction de l'anesthésie, même plusieurs heures après le dernier repas. D'autres circonstances médicales associées à une gastroparésie (diabète ancien et mal équilibré par exemple) ne nous permettent pas d'affirmer qu'un patient est « estomac vide », même après une nuit de jeûne en chirurgie programmée.

Dans ces contextes, il serait intéressant de pouvoir réaliser un examen simple, non-invasif et rapide, du contenu et du volume de l'estomac avant l'induction de l'anesthésie, afin de pouvoir détecter des situations à risque et adapter la stratégie anesthésique à ces situations.

### A. Etude préliminaire

#### 1. Introduction

Comme nous l'avons vu, les mesures échographiques répétées de l'aire de section antrale après l'ingestion d'un repas test permettent d'étudier la vidange gastrique de repas liquides ou solides-liquides chez des patients diabétiques, dyspeptiques, ou en recherche clinique en anesthésie obstétricale.<sup>53,54,92,205,211,212,215,218,219</sup> En effet, cette technique échographique représente une alternative à la méthode scintigraphique de référence,<sup>196,197,205,210</sup> avec une faible variabilité inter et intra-observateur.<sup>211</sup> La comparaison de la méthode échographique avec l'étude radiographique de l'estomac a en outre montré que l'échographie permettait d'établir avec fiabilité la présence ou l'absence d'aliments dans l'estomac.<sup>205</sup>



Par ailleurs, on note dans la littérature une faible variabilité inter-individuelle portant sur les mesures de l'aire de section antrale chez les sujets à jeun, alors que les mesures antrales réalisées après l'ingestion d'un repas test fluctuent beaucoup d'un sujet à l'autre.<sup>206,210,211</sup> Une étude préliminaire réalisée chez 36 volontaires a néanmoins pu rapporter une relation presque linéaire entre la mesure de l'aire antrale et l'ingestion de volumes d'eau inférieurs à 300 mL.<sup>203</sup>

L'objectif de cette étude préliminaire menée en *cross-over* et en aveugle chez des volontaires sains était donc d'évaluer si la mesure échographique isolée de l'aire de section antrale pouvait être contributive pour distinguer, chez les mêmes sujets, l'estomac « de jeûne » (mesure après 12 h de jeûne) de l'estomac « plein » (mesure effectuée 2 h après l'ingestion d'un repas liquide non clair et 2 h après l'ingestion d'un repas solide).

## 2. Matériels et méthodes

Les volontaires ont donné leur consentement éclairé pour leur participation à cette étude observationnelle prospective et randomisée menée en *cross-over* dont le plan a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes (Île-de-France VII). Les volontaires présentant une pathologie oeso-gastro-intestinale, un diabète, une hypothyroïdie, une insuffisance rénale, une pathologie neurologique, une obésité définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg.m<sup>-2</sup>, une grossesse, ainsi que les sujets consommant des opiacés ou des médicaments susceptibles d'interférer avec la motilité gastrique, ont été exclus de l'étude.

La mesure de la surface antrale était réalisée en aveugle du statut (à jeun ou non) du volontaire participant à l'étude. La mesure était réalisée le matin, dans trois circonstances déterminées selon un ordre aléatoire par randomisation pour chaque volontaire : après 12 h de jeûne, 2 h après l'ingestion d'un repas solide de 300 kcal constitué de 2 tranches de pain blanc avec 10 g de beurre et 10 g de confiture, et 2 h après l'ingestion de 200 mL d'un liquide alimentaire non clair (lait ou jus de fruit avec pulpe). L'allocation de l'ordre des sessions était déterminée par l'utilisation d'enveloppes codées et opaques renfermant le numéro de la session.

La mesure échographique de l'aire de section antrale était réalisée chez les volontaires installés en décubitus dorsal avec la tête du lit surélevée à 45°, à l'aide d'un échographe Logiq® e (GE Healthcare, Piscataway, New Jersey, États-Unis d'Amérique) équipée d'une

sonde de fréquence 2-5,5 MHz. Les diamètres (longitudinal et antéropostérieur) de l'antra étaient mesurés dans le plan sagittal passant par l'aorte abdominale et le lobe gauche du foie.<sup>211</sup> Pour chaque observation, les moyennes de trois mesures du diamètre longitudinal ( $D_1$ ) et antéropostérieur ( $D_2$ ) permettaient le calcul de l'aire antrale afin de réduire les facteurs de variabilité de la mesure de l'aire antrale (mouvements respiratoires, motilité gastro-intestinale).<sup>203,210-212</sup>

Les diamètres étaient mesurés de séreuse à séreuse, entre les périodes de contraction antrale.<sup>205</sup>

L'aire antrale était donné par la formule :  $Aire = \pi \times D_{1moyen} \times D_{2moyen} / 4$ .

### **Analyse statistique**

Les données ont été analysées avec le logiciel Statistical Package for Social Science version 12.0 (SPSS<sup>®</sup>, Chicago, États-Unis d'Amérique). Un test de Friedman a été utilisé pour la comparaison des médianes des aires antrales des trois sessions, suivi d'un test *post-hoc* de Wilcoxon avec des ajustements de Bonferroni pour comparaisons multiples.<sup>263</sup> La valeur de  $P < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

Des courbes sensibilité/spécificité (courbes ROC, Receiver Operating Characteristic) ont été tracées afin d'estimer la performance de la mesure échographique de l'aire antrale pour le diagnostic d'estomac de jeûne (défini par le contenu gastrique présent après 12 heures de jeûne chez les volontaires sains) *vs.* repas solide, *vs.* repas liquide et *vs.* repas (association des données obtenues après un repas solide et un repas liquide). Les aires sous les courbes ROC ont été calculées.

### 3. Résultats

Vingt-deux volontaires ont été inclus dans cette étude. Les données démographiques sont présentées dans le tableau 5.

Soixante-cinq mesures ont été réalisées : 22 après 12 heures de jeûne, 22 après un repas solide et 21 après un repas liquide. Pour un volontaire, la mesure de l'aire antrale ne fut pas possible deux heures après l'ingestion de liquides en raison de difficultés d'identification de la section antrale. Un exemple de mesure de l'aire antrale après 12 heures de jeûne et deux heures après l'ingestion d'un repas solide est présenté en figure 8.

La médiane, l'écart interquartile et les valeurs minimale et maximale de l'aire antrale dans les trois sessions sont exposées dans le tableau 6. L'aire antrale était significativement plus petite chez les patients à jeun comparativement avec les valeurs mesurées deux heures après l'ingestion d'un repas solide et d'un repas liquide. Il n'y avait pas de différence significative portant sur la valeur des aires antrales après l'ingestion d'un repas solide ou d'un repas liquide.

Les courbes ROC rapportant la performance de la mesure échographique de l'aire antrale pour le diagnostic d'estomac de jeûne sont présentées en figure 9 et les aires sous les courbes sont présentées dans le tableau 7. Le tableau 8 résume la performance de la mesure échographique de l'aire antrale pour le diagnostic d'estomac de jeûne pour la valeur seuil de 320 mm<sup>2</sup>.

	Médiane ou Fréquence	Ecart interquartile
Sexe (ratio H/F)	0,83	-
Age (années)	40	27-51
Taille (cm)	164	157-178
Poids (kg)	64	56-79
Indice de Masse Corporelle (kg.m <sup>-2</sup> )	23	21-24

**Tableau 5. Caractéristiques démographiques des 22 volontaires.**

F = Femme, H = Homme

	<b>Jeûne</b>	<b>Repas liquide</b>	<b>Repas solide</b>
	<b><i>n</i> = 22</b>	<b><i>n</i> = 21</b>	<b><i>n</i> = 22</b>
Médiane (mm <sup>2</sup> )	260 <sup>*</sup>	380 <sup>*†</sup>	701 <sup>*‡</sup>
Ecart interquartile (mm <sup>2</sup> )	193 – 306	330 – 434	511 – 981
Min – Max (mm <sup>2</sup> )	97 – 580	115 – 600	242 – 1761

**Tableau 6. Valeurs médianes des aires de section antrale mesurées après 12 h de jeûne (Jeûne), 2 h après l'ingestion d'un repas liquide (Repas liquide) et 2 h après l'ingestion d'un repas solide (Repas solide).**

\* $P = 0,001$  entre les valeurs des trois sessions.

† $P = 0,012$  en comparaison avec la valeur de la session Jeûne.

‡ $P = 0,001$  en comparaison avec la valeur de la session Jeûne.

Pas de différence significative entre les sessions Repas solide et Repas liquide après ajustement de Bonferroni pour comparaisons multiples.

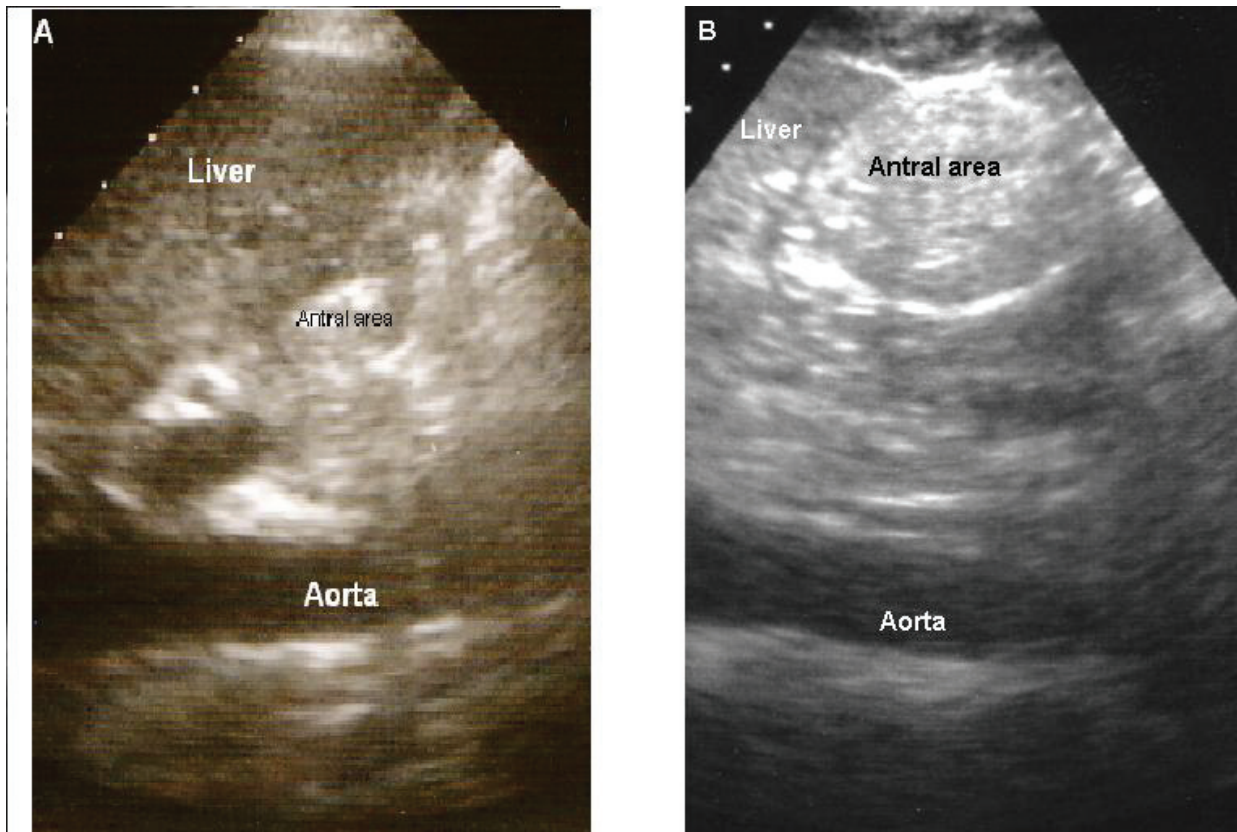
	ASC	Déviation standard	<i>P</i>	intervalle de confiance à 95 %	
				Borne inférieure	Borne supérieure
A jeun vs. repas*	0,93	0,032	0,001	0,86	0,99
A jeun vs. repas solide	0,96	0,028	0,001	0,90	1,00
A jeun vs. repas liquide	0,88	0,056	0,001	0,77	0,99

**Tableau 7. Aires sous la courbe ROC (ASC).**

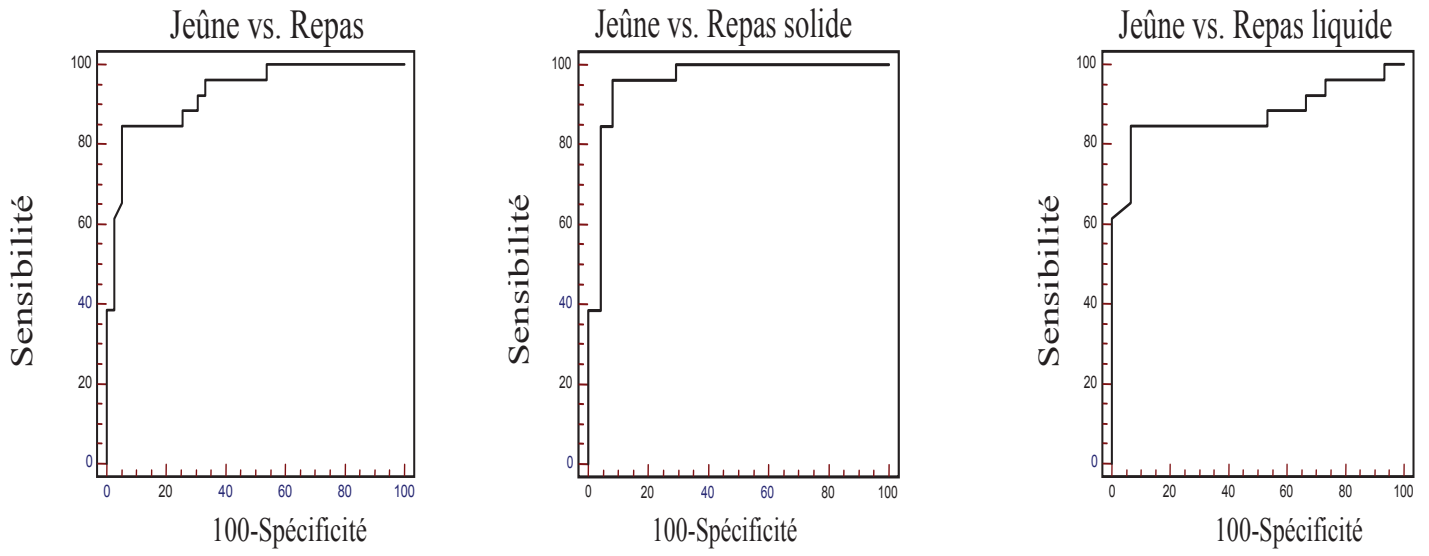
\*association des données obtenues après ingestion d'un repas liquide et ingestion d'un repas solide.

	Jeûne vs. Repas	Jeûne vs. Repas solide	Jeûne vs. Repas liquide
Sensibilité (%)	85	85	85
Spécificité (%)	95	96	93

**Tableau 8.** Performance du test à la valeur seuil d'aire antrale de 320 mm<sup>2</sup> pour le diagnostic d'estomac de jeûne.



**Figure 8. Exemples d'images gastriques.** A: après 12 h de jeûne, B: 2 h après l'ingestion d'un repas solide.



**Figure 9. Courbes ROC pour le diagnostic d'estomac de jeûne.**



#### 4. Discussion

Dans cette étude préliminaire réalisée en *cross-over*, nous avons rapporté qu'une simple mesure échographique standardisée de l'aire antrale permettait de discriminer un « estomac de jeûne », défini par le contenu gastrique après 12 heures de jeûne, d'un « estomac plein » chez 22 volontaires, avec une excellente performance pour le diagnostic d' « estomac de jeûne » au seuil de 320 mm<sup>2</sup>.

Dans cette étude préliminaire, seule une mesure de l'aire antrale ne fut pas possible deux heures après l'ingestion d'un repas liquide, soit un échec pour 65 succès. Ce résultat corrobore les données d'études précédentes qui ont rapportées que l'antra était visible chez la plupart des sujets avant et après l'ingestion d'un repas solide ou liquide, quelle que soit la quantité de gaz présent dans le fundus,<sup>203,205</sup> alors que, comme nous l'avons vu dans la première partie, la visualisation directe du contenu gastrique, réalisée en plaçant la sonde sous le rebord costal gauche et en la faisant glisser vers l'appendice xyphoïde, est souvent prise à défaut lorsque l'estomac est vide, que la région fundique se localise derrière le gril costal ou qu'une quantité excessive d'aire est présente dans l'estomac.<sup>47,197</sup>

Perlas et coll.<sup>203</sup> ont également rapporté que la mesure de l'aire antrale était plus performante que la mesure de l'aire de section du corps ou du fundus gastrique pour l'évaluation du contenu et du volume gastrique. Ces auteurs ont aussi trouvé, chez 36 volontaires sains, l'existence d'une relation linéaire entre le volume gastrique et l'aire antrale après l'ingestion de moins de 300 mL d'eau, et ils ont proposé deux modèles selon l'installation du sujet (décubitus latéral droit ou décubitus dorsal) mettant en relation le volume gastrique en fonction de la valeur de l'aire antrale et de certaines données démographiques.<sup>203</sup> La valeur seuil de l'aire antrale calculée dans notre étude préliminaire pour discriminer un estomac « plein » d'un estomac « de jeûne » est cohérente avec le modèle décrit pour un sujet installé en décubitus dorsal.<sup>203</sup>

Les valeurs des aires antrales mesurées chez les sujets à jeun concordent avec les données de la littérature. Benini et coll.<sup>210</sup> ont rapporté des valeurs d'aire antrale de 319 ± 92 mm<sup>2</sup> chez 19 sujets sains, et Darwiche et coll.<sup>211</sup> ont rapporté une médiane de l'aire antrale chez huit volontaires à jeun depuis 12 heures de 214 mm<sup>2</sup> (écart interquartile : 126 – 263 mm<sup>2</sup>). A contrario, comme cela a déjà été décrit, la variabilité inter-individuelle des valeurs de l'aire antrale après l'ingestion d'un repas est élevée. Une différence significative

portant sur la médiane de l'aire antrale selon que les volontaires étaient ou non à jeun a néanmoins été retrouvée, permettant le calcul de la performance de la mesure échographique de l'aire antrale pour le diagnostic « d'estomac de jeûne » défini par le contenu gastrique après 12 heures de jeûne, en opposition au contenu gastrique deux heures après l'ingestion d'un repas solide ou liquide non clair.

La performance de la mesure échographique de l'aire antrale pour le diagnostic « d'estomac de jeûne » était excellente. Cependant, ce résultat doit être nuancé car la procédure diagnostique testée n'était pas comparée à une méthode de référence. En effet, les méthodes utilisées pour l'évaluation et l'étude de la vidange gastrique, telles que le monitoring de l'impédance gastrique, le test d'absorption du paracétamol ou les tests respiratoires, ne sont pas facilement réalisables en pratique clinique courante et ne permettent pas une estimation précise du contenu et du volume gastrique,<sup>264</sup> notamment après un jeûne prolongé. L'aspiration du contenu gastrique associée au massage de l'épigastre ainsi qu'à l'orientation du lit dans différentes positions est difficilement envisageable chez des volontaires sains. La scintigraphie et la tomographie sont des examens coûteux qui ne peuvent être répétés plusieurs fois au même sujet en raison du risque lié à l'accumulation des doses radioactives. Selon les recommandations actuelles portant sur le jeûne préopératoire, sont considérés comme ayant un « estomac vide » les patients sains après un jeûne supérieur à 6 heures, même si l'estomac est rarement complètement vide après un jeûne prolongé,<sup>55</sup> tandis que ces mêmes patients sont considérés comme ayant un « estomac plein », c'est-à-dire comme ayant un risque augmenté d'inhalation pulmonaire du contenu gastrique, moins de six heures après l'ingestion d'un repas solide léger ou liquide non clair.<sup>90,91</sup> Aussi, l'excellente performance de la mesure échographique de l'aire antrale pour discriminer le contenu gastrique chez des sujets à jeun depuis 12 heures du contenu gastrique présent deux heures après l'ingestion d'un repas est intéressante et pertinente. Elle nous permet en effet de suggérer qu'une simple mesure échographique de l'aire antrale serait susceptible d'aider l'anesthésiste pour l'évaluation préopératoire du risque d'inhalation pulmonaire, même si la physiopathologie est complexe et multifactorielle et que l'inhalation pulmonaire n'est pas toujours la conséquence d'un estomac « plein ».<sup>23,82</sup>

Néanmoins, la valeur seuil de 320 mm<sup>2</sup> calculée dans cette étude préliminaire devra être validée dans de futures études cliniques incluant un nombre important de patients avant de pouvoir être proposée pour la pratique clinique.

En conclusion, cette étude préliminaire nous a permis de suggérer que la mesure échographique de l'aire de section antrale pourrait être utile pour l'estimation préopératoire de l'état de vacuité gastrique, et ainsi aider l'anesthésiste à évaluer le risque d'inhalation pulmonaire du contenu gastrique en cas d'anesthésie générale. Ce résultat nous a encouragés à entreprendre une étude clinique évaluant d'une manière plus précise la faisabilité et la fiabilité de cette technique.

## **B. Evaluation clinique de la mesure échographique de l'aire de section antrale pour l'estimation du volume du contenu gastrique en période préopératoire.**

### 1. Objectifs de l'étude

Notre étude préliminaire réalisée chez des volontaires a permis de suggérer l'intérêt de la mesure échographique de l'aire antrale pour reconnaître l'estomac « plein » de l'estomac « de jeûne », observé après un jeûne prolongé. Une autre étude réalisée chez des volontaires a confirmé l'intérêt de la mesure de l'aire de section antrale pour l'estimation du volume du contenu gastrique et a même proposé un modèle mathématique mettant en relation l'aire antrale et le volume gastrique.<sup>203</sup> Toutes ces données permettent d'envisager l'utilisation de l'échographie antrale en anesthésie, pour aider le médecin à choisir sa stratégie anesthésique en fonction du risque de régurgitation et d'inhalation.

L'extrapolation des résultats d'études conduites chez des singes permet de supposer que le volume critique en cas d'inhalation pulmonaire du contenu gastrique, c'est-à-dire celui qui entraînerait des conséquences pulmonaires à cette inhalation, serait compris entre 0,4 et 0,8 mL.kg<sup>-1</sup>.<sup>26,42</sup> Ce volume est probablement insuffisant à lui seul pour provoquer une régurgitation, mais l'association de ce volume « à risque » avec d'autres facteurs de risque, tels que la hernie hiatale avec reflux gastro-oesophagien ou une technique anesthésique inadaptée, pourrait être suffisante pour entraîner une inhalation avec des lésions pulmonaires.<sup>8,23,26,41,43,265</sup> La détection préopératoire de ce volume critique pourrait donc être utile en pratique clinique courante.

Les objectifs de cette étude prospective, observationnelle, réalisée en aveugle, étaient :

- 1- de confirmer la faisabilité de la mesure échographique de l'aire de section antrale chez une population de patients devant subir une intervention chirurgicale programmée ou urgente,
- 2- de déterminer la relation existant entre la valeur de l'aire de section antrale avant l'induction de l'anesthésie pour une chirurgie programmée ou urgente et le volume du contenu gastrique aspiré au travers d'une sonde gastrique,
- 3- d'évaluer si la mesure échographique de l'aire de section antrale pourrait être utilisée pour le diagnostic d'estomac « à risque », défini par le volume du contenu gastrique pouvant entraîner des conséquences cliniques en cas de régurgitation et d'inhalation pulmonaire, c'est-à-dire défini par la présence de particules solides et/ou d'un volume de liquide gastrique supérieur à  $0,8 \text{ mL.kg}^{-1}$ .

La contribution de la mesure échographique de l'aire de section antrale pour le diagnostic de la présence de particules solides et/ou d'un volume de liquide gastrique supérieur à  $0,4 \text{ mL.kg}^{-1}$  a aussi été évaluée.

## 2. Matériel et méthodes

Cette étude observationnelle a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (Île-de-France VII). Chaque patient a reçu une information sur le déroulement de l'étude et a donné son consentement avant son inclusion dans cette étude.

Tout patient devant être opéré sous anesthésie générale en urgence ou pour une intervention programmée était inclu dans cette étude. Lorsque cela était nécessaire, une prophylaxie anti-acide par du citrate de sodium dans 100 mL d'eau pouvait être administrée *per os* dans le service de chirurgie, une heure avant l'admission du patient au bloc opératoire.

Une mesure échographique préopératoire de l'aire de section antrale était réalisée pour chaque patient par un médecin en aveugle de l'histoire clinique et des antécédents du patient. Pour la mesure, le patient était allongé en position demi-assise, avec la tête du lit surélevée de  $45^\circ$ . Les mesures étaient effectuées conformément à ce que nous avons décrit dans l'étude préliminaire,<sup>266</sup> à l'aide d'un échographe équipé d'une sonde de 2-5,5 MHz (GE Healthcare, Piscataway, NJ, États-Unis d'Amérique, Logiq® e).

Une fois la mesure effectuée, le patient était installé en décubitus dorsal sur la table d'opération, puis l'anesthésie générale était induite par un médecin selon sa pratique personnelle et l'histoire clinique du patient. Ce médecin n'était cependant pas tenu informé du résultat de l'échographie.

Une sonde naso-gastrique de Salem 18 French (Tyco Healthcare, Kendall<sup>®</sup>, Mansfield, MA, États-Unis d'Amérique) était insérée immédiatement après l'intubation de la trachée. La position de la sonde naso-gastrique était vérifiée par la détection de l'insufflation d'air dans l'estomac en auscultant l'épigastre tout en injectant un bolus d'air dans la sonde à l'aide d'une seringue de 60 mL à embout conique. Ensuite, le contenu gastrique était aspiré doucement à l'aide d'une seringue de 60 mL, pendant une période d'au moins 15 minutes pendant laquelle la sonde était mobilisée (enfoncée et retirée) dans l'estomac, un massage de l'épigastre était réalisé et la table d'opération sur laquelle était allongé le patient était orientée dans différentes positions (décubitus dorsal strict, proclive, déclive, roulis droit et gauche). Le volume et l'aspect du liquide gastrique (présence de particules solides macroscopiques) étaient enregistrés pour chaque patient.

### **Analyse statistique**

Les données démographiques (âge, taille, poids, indice de masse corporelle, sexe) ont été analysées en statistiques descriptives à l'aide du logiciel Statistical Package for Social Science version 16.0 (SPSS<sup>®</sup>, Chicago, IL, États-Unis d'Amérique).

Les valeurs de l'aire antrale suivant le type de chirurgie (urgente ou programmée) et selon le volume aspiré du contenu gastrique (supérieur ou inférieur à  $0,4 \text{ mL.kg}^{-1}$  et  $0,8 \text{ mL.kg}^{-1}$ ) ont été comparées à l'aide de tests  $t$  de Student après vérification de la normalité de la distribution des données par un test  $W$  de Shapiro-Wilk. Des tests de Chi-2 ont été réalisés pour comparer les proportions.

Une régression linéaire multiple a été utilisée pour modéliser la relation entre le volume du contenu gastrique, l'âge, la taille, le poids, la classe ASA (American Society of Anesthesiologists), le type de chirurgie (urgente ou programmée), l'ingestion préopératoire de la prophylaxie antiacide et le logarithme de l'aire antrale, à l'aide de la procédure lm du logiciel statistique R<sup>®</sup>.

L'estimation de la performance de la mesure de l'aire de section antrale pour le diagnostic de la présence de particules solides et/ou d'un volume gastrique supérieur à  $0,8 \text{ mL.kg}^{-1}$  ou  $0,4 \text{ mL.kg}^{-1}$ , a reposé sur la construction de courbes ROC suivie du calcul des aires sous la courbe. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative ont été calculées pour la valeur seuil de l'aire antrale retenue pour le diagnostic d'estomac à risque.

Pour chaque test, la valeur de  $P < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

### 3. Résultats

Cent quatre-vingt trois patients ont été consécutivement inclus, permettant la réalisation de la mesure échographique chez 180 patients (98,4 % des patients). Pour trois patients, l'aire antrale n'a pas pu être mesurée en raison de l'obésité pour deux patients et de la présence d'un contenu important d'air dans l'estomac pour un patient. L'analyse a été réalisée sur les 180 données obtenues.

Les données démographiques sont présentées dans le tableau 9. Aucun cas d'inhalation pulmonaire du contenu gastrique n'a été enregistré durant l'étude.

Le volume de liquide gastrique aspiré moyen  $\pm$  déviation standard était égal à  $57 \pm 43 \text{ mL}$ . Le volume aspiré moyen était significativement augmenté chez les patients opérés en urgence ( $69 \pm 51 \text{ mL}$ ) comparativement au volume aspiré chez les patients anesthésiés pour un acte programmé ( $23 \pm 19 \text{ mL}$ ) ( $P < 0,0001$ ). Le nombre et la proportion de patients pour lesquels le volume gastrique aspiré était supérieur à  $0,4 \text{ mL.kg}^{-1}$  et à  $0,8 \text{ mL.kg}^{-1}$ , de même que l'incidence du contenu gastrique « à risque » chez les patients urgents et programmés, sont présentés dans le tableau 10. La prophylaxie anti-acide a été prescrite à deux patients opérés en urgence et à un patient programmé en raison, pour ce patient, d'une augmentation du risque d'inhalation lié à une hernie hiatale avec reflux gastro-œsophagien. Pour ces patients, les volumes aspirés étaient de 72 et 90 mL avec présence de particules solides pour les deux patients opérés en urgence, et 58 mL de liquide gastrique clair ont été aspirés pour le patient programmé. Pour huit patients, le volume aspiré était inférieur à 20 mL, car le liquide aspiré était épais et contenait de nombreux débris alimentaires, rendant son aspiration difficile. Pour ces patients, les valeurs mesurées de l'aire antrale étaient comprises entre 480 et 795  $\text{mm}^2$ . Pour les 24 autres patients pour lesquels des particules

solides ont été détectées dans le liquide gastrique aspiré, les valeurs des volumes aspirés étaient comprises entre 65 et 110 mL et les valeurs de l'aire antrale s'étendaient de 455 à 1290 mm<sup>2</sup>.

La courbe de corrélation linéaire (figure 11) montre que l'aire antrale augmentait proportionnellement avec le volume du contenu gastrique. Le coefficient de corrélation était de 0,72 ( $P < 0,0001$ ).

La valeur de l'aire antrale mesurée par échographie était significativement augmentée chez les patients opérés en urgence, ainsi que chez les patients pour lesquels le volume aspiré était respectivement supérieur à 0,8 mL.kg<sup>-1</sup> et à 0,4 mL.kg<sup>-1</sup> en comparaison avec la valeur de l'aire antrale mesurée chez les patients pour lesquels le volume aspiré était respectivement inférieur à 0,8 mL.kg<sup>-1</sup> et à 0,4 mL.kg<sup>-1</sup> (tableau 11).

Le modèle de prédiction du volume du contenu gastrique était :

*Volume (mL) = -215 + 57 x log (aire antrale [mm<sup>2</sup>]) - 0,78 x âge (années) - 0,16 x taille (cm) - 0,25 x poids (kg) - 0,80 x classe ASA (1 à 4) + 16 mL en cas d'urgence + 10 mL en cas d'ingestion préopératoire de la prophylaxie anti-acide avec 100 mL d'eau.*

Les statistiques du modèle de régression pour le volume gastrique aspiré sont présentées dans le tableau 12. La valeur ajustée de R<sup>2</sup> était 0,570 pour ce modèle.

La courbe ROC de la performance de la mesure échographique de l'aire antrale pour le diagnostic d'estomac "à risque" correspondant à la présence de particules solides dans le contenu gastrique aspiré et/ou à un volume aspiré supérieur à 0,8 mL.kg<sup>-1</sup>, et la courbe ROC pour le diagnostic de la présence de particules solides dans le contenu gastrique aspiré et/ou à un volume aspiré supérieur à 0,4 mL.kg<sup>-1</sup>, sont présentées figure 12. Les performances de l'échographie pour les valeurs seuil de l'aire antrale de 340 mm<sup>2</sup> et 410 mm<sup>2</sup> sont rapportées dans le tableau 13.

	Fréquence, moyenne $\pm$ DS ou n (%)
Sexe, ratio H/F	1,07
Age, années	49 $\pm$ 18
Taille, cm	168 $\pm$ 9
Poids, kg	67 $\pm$ 12
IMC, kg.m <sup>-2</sup>	23 $\pm$ 3
Chirurgie urgente, n (%)	76 (42)
Classe ASA, n (%)	
I	101 (56)
II	61 (34)
III	13 (7)
IV	5 (3)

**Tableau 9. Caractéristiques des patients.**

ASA: American Society of Anesthesiologists

IMC : Indice de Masse Corporelle



	Programmée, n (%) n = 104	Urgente, n (%) n = 76	<i>P</i>
> 0,4 mL.kg <sup>-1</sup>	35 (33,7)	60 (78,9)	0,0006
> 0,8 mL.kg <sup>-1</sup>	3 (2,9)	52 (68,4)	< 0,0001
“Estomac à risque”*	3 (2,9)	60 (78,9)	< 0,0001

**Tableau 10. Volume du contenu gastrique aspiré selon le type de chirurgie.**

\* “Estomac à risque“: défini par la présence de particules solides et/ou d’un volume de liquide gastrique aspiré > 0,8 mL.kg<sup>-1</sup>.

	Aire antrale (mm <sup>2</sup> )	<i>P</i>
Chirurgie programmée (n = 104)	280 ± 115	
Chirurgie urgente (n = 76)	581 ± 294	< 0,0001*
Volume aspiré		
≤ 0,4 mL.kg <sup>-1</sup> (n = 85)	278 ± 119	
> 0,4 mL.kg <sup>-1</sup> (n = 95)	642 ± 293	< 0,0001†
≤ 0,8 mL.kg <sup>-1</sup> (n = 125)	303 ± 141	
> 0,8 mL.kg <sup>-1</sup> (n = 55)	752 ± 315	< 0,0001‡

**Tableau 11. Caractéristiques des aires de section antrale.**

Données exprimées en moyenne ± déviation standard.

\* en comparaison avec l'aire de section antrale chez les patients programmés,

† en comparaison avec l'aire de section antrale pour un volume gastrique aspiré < 0,4 mL.kg<sup>-1</sup>,

‡ en comparaison avec l'aire de section antrale pour un volume gastrique aspiré < 0,8 mL.kg<sup>-1</sup>.

	Paramètres estimés	Erreur standard	t	P
Intercept	-215	68	-3,14	0,002
Age	-0,78	0,20	-3,87	0,001
Taille	-0,16	0,44	-0,36	0,72
Poids	-0,25	0,30	-0,84	0,40
Classe ASA	-0,80	4,40	-0,18	0,86
Urgence	15,58	6,61	2,36	0,02
Log area	57,18	4,94	11,57	0,001
Prophylaxie antiacide	9,91	21,24	0,47	0,64

**Tableau 12. Statistiques du modèle de régression pour le volume gastrique aspiré.**

ASA : American Society of Anesthesiologists

$R^2$  ajusté = 0,570.

	Particules solides et/ou volume aspiré > 0,4 mL.kg <sup>-1</sup>				Particules solides et/ou volume aspiré > 0,8 mL.kg <sup>-1</sup>			
	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Seuil de l'aire antrale = 340 mm <sup>2</sup>	78	74	77	75	91	71	63	94
Seuil de l'aire antrale = 410 mm <sup>2</sup>	73	88	87	74	85	80	70	90

**Tableau 13. Performances de la mesure échographique de l'aire antrale pour le diagnostic préopératoire de la présence de particules solides et/ou d'un volume du contenu gastrique > 0,4 mL.kg<sup>-1</sup> et > 0,8 mL.kg<sup>-1</sup> aux seuils de 340 mm<sup>2</sup> et 410 mm<sup>2</sup>.**

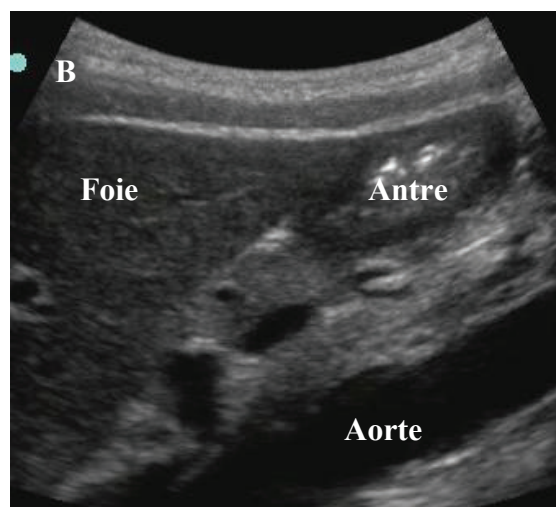
VPN: valeur prédictive négative, VPP: valeur prédictive positive

**Figure 10.**

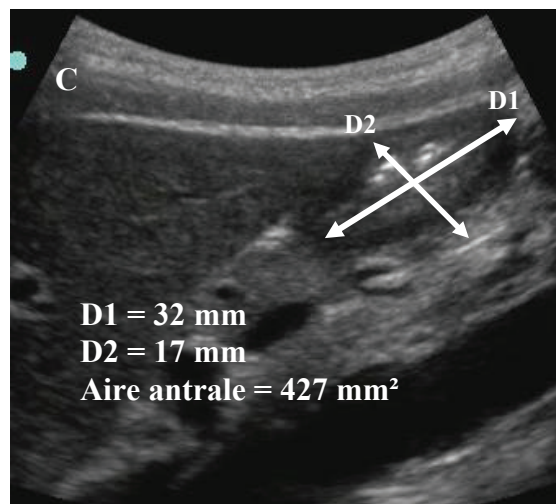
**A : Position de la sonde gastrique pour le repérage de la section antrale.**

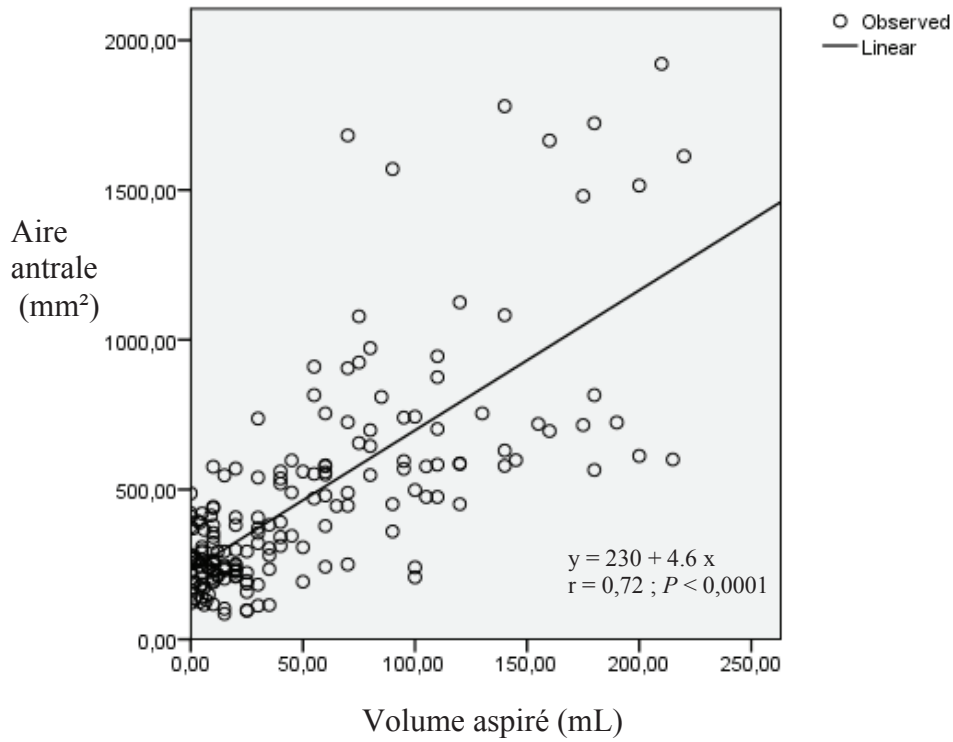


**B : Exemple d'image de section antrale.**

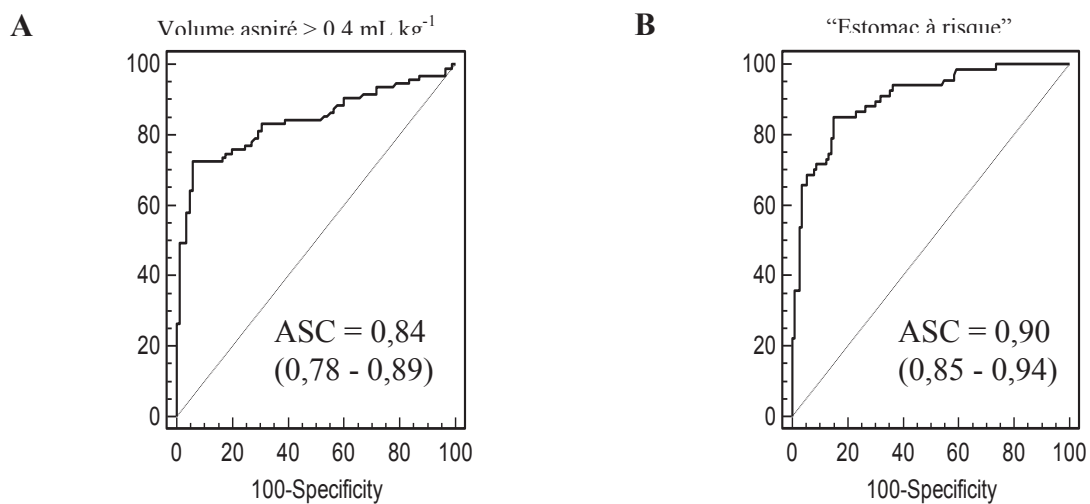


**C: Exemple de mesure de l'aire antrale.**





**Figure 11. Corrélation de l'aire de section antrale avec le volume du contenu gastrique aspiré.**



**Figure 12. Courbe ROC pour le diagnostic de la présence de particules solides et/ou d'un volume de liquide gastrique aspiré > 0,4 mL.kg<sup>-1</sup> (A), et courbe ROC pour le diagnostic d' « estomac à risque » défini par un volume de liquide gastrique aspiré > 0,8 mL.kg<sup>-1</sup> et/ou la présence de particules solides (B).**

ASC: Aire sous la courbe ROC, avec (intervalle de confiance à 95%).

$P = 0,0001$  pour les deux courbes.

#### 4. Discussion

Dans cette étude observationnelle réalisée chez 183 patients opérés d'une chirurgie urgente ou programmée, la mesure de l'aire antrale a été possible pour 98,4 % des patients. Ce résultat corrobore ceux des deux études préliminaires récemment publiées rapportant que l'aire antrale avait été visualisée chez 100 % des 18 volontaires dans l'étude de Perlas et coll.<sup>203</sup> et 98,5 % des 22 volontaires dans notre précédente étude.<sup>266</sup> Les résultats de notre étude réalisée sur une population importante de patients permettent de conclure que la mesure échographique de l'aire antrale en période préopératoire pourrait être utilisée en pratique clinique courante.

Nous avons choisi de mesurer le volume aspiré au travers d'une sonde naso-gastrique pour estimer le volume « réel » du contenu gastrique. Comme nous l'avons décrit dans la première partie de ce travail, cette technique permet une excellente estimation du volume gastrique en étant hautement corrélée au volume présent dans l'estomac chez l'adulte et chez l'enfant, à la condition qu'une sonde multi orifice de calibre suffisant soit utilisée et que l'aspiration soit soigneusement réalisée, c'est-à-dire à l'aide d'une seringue pendant que la sonde est mobilisée dans l'estomac et que le patient est placé dans différentes positions.<sup>189,191</sup> Dans notre étude, l'aspiration du contenu gastrique a été réalisée doucement, associée à un massage de l'aire épigastrique, pendant au moins 15 minutes, à l'aide d'une seringue connectée à une sonde de Salem de gros calibre (18 French) qui était avancée puis reculée lentement dans l'estomac pendant l'aspiration. Le patient était placé dans cinq positions pendant l'aspiration (décubitus dorsal, proclive, déclive, inclinaison latérale droite et gauche). On peut donc ainsi supposer que le volume de liquide aspiré était très proche du volume du contenu liquide présent dans l'estomac. L'estimation précise du contenu solide n'était pas recherchée puisque la présence de solides dans l'estomac suffisait à le classer comme étant « à risque » de survenue d'inhalation pulmonaire du contenu gastrique ou de survenue des conséquences cliniques de cette inhalation.<sup>26</sup>

Nous avons pu établir un modèle mettant en relation la valeur de l'aire antrale et le volume de l'aspiration du contenu gastrique, incluant de manière significative l'âge et l'histoire clinique du patient (chirurgie urgente ou programmée), mais pas la classe ASA du patient ni ses caractéristiques morphologiques. L'âge du patient avait déjà été décrit comme étant une variable significative dans la relation entre le logarithme de l'aire antrale mesurée en décubitus dorsal et le volume gastrique dans l'étude de Perlas et coll.<sup>203</sup> Ce paramètre a été également retrouvé comme unique variable significative dans un modèle de régression



linéaire mettant en relation l'aire antrale mesurée en décubitus latéral droit et le volume du contenu gastrique liquide aspiré par gastroscopie.<sup>190</sup> Dans notre étude, l'ingestion préopératoire de la prophylaxie antiacide n'était pas significativement associée au modèle, vu le faible nombre de patients ayant bénéficiés de cette prophylaxie. Plusieurs facteurs peuvent être impliqués dans l'augmentation du contenu gastrique lors de chirurgies réalisées en urgence, tels que le non-respect des règles de jeûne préopératoire dans ce contexte, la gastroparésie liée au stress aigu douloureux, l'administration préopératoire de morphine, et l'occlusion gastro-intestinale en rapport avec la pathologie chirurgicale.<sup>90,267</sup>

La valeur ajustée de régression  $R^2$  calculée de notre étude était comparable à celle rapportée par Perlas et coll.<sup>203</sup> lorsque l'aire antrale était mesurée en décubitus dorsal. Cependant, ces auteurs ont montré que cette valeur était augmentée lorsque les mesures étaient effectuées en décubitus latéral droit, probablement en raison du déplacement du volume liquide gastrique vers l'antrum lors de l'installation des patients dans cette position. Dans notre étude, nous avons choisi de mesurer l'aire antrale conformément à la technique décrite dans la littérature, c'est-à-dire avec un patient allongé en position demi assise avec la tête du lit surélevée de  $45^\circ$ .<sup>205,210,211</sup> Ainsi, nos résultats pourraient probablement être améliorés en réalisant les mesures échographiques en décubitus latéral droit, même si l'installation des patients dans cette position n'est pas toujours envisageable en pratique clinique, et il sera intéressant dans de futures études de comparer la relation entre l'aire antrale et le volume gastrique selon que la mesure est réalisée en décubitus dorsal ou en décubitus latéral droit durant la période préopératoire.

Nous avons montré que la mesure échographique de l'aire antrale réalisée chez 180 patients permettait de distinguer l'estomac « à risque », défini par un volume aspiré supérieur à  $0,8 \text{ mL.kg}^{-1}$  et/ou la présence de particules solides dans le produit de l'aspiration gastrique, de l'estomac « vide ». La performance de l'échographie pour le diagnostic d'un contenu gastrique supérieur à  $0,8 \text{ mL.kg}^{-1}$  était meilleure que pour le diagnostic d'un contenu gastrique supérieur à  $0,4 \text{ mL.kg}^{-1}$ . En effet, cette valeur correspond à un faible volume gastrique. Elle représente, par exemple, 24 mL pour un patient de 60 kg et elle est très proche de la valeur moyenne du contenu gastrique aspiré chez les patients à jeun :  $23 \pm 19 \text{ mL}$  dans notre étude, ce qui est conforme aux données de la littérature.<sup>188,191,268</sup> Cependant, il est intéressant de constater que l'aire sous la courbe ROC pour le diagnostic d'un volume gastrique supérieur à  $0,4 \text{ mL.kg}^{-1}$  était significative, ce qui nous permet de supposer que la mesure échographique

de l'aire antrale serait suffisamment sensible pour détecter de faibles volumes de liquide gastrique. La valeur seuil de l'aire antrale pour le diagnostic d'estomac « à risque » doit garantir une sensibilité élevée du test (supérieure à 90 %), car le risque clinique de diagnostiquer à tort qu'un estomac est vide est supérieur au risque clinique de conclure à tort que l'estomac est plein, et qu'il existe une incertitude portant sur la corrélation entre le volume de liquide gastrique et la mesure de l'aire antrale comme nous l'avons discuté plus haut. La valeur seuil de l'aire antrale de 340 mm<sup>2</sup> pour le diagnostic d'estomac « à risque » est associée à une sensibilité égale à 91 %, une valeur prédictive négative égale à 94 %, une spécificité acceptable égale à 71 % et une valeur prédictive positive égale à 63 %. Cette valeur pourrait donc être proposée pour la pratique clinique. Elle corrobore la valeur rapportée dans notre étude préliminaire<sup>266</sup> et est cohérente avec le modèle proposé précédemment par Perlas et coll.<sup>203</sup>

Dans cette étude, la présence de particules solides et/ou d'un volume de liquide supérieur à 0,8 mL.kg<sup>-1</sup> définissaient l'estomac « à risque ». Plusieurs études réalisées chez l'animal ont permis de supposer que l'inhalation pulmonaire d'un volume supérieur ou égal à 50 mL ou 0,8 mL.kg<sup>-1</sup> de liquide acide serait suffisante pour entraîner des lésions pulmonaires sévères et significatives chez l'Homme.<sup>26,42</sup> Cependant, dans leur étude réalisée chez le chat anesthésié avec de la kétamine, Plourde et Hardy<sup>43</sup> ont rapporté que le volume d'eau contenu dans l'estomac devait être compris, selon les chats, entre 8 et 41 mL.kg<sup>-1</sup> pour entraîner des régurgitations spontanées. Il est probable que la valeur de ce volume puisse aussi varier selon la nature du contenu (présence de particules solides, liquide épais), les médicaments utilisés pour l'anesthésie, ou le niveau de compétence du sphincter inférieur de l'œsophage existant avant l'induction. Aussi, la relation entre le volume du contenu gastrique et le risque de régurgitation et d'inhalation chez le patient anesthésié reste méconnue. Par ailleurs, comme nous l'avons vu, la physiopathologie de l'inhalation pulmonaire du contenu gastrique peut impliquer de nombreux autres facteurs présents à l'induction, tels que l'existence de difficultés pour l'intubation ou l'application d'une stratégie anesthésique inappropriée (anesthésie trop légère par exemple), à l'origine de l'insufflation d'air dans l'estomac, de toux, pouvant entraîner des épisodes de reflux gastro-œsophagien indépendamment du volume du contenu gastrique initial.<sup>7,8,16,23,26</sup> Il ne peut donc être exclu que l'association d'un volume du contenu gastrique supérieur à 0,8 mL.kg<sup>-1</sup> à de tels facteurs soit susceptible d'engendrer une inhalation significative du contenu gastrique, à l'origine de lésions pulmonaires.<sup>8,23,26,42</sup> De même, la présence de particules solides dans le liquide gastrique peut

être un élément de gravité de l'inhalation et entrainé donc dans notre définition de l'estomac « à risque ». Dans notre étude, l'estomac « à risque » était retrouvé chez 60 (79 %) patients devant être opérés en urgence, et chez seulement 3 (3 %) patients programmés ( $P < 0,0001$ ). Lors de chirurgie programmée, le volume du contenu gastrique peut être augmenté chez certains patients en raison de troubles de la motilité gastro-intestinale connus ou non connus (par exemple chez des patients diabétiques), ou encore, plus simplement, en raison du non-respect des règles du jeûne préopératoire.<sup>90,91</sup> Ainsi, le diagnostic préopératoire d'un estomac « à risque » peut être intéressant dans le contexte de l'urgence tout comme en chirurgie programmée, en permettant au clinicien d'éviter de pratiquer une technique anesthésique inadaptée, ou de proposer un traitement gastrokinétique avant l'induction, et ainsi de réduire le risque de survenue d'inhalation pulmonaire du contenu gastrique lors de l'anesthésie générale. L'échographie antrale constitue un outil qui permet également d'envisager la réalisation de futures études menées chez de plus grands groupes de patients pour évaluer plus finement le risque d'inhalation pulmonaire en fonction du volume et de la nature du contenu gastrique.

Nous avons choisi de nous limiter à une analyse quantitative sans description qualitative de l'aspect échographique de l'antrum. Comme nous l'avons décrit dans la première partie de ce travail, des auteurs ont proposé de réaliser une analyse seulement qualitative au niveau du corps de l'estomac pour détecter la présence de particules alimentaires solides ou un contenu liquide dans l'estomac, dans différents contextes cliniques.<sup>47,48,201</sup> Cependant, cette technique peut être délicate et les taux d'échecs pour la visualisation de l'estomac, lorsqu'ils sont rapportés, fluctuent entre 5 et 40 %.<sup>47,48</sup> Perlas et coll.<sup>269</sup> ont quant à eux proposé de réaliser une analyse combinée quantitative et qualitative du contenu de l'antrum et ont testé la validité d'un score échographique qualitatif pour estimer le volume du liquide gastrique chez des patients opérés en chirurgie programmée. Ces auteurs ont ainsi montré qu'un score qualitatif en trois points au niveau antral (0 : pas de liquide détecté, 1 : liquide détecté uniquement en décubitus latéral droit, 2 : liquide détecté en décubitus latéral droit et en décubitus dorsal) était corrélé au volume gastrique estimé suivant un modèle dépendant de la mesure échographique de l'aire antrale et du poids du patient établi dans une précédente étude chez des volontaires sains.<sup>203</sup> Les données de ce score qualitatif ont été confrontées aux volumes gastriques mesurés après l'aspiration de liquides clairs dirigée par gastroscopie.<sup>190</sup> Les auteurs ont montré que seulement 23 % des patients du grade 1 avaient un contenu gastrique liquide supérieur à 100 mL (et 0 % avaient un volume supérieur à 250 mL), tandis

que la proportion de patients en grade 2 avec un volume gastrique supérieur à 100 mL atteignait 75 %, et que plus de moitié des patients en grade 2 avait un volume gastrique supérieur à 250 mL. Cette approche qualitative pourrait s'avérer intéressante du fait de sa simplicité. Cependant elle se heurte à deux problèmes : d'une part, étant uniquement qualitative, elle comporte une part de subjectivité, avec des difficultés d'interprétation lors des cas limites ou douteux ; d'autre part, les volumes gastriques correspondant aux différents grades ne permettent pas clairement de distinguer un estomac « vide » d'un estomac « à risque ». La distinction entre le grade 2 et le grade 1 décrit par Perlas et coll.<sup>190</sup> n'apporte que peu d'information utile au clinicien sur le risque d'inhalation, même si l'on peut supposer que ce risque soit augmenté en cas de grade 2. Ainsi, si l'approche purement qualitative est probablement insuffisamment performante pour l'estimation préopératoire du risque d'estomac « plein », la combinaison de données qualitatives renseignant notamment sur la nature solide ou liquide du contenu gastrique avec l'approche quantitative (mesure standardisée de l'aire antrale) que nous proposons pourrait probablement permettre d'améliorer la performance de notre méthode.

Toutes les mesures échographiques ont été réalisées par le même opérateur, ce qui constituait une des limites de cette étude. Les mesures standardisées de l'aire antrale ont été réalisées dans le même plan sagittal, avec les mêmes repères que ceux décrits précédemment par Bolondi et coll.<sup>205</sup> et Darwiche et coll.<sup>211</sup> Dans l'étude de Darwiche et coll.,<sup>211</sup> la reproductibilité des mesures répétées de l'aire antrale pour l'estimation de la vidange gastrique chez des volontaires sains et des patients diabétiques a été évaluée. Ces auteurs ont rapporté que la reproductibilité de l'estimation de la vidange gastrique était élevée entre différents observateurs, avec une erreur systématique de 0,3 % et une erreur aléatoire de la mesure de 10,9 %.<sup>211</sup> Ils ont également montré que la variabilité des mesures effectuées par un même observateur chez le même patient (variabilité intra-observateur) était comparable à la variabilité inter-observateur.<sup>211</sup> Cependant, la reproductibilité d'une seule mesure de l'aire de section antrale n'a pas été évaluée, et il serait intéressant dans de futures études d'évaluer la part de la variabilité inter-observateur dans l'estimation de la validité et de la reproductibilité de cette méthode.

## C. Conclusions

Les résultats de l'étude préliminaire ont été confortés par ceux de l'étude clinique réalisée chez 183 patients. La mesure échographique de l'aire antrale est faisable chez une très large majorité des patients, ce qui en fait donc un outil potentiellement adapté pour la pratique clinique courante et pour la recherche clinique. L'apprentissage de cette mesure sera à évaluer dans de futures études, en sachant que la réalisation de 33 examens serait nécessaire pour obtenir 95 % de réussite pour l'évaluation qualitative portant sur la nature du contenu gastrique.<sup>270</sup>

Nous avons pu calculer une valeur seuil de l'aire antrale (340 mm<sup>2</sup>), au-delà de laquelle le contenu gastrique serait associé à un risque majoré de lésions pulmonaires en cas d'inhalation. Cependant, comme nous l'avons discuté, le volume gastrique correspondant à ce seuil (0,8 mL.kg<sup>-1</sup>) n'a été obtenu qu'à partir de l'extrapolation de données issues d'études animales, pour un pH déterminé, tandis que la relation entre le volume du contenu gastrique et le risque de régurgitation et d'inhalation pulmonaire chez le patient anesthésié reste, pour l'heure, mal connue.

Néanmoins, notre approche semi-quantitative a l'avantage d'être standardisée, performante, plus simple et pertinente qu'une approche quantitative seule reposant sur des modèles mathématiques applicables uniquement pour des volumes de liquides clairs, et plus précise et plus objective qu'une approche qualitative seule. Elle pourrait être améliorée par l'installation du patient en décubitus latéral droit ainsi que par l'analyse de l'aspect du contenu gastrique combinée à la mesure antrale. Sa validité devra aussi être évaluée en pédiatrie et chez la parturiente chez qui l'utérus gravide refoule l'estomac et le duodénum, notamment en fin de grossesse, modifiant la portion de l'antra visualisée par la coupe échographique que nous avons utilisée.

Associée à d'autres données cliniques (antécédents de reflux gastro-oesophagiens, notion d'occlusion intestinale ou de traitement par opiacés, etc.), la mesure échographique de l'aire antrale pourrait aider le clinicien à estimer le risque d'inhalation du contenu gastrique et à choisir la stratégie anesthésique la plus adaptée. Notamment, l'échographie pourrait guider la prescription et la surveillance de l'efficacité d'un traitement prokinétique en anesthésie d'urgence. En recherche clinique, l'échographie est un outil simple qui pourra être utilisé dans

des travaux s'intéressant au contenu gastrique en situation d'urgence chirurgicale et évaluant l'effet de mesures visant à le réduire.

En perspective d'avenir, le développement de l'échographie tridimensionnelle paraît séduisant pour l'exploration du volume de l'estomac. Plusieurs études ont déjà évalué cette technique et apporté des résultats encourageants, *in vitro* et *in vivo*, chez l'adulte et chez l'enfant.<sup>268,271,272</sup> Cette méthode nécessite un apprentissage, ainsi qu'un appareillage coûteux et actuellement peu disponible, et, en plus des difficultés communes à celles rencontrées lors de l'échographie bidimensionnelle (notamment la gêne occasionnée par la présence d'air dans l'estomac), présente des contraintes techniques supplémentaires (par exemple, nécessité d'un environnement n'interférant pas avec les ondes magnétiques) rendant, pour l'heure, difficile son utilisation en pratique clinique au bloc opératoire avant une anesthésie générale réalisée en urgence. Des études devront être menées afin d'évaluer son apport pour l'estimation préopératoire du contenu gastrique en anesthésie.

## 2. RÉDUIRE LE CONTENU GASTRIQUE

### A. Étude des effets prokinétiques de l'érythromycine A lors de la gastroparésie induite par un stress aigu douloureux.

#### 1. Objectifs de l'étude

Le stress consécutif à un stimulus douloureux ou non douloureux s'accompagne, on l'a vu, d'un ralentissement significatif de la vidange gastrique, sous l'influence, entre autre, de facteurs humoraux, tels que la sécrétion accrue de catécholamines et l'élévation de la glycémie.<sup>167,228,230</sup> Cette gastroparésie de stress est probablement un facteur contribuant à la survenue d'inhalations pulmonaires du contenu gastrique lors d'anesthésie générale en urgence de patients avec un « estomac plein ». Disposer d'un médicament accélérant la vidange de l'estomac dans ce contexte serait donc particulièrement intéressant afin de réduire le risque d'inhalation.

L'administration de l'érythromycine A chez des patients souffrant d'hémorragie digestive permet, grâce à son effet prokinétique, d'améliorer la qualité de l'endoscopie.<sup>109-111</sup> Cependant, l'augmentation de la sécrétion de catécholamines et l'hyperglycémie impliqués dans la physiopathologie de la gastroparésie de stress altèrent les effets prokinétiques connus de l'érythromycine,<sup>243,244</sup> et l'efficacité de l'érythromycine sur la gastroparésie induite par un stress aigu douloureux reste donc incertaine.

Le but de cette étude expérimentale en *cross-over* conduite en double aveugle était donc d'évaluer l'efficacité de l'érythromycine comparée à un placebo sur la gastroparésie induite par un stress douloureux aigu.

#### 2. Matériel et méthodes

##### a. Sujets

Après accord du Comité Consultatif pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB de Lyon B) et recueil du consentement éclairé, sept volontaires (trois hommes et quatre femmes âgés de 22 à 45 ans, moyenne : 29 ans, de taille comprise entre 158 cm et 181 cm, de poids compris entre 51 kg et 82 kg) ont été inclus dans

l'étude. Les critères d'exclusion de l'étude étaient : antécédents de chirurgie gastrointestinale ou de pathologie gastrointestinale, diabète, grossesse, antécédent de pathologie cardiaque, intervalle QT allongé sur l'électrocardiogramme réalisé lors de l'entretien précédant l'inclusion, consommation de médicaments interférant avec la motilité gastrique.

Dans cette étude en *cross-over*, les volontaires ont participé à trois sessions, selon un ordre randomisé et avec un intervalle minimal de deux semaines entre chaque session. Chaque protocole définissait un groupe : groupe Contrôle (stimulus contrôle et perfusion de sérum salé 0,9 %), groupe Placebo (test au froid et perfusion de sérum salé 0,9 %), et groupe Erythromycine (test au froid et administration intraveineuse de 250 mg d'érythromycine).

*b. Protocole expérimental (figure 13)*

Tous les tests étaient réalisés chez des sujets à jeun (minimum 12 heures de jeûne), en décubitus dorsal pendant toute la durée du protocole.

Chaque test débutait par une période d'observation de 60 minutes afin de permettre aux volontaires de s'accoutumer à la hotte du calorimètre, et afin de recueillir des valeurs de référence de la consommation d'oxygène ( $VO_2$ ), de la production de dioxyde de carbone ( $VCO_2$ ) et de celle de  $^{13}C$ -dioxyde de carbone ( $^{13}CO_2$ ).

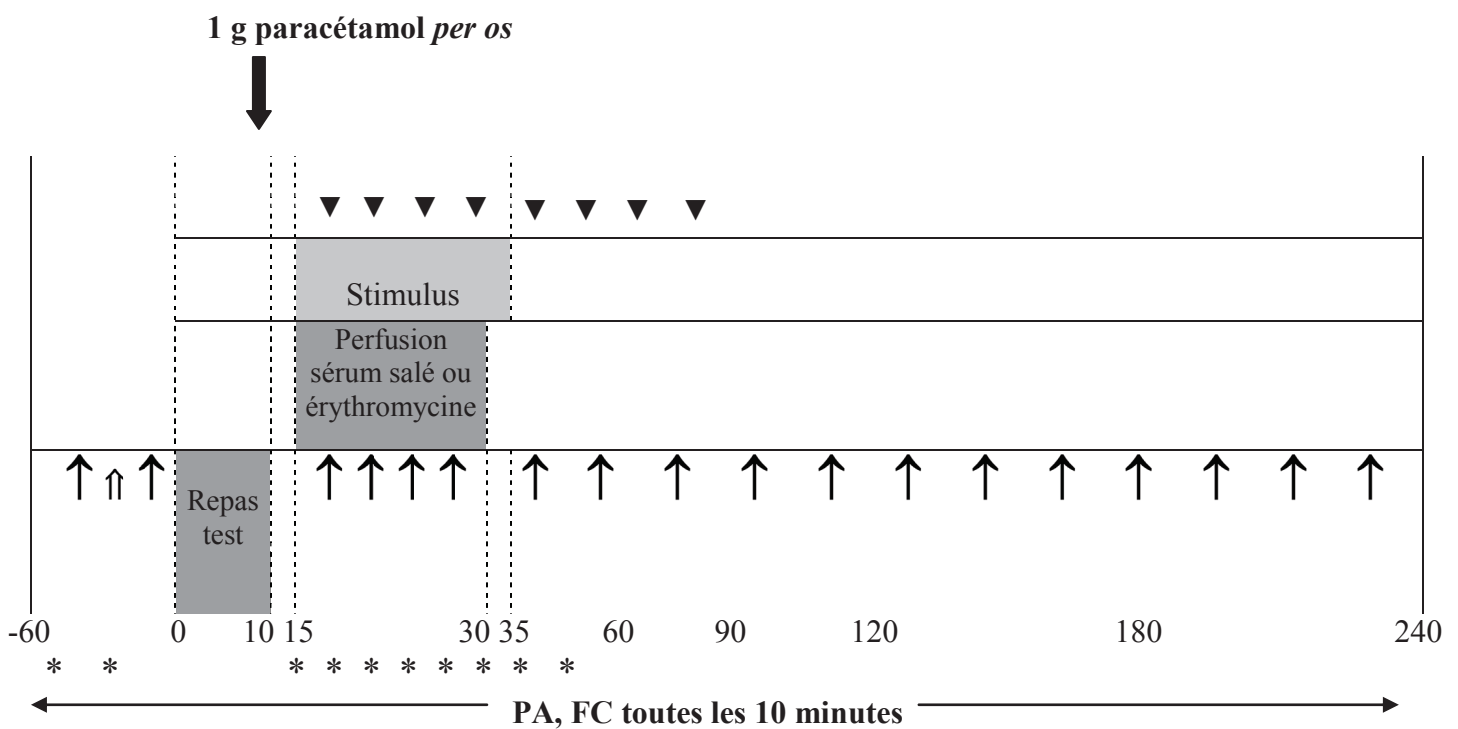
Pendant cette période d'observation, après l'application de patches d'anesthésiques locaux pendant trente minutes, deux cathéters veineux périphériques (18 Gauges) étaient posés, chacun dans une veine de chaque avant-bras. Le repas test était ingéré 30 minutes plus tard, à la fin de la période d'observation, en moins de 10 minutes. Ce repas d'une valeur calorique de 250 Kcal était constitué d'un œuf battu dont le jaune était marqué avec 100 mg de  $^{13}C$ -octanoate (Eurisotop ; Saint-Aubin ; France). Blanc et jaune d'œuf étaient cuits séparément avec 5 g d'huile de pépin de raisin, puis ingérés ensemble avec deux tranches de pain. A la fin du repas test, 1 g de paracétamol dilué dans 150 mL d'eau était ingéré par les volontaires.

Cinq minutes après la fin du repas test, 250 mL de sérum salé isotonique (groupes Contrôle et Placebo) ou 250 mg d'érythromycine dilués dans 250 mL de sérum salé isotonique (groupe Erythromycine) étaient perfusés en 15 minutes par la voie veineuse périphérique placée sur l'avant-bras non dominant. L'autre cathéter permettait la réalisation



des prélèvements sanguins pour les dosages plasmatiques du paracétamol. Une rinçure du cathéter par 1 mL d'héparine suivait chaque prélèvement sanguin.

Dans le même temps, le stimulus (test ou contrôle) était appliqué. Le stimulus « test » consistait en l'immersion de l'avant-bras non dominant du sujet dans un bain d'eau glacée (4°C) par périodes de 60 secondes entrecoupées de 15 secondes de récupération pour une durée totale de 20 minutes ou jusqu'à ce que le sujet ne puisse plus tolérer la douleur.<sup>176</sup> Pour le stimulus « contrôle », l'immersion de l'avant-bras non dominant se faisait dans un bain d'eau à température ambiante pendant 20 minutes.



- ↑ dosage <sup>13</sup>C expiré
- ↑↑ pose des voies veineuses périphériques
- ▼ dosage paracétamolémie
- \* détermination des EVA-douleur et EVA-anxiété

Figure 13. Protocole expérimental

### *c. Mesure de la vidange gastrique des solides*

Le test respiratoire utilisant l'incorporation d'acide octanoïque marqué au carbone 13 élaboré par Ghoo et coll.<sup>180</sup> et décrit précédemment a été utilisé dans notre étude pour mesurer la vidange gastrique des solides.

Les prélèvements d'air expiré étaient obtenus en demandant aux volontaires, en position demi-assise, de souffler à l'aide d'une paille dans un tube (Vacutainer ; Beckton Dickinson ; Grenoble ; France) immédiatement refermé.

Deux prélèvements de référence étaient réalisés pendant la première heure aux temps -30 et -15 minutes. Pendant le stimulus, deux prélèvements d'air expiré étaient réalisés toutes les cinq minutes. Ensuite, les prélèvements étaient effectués toutes les 15 minutes, pour une durée totale de 240 minutes (figure 13).

Les concentrations de  $^{13}\text{CO}_2$  expirés étaient déterminées par un spectromètre de masse à ratio isotopique (SIRA 10 ; VG Isogas ; Middlewich ; Royaume-Uni).<sup>273</sup>

Le calcul des paramètres de la vidange gastrique des solides (coefficient de vidange gastrique, *lag phase* et temps de demi-vidange gastrique) intégrait la production de dioxyde de carbone mesurée pendant toute la durée du test à l'aide d'un calorimètre (Deltatrac ; Datex ; Helsinki ; Finlande) calibré hebdomadairement.

Le logiciel Excel 4.0 Macro Programm (Microsoft Corp ; Redmond, WA, États-Unis d'Amérique) a permis, par des méthodes de régressions non-linéaires, le calcul des paramètres de la vidange gastrique des solides, par un médecin non impliqué dans la collection des données.

### *d. Calcul de la vidange gastrique des liquides*

#### *- Test d'absorption du paracétamol*

Un test d'absorption du paracétamol a été utilisé pour le calcul de la vidange gastrique des liquides. Les prélèvements sanguins pour les dosages plasmatiques du paracétamol étaient réalisés toutes les cinq minutes pendant la durée du stimulus, puis toutes les 15 minutes

pendant 60 minutes (figure 13). Après centrifugation, le plasma était conservé dans un congélateur (-40°C) jusqu'à la réalisation des dosages plasmatiques de paracétamol.

La concentration plasmatique de paracétamol était mesurée par une technique immunologique EMIT sur automate Cobas. Le seuil de détection était de 100 ng.mL<sup>-1</sup>. La courbe de calibration montrait une réponse linéaire ( $r < 0,99$ ) dans l'intervalle de concentrations testé (100-25000 ng.mL<sup>-1</sup>). Le coefficient de variation dans l'intervalle de calibration était compris entre 8 % et 10 %.

#### *-Calcul des paramètres pharmacocinétiques du paracétamol*

Le programme de gestion de fichiers (PASTRX) du logiciel USC\*PACK a été utilisé pour établir trois groupes (Contrôle, Placebo, Erythromycine) de fichiers-patients.<sup>274</sup> Chaque fichier contenait des données anthropométriques (âge, sexe, poids) et des données liées au déroulement du protocole (dose et heure d'administration du paracétamol, horaires précis des prélèvements plasmatiques, résultats des dosages plasmatiques du paracétamol). Les paramètres pharmacocinétiques de chaque groupe ont été déterminés à l'aide d'un algorithme non paramétrique d'espérance maximisation (EM) NPEM2 du logiciel USC\*PACK. La fonction de densité de probabilité commune discontinue des paramètres pharmacocinétiques a été calculée sans faire d'hypothèse sur la forme de la distribution des données par le programme NPEM.

Les paramètres ainsi obtenus pour chaque groupe ont permis de calculer les paramètres pharmacocinétiques de chaque volontaire en utilisant la méthode Bayésienne du maximum à postériori incluse dans le logiciel USC\*PACK.<sup>275</sup> Les paramètres de la vidange gastrique des liquides définis précédemment ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$  et ASC) ont pu être alors calculés.

#### *e. Paramètres cliniques enregistrés*

Les paramètres hémodynamiques (pression artérielle et fréquence cardiaque) étaient enregistrés 15 et 30 minutes (pose du cathéter veineux périphérique) avant le stimulus puis toutes les cinq minutes pendant l'application du stimulus. La douleur et l'anxiété étaient mesurées avant le début du test, lors de la pose des cathéters veineux (temps -30 min), puis toutes les cinq minutes pendant le stimulus, et enfin 15 minutes après la fin du stimulus, à

l'aide d'échelles visuelles analogiques (EVA-douleur et EVA-anxiété) graduées de 0 (pas de douleur ou pas d'anxiété) à 10 (douleur ou anxiété maximales).<sup>276</sup>

#### *f. Analyse statistique*

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  déviation standard (DS) ou intervalle de confiance à 95 %. Le logiciel Statistica<sup>®</sup> version 6.0 (Statsoft, Tulsa, OK, États-Unis d'Amérique) a été utilisé pour tous les calculs statistiques de notre étude.

Après un test de normalité de la distribution des données (Shapiro-Wilk's W test), les variables ont été analysées par analyse de variance à mesures répétées (fréquence cardiaque, pression artérielle, EVA-douleur et EVA-anxiété) ou par analyse de variance à simple voie (paramètres de la vidange gastrique des solides et des liquides). Lorsqu'une différence statistiquement significative était trouvée, l'analyse de variance était suivie d'un test *post hoc* (test de Bonferroni). La significativité des tests a été retenue pour  $P < 0,05$ .

La mise en évidence d'une variation de la vidange gastrique des solides sous l'effet du stress douloureux et de l'administration d'érythromycine définissait le critère de jugement principal de notre étude. En estimant une différence de 30 % entre les groupes et une déviation standard de 0,30 pour le coefficient de vidange gastrique selon les données publiées dans une étude précédente,<sup>183</sup> l'effectif de sept volontaires permettait d'obtenir en analyse de variance une puissance de 90 % au risque de première espèce  $\alpha = 5$  %.

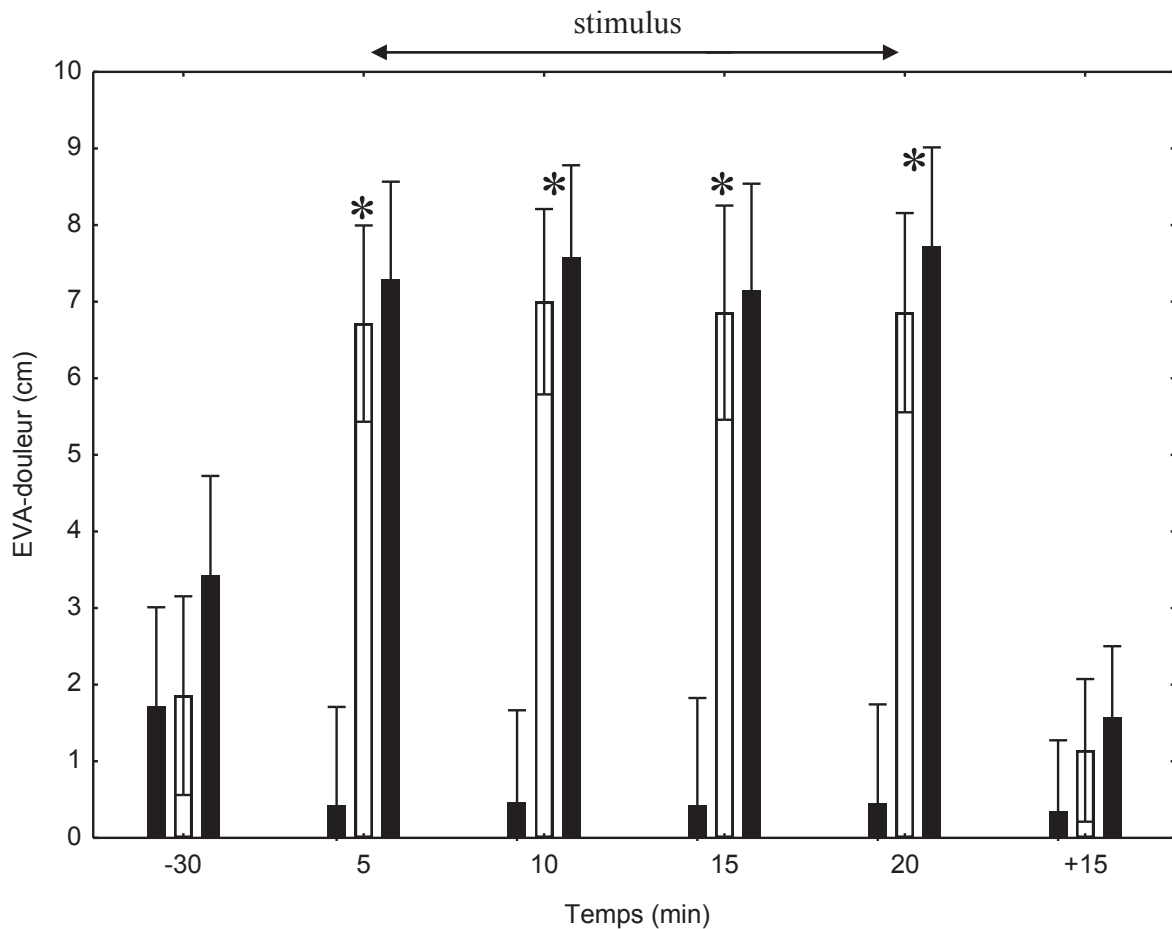
### 3. Résultats

Les tests se sont tous déroulés sans incident. Un volontaire s'est plaint de nausées durant le test au froid lors de l'administration d'érythromycine. Néanmoins, tous les tests ont pu être menés jusqu'à leur terme.

Les scores de douleur et d'anxiété étaient significativement augmentés de manière comparable dans les groupes Placebo et Erythromycine comparativement au groupe Contrôle lors de l'application du stimulus (figures 14 et 15).




La fréquence cardiaque et la pression artérielle (systolique, diastolique et moyenne) (figures 16 et 17), ainsi que la  $VCO_2$  et la  $VO_2$ , étaient significativement augmentées pendant l'application du stimulus, sans différence significative entre les trois groupes.

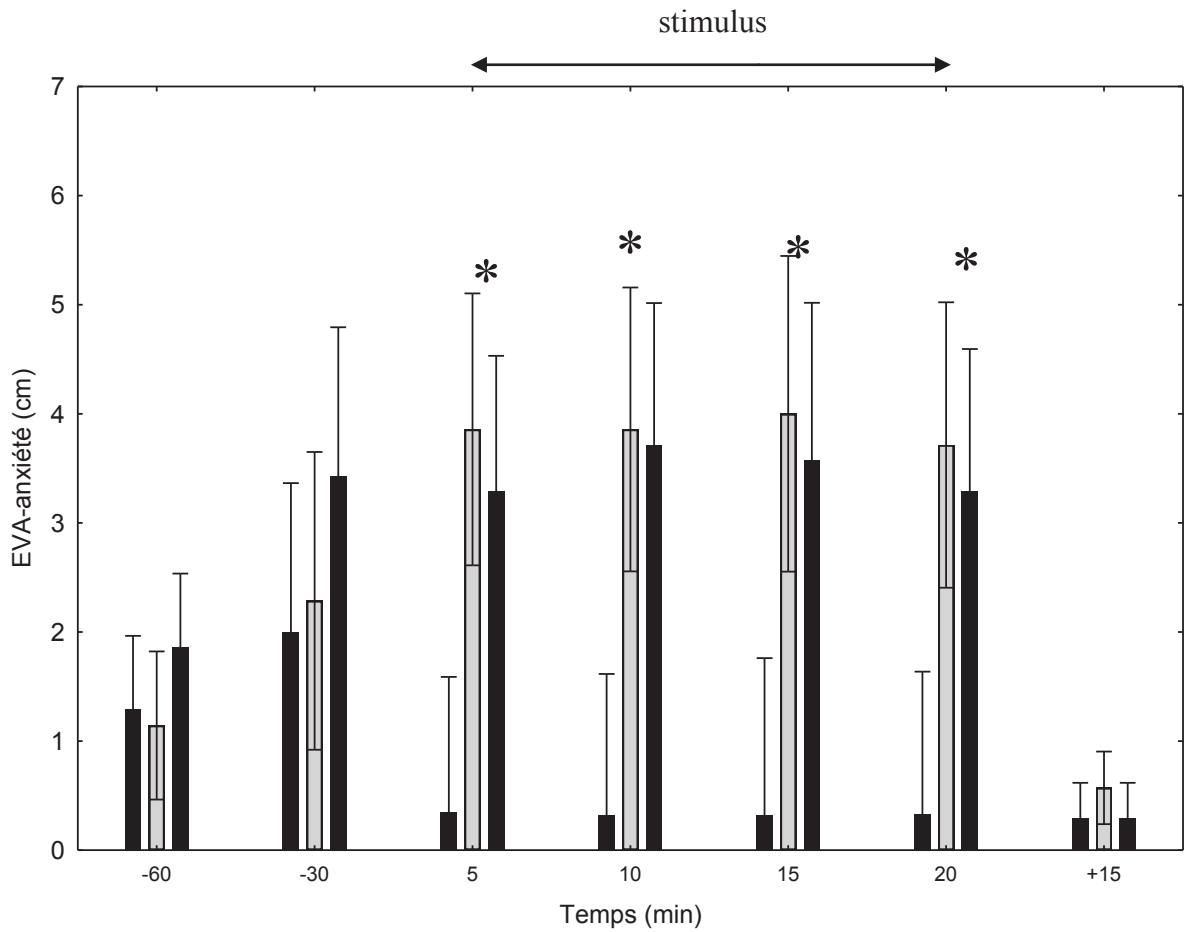
Les paramètres calculés pour la mesure de la vidange des liquides par la technique d'absorption du paracétamol (ASC,  $C_{max}$  et  $T_{max}$ ) étaient comparables dans les trois groupes (tableau 14). Concernant la vidange des solides, les résultats ont montré une augmentation significative du coefficient de vidange gastrique avec parallèlement une diminution significative du temps de demi-vidange gastrique et de la *lag phase* dans le groupe Erythromycine comparé au groupe Placebo (tableau 15). Ces résultats traduisent une augmentation significative de la vidange gastrique des solides dans le groupe Erythromycine, comparée au groupe Placebo. Par ailleurs, la vidange gastrique des solides était significativement ralentie dans le groupe Placebo par rapport au groupe Contrôle. Enfin, la vidange gastrique des solides dans le groupe Erythromycine était comparable à celle mesurée dans le groupe Contrôle.



**Figure 14. Evolution des scores de douleur (EVA) pendant le stimulus (analyse de variance à mesures répétées).** L'EVA mesurée au temps -30 minutes correspond à l'insertion de la voie veineuse périphérique. Les barres d'erreur indiquent les intervalles de confiance à 95 %.




\*  $P < 0,05$  entre le groupe Contrôle et les autres groupes pendant le stimulus.

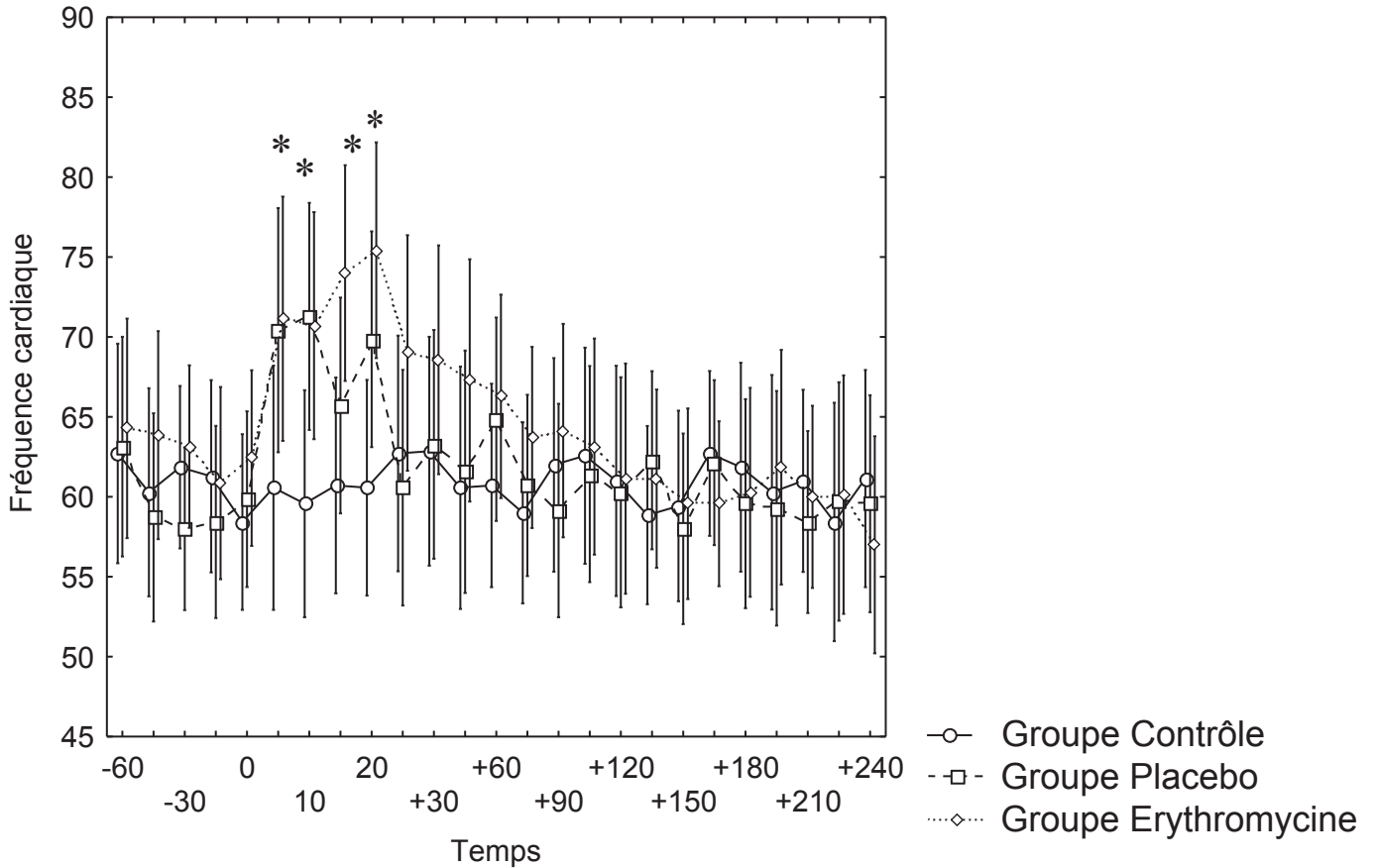
-  Groupe Contrôle
-  Groupe Placebo
-  Groupe Erythromycine



**Figure 15. Evolution des scores d'anxiété (EVA) pendant le stimulus (analyse de variance à mesures répétées).** L'EVA mesurée au temps -30 minutes correspond à l'insertion de la voie veineuse périphérique. Les barres d'erreur indiquent les intervalles de confiance à 95 %.

\*  $P < 0,05$  entre le groupe Contrôle et les autres groupes pendant le stimulus.

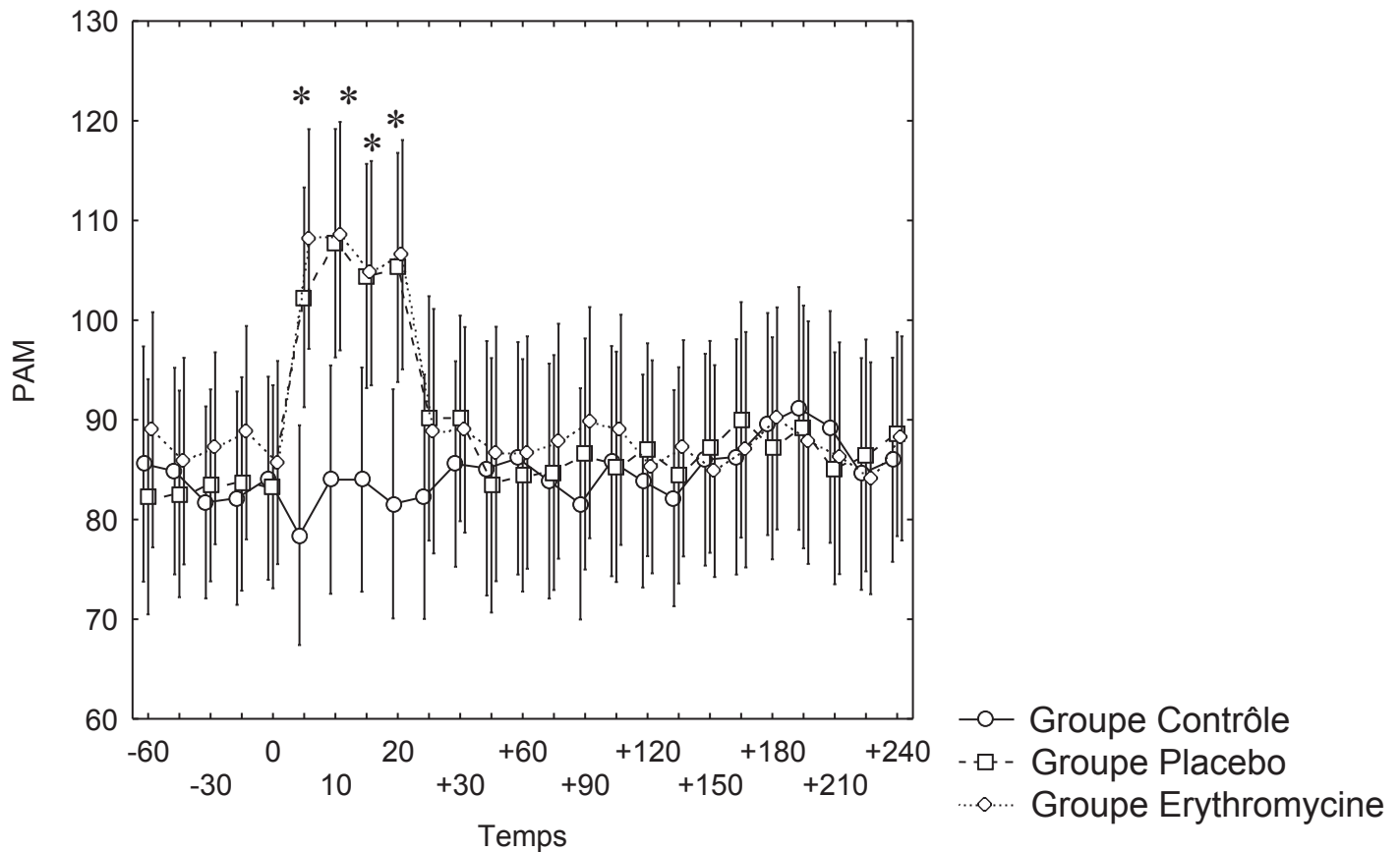
-  Groupe Contrôle
-  Groupe Placebo
-  Groupe Erythromycine



**Figure 16. Evolution de la fréquence cardiaque dans les trois groupes durant le test (analyse de variance à mesures répétées).** Les barres d'erreur indiquent les intervalles de confiance à 95 %.

\*  $P < 0,05$  entre les temps 0, 5, 10, 15 et 20 minutes (période du stimulus) et les autres périodes dans les trois groupes. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les trois groupes.





**Figure 17. Evolution de la pression artérielle moyenne (PAM) pendant le test dans les trois groupes (analyse de variance à mesures répétées).** Les barres d'erreur indiquent les intervalles de confiance à 95 %.

\*  $P < 0,05$  entre les temps 0, 5, 10, 15 et 20 minutes (période du stimulus) et les autres périodes dans les trois groupes. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les trois groupes.

	Contrôle (bain tiède, sérum salé)	Placebo (bain glacé, sérum salé)	Erythromycine (bain glacé, érythromycine)
ASC <sub>0-90 min</sub>	57,80 ± 57,20	56,85 ± 41,08	73,14 ± 36,00
Taux Pic (µg.mL <sup>-1</sup> )	15,42 ± 5,80	13,66 ± 5,22	16,89 ± 4,12
Temps au Pic (min)	35,71 ± 21,64	63,00 ± 49,80	28,00 ± 9,36

**Tableau 14. Vidange gastrique des liquides mesurée par la technique d'absorption du paracétamol.**

Les données sont exprimées en moyenne ± DS. Aucune différence significative n'a été trouvée.

ASC = aire sous la courbe (mg.mL<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>).

	Contrôle (bain tiède, sérum salé)	Placebo (bain glacé, sérum salé)	Erythromycine (bain glacé, érythromycine)
Coefficient de vidange gastrique	2,17 ± 0,26	1,28 ± 0,5 †	2,27 ± 0,73 *
Lag phase (min)	48,57 ± 25,53	107,29 ± 58,46 †	17,71 ± 21,35 *
Temps de demi-vidange gastrique (min)	71,71 ± 12,00	185,00 ± 128,7 †	43,43 ± 14,65 *

**Tableau 15. Vidange gastrique des solides mesurée par le test respiratoire à l'acide octanoïque.**

Les données sont exprimées en moyenne ± DS.

†  $P < 0,05$  entre les groupes Contrôle et Placebo

\*  $P < 0,05$  entre les groupes Placebo et Erythromycine

#### 4. Discussion

Nos résultats ont montré que l'administration de 250 mg d'érythromycine accélérât significativement la vidange gastrique des solides chez des volontaires soumis à un stress aigu douloureux à l'origine d'une gastroparésie.

Les intensités de douleur et d'anxiété enregistrées chez les volontaires de notre étude pendant l'application du stress au froid étaient comparables à celles rapportées dans les précédentes études utilisant le *cold stress* et atteignaient les niveaux d'anxiété observés en période préopératoire.<sup>58,166,276</sup> Comme nous l'avons décrit, l'application d'un stress douloureux au froid chez des volontaires inhibe la motilité gastrique et s'accompagne d'un ralentissement de la vidange de repas marqués.<sup>166,167,176,228</sup> En particulier, ce stimulus douloureux entraîne une augmentation des ondes de contractions pyloriques isolées et exerce un effet inhibiteur sur l'activité motrice antrale et les ondes de pressions antropyloroduodénales qui jouent un rôle essentiel dans la trituration et la vidange des particules solides, permettant de suggérer que la vidange gastrique des solides serait particulièrement affectée en cas d'exposition à ce stress douloureux.<sup>166,167</sup> Nos résultats confirment cette hypothèse, en montrant que la vidange gastrique des solides était significativement ralentie lors de l'exposition au stress au froid.

Comme nous l'avons exposé, l'érythromycine est un agent prokinétique dont les mécanismes d'action et les effets sur la motricité gastrointestinale sont comparables à ceux produits par la motiline. Cette molécule est largement prescrite dans le traitement de la gastroparésie diabétique et des patients de réanimation chez qui elle permet d'améliorer la tolérance à la nutrition entérale précoce, probablement d'une manière plus efficace que le métoclopramide.<sup>169,177,251-254</sup> En anesthésie, quelques études ont été réalisées montrant le potentiel intérêt de l'administration d'érythromycine avant une anesthésie générale pour réduire le volume et l'acidité gastrique.<sup>102,107,108</sup> Contrairement aux autres médicaments prokinétiques que nous avons présenté dans la première partie de ce travail, l'érythromycine a déjà été utilisée dans un contexte particulier d'estomac plein, lors d'hémorragies digestives hautes,<sup>109-111</sup> et son administration est d'ailleurs recommandée dans ce contexte.<sup>250</sup> Notre étude est la première à montrer que l'érythromycine accélère significativement la vidange gastrique des solides chez des sujets soumis à un stress douloureux aigu. En particulier, la *lag phase* était significativement diminuée dans le groupe Erythromycine comparativement au groupe Placebo. Comme nous l'avons vu, cette *lag phase* obtenue par la technique du test

respiratoire est fortement corrélée à la *lag phase* scintigraphique et correspondrait au temps de passage des solides de l'estomac proximal vers l'antrum et au début de la trituration des solides en fines particules.<sup>147,180</sup> Ainsi, cette diminution significative de la *lag phase* par l'érythromycine correspondrait à l'évacuation de particules solides incomplètement digérées dans le duodénum. Cet effet prokinétique de l'érythromycine aux dépens de la trituration intragastrique des particules solides a été évoqué chez des volontaires sains et chez des patients souffrant de gastroparésie diabétique,<sup>177,238</sup> et a été confirmé chez le chien.<sup>277</sup>

Nos résultats montrent que seule la vidange gastrique des solides était significativement accélérée lors de l'administration d'érythromycine chez les sujets stressés tandis qu'aucun effet n'était observé sur la vidange gastrique des liquides. Ce résultat est différent de ceux rapportés dans d'autres études ayant évalué les effets prokinétiques de l'érythromycine chez des volontaires sains et des patients souffrant de gastroparésie diabétique, pour qui la vidange des solides et des liquides était significativement augmentée.<sup>177,178</sup> Le manque de puissance de notre étude pour montrer une différence significative portant sur la vidange gastrique des liquides, compte tenu du critère de jugement principal défini pour le calcul des tailles d'échantillon, explique en partie ce résultat. Le plan de notre étude peut également l'expliquer. Les effets de l'érythromycine sur la motricité gastrointestinale n'apparaissent que dans les 10 à 20 minutes qui suivent le début de son administration intraveineuse,<sup>168,170</sup> alors que 20 à 30 % des liquides et seulement 10 % des solides sont évacués de l'estomac dans les 15 minutes qui suivent leur ingestion.<sup>147,170</sup> Dans notre protocole, l'effet prokinétique de l'érythromycine a donc probablement atteint son intensité maximale lorsqu'une part significative de la phase liquide du repas avait déjà été évacuée de l'estomac tandis qu'une fraction minime de la phase solide avait été vidangée. Il aurait donc fallu administrer l'érythromycine avant le test d'absorption du paracétamol afin de mettre en évidence l'effet prokinétique de l'érythromycine sur la vidange des liquides. Cependant, un tel plan d'étude n'aurait pas reproduit le contexte clinique d'une anesthésie générale en urgence d'un patient à « estomac plein » chez qui l'ingestion du repas a précédé, parfois de quelques heures, le traumatisme ou l'installation du tableau douloureux aigu qui ont conduit à l'indication chirurgicale.

Nous avons choisi d'évaluer l'effet de 250 mg d'érythromycine sur la vidange gastrique en situation de stress. Cette posologie d'érythromycine correspond à une dose dépourvue d'effet thérapeutique antibiotique mais est suffisante pour obtenir un effet

prokinétique.<sup>173,242</sup> Cette dose est d'ailleurs préconisée par la Société Nationale Française de Gastro-entérologie lors de la préparation des patients avant une gastroscopie pour hémorragie par rupture de varices œsophagiennes, afin d'améliorer la qualité de la gastroscopie.<sup>250</sup> Comme nous l'avons déjà indiqué, l'érythromycine a des effets dose-dépendants sur la motilité interdigestive et postprandiale de l'estomac et de l'intestin.<sup>172,173,242</sup> Notamment, il a été montré qu'une dose de  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  au moins est nécessaire pour obtenir un effet significatif sur la motilité gastrique en période postprandiale,<sup>173</sup> permettant d'accélérer significativement la vidange gastrique des liquides, en comparaison avec le placebo ou une dose plus faible d'érythromycine ( $0,75 \text{ mg.kg}^{-1}$  ou  $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ).<sup>242</sup> Rapportée au poids, la dose d'érythromycine administrée aux volontaires de cette étude était comprise entre 3 et  $4,9 \text{ mg.kg}^{-1}$ . Le bénéfice de doses supérieures à  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  sur la vidange gastrique n'ayant pas été démontré, il aurait été probablement plus adapté et suffisant d'administrer des doses d'érythromycine ajustées au poids.

Dans notre étude, un seul volontaire a présenté des nausées durant le stress au froid lors de l'administration de l'érythromycine. Aucun effet secondaire n'a été rapporté dans les études précédentes suite à l'administration de faibles doses d'érythromycine, comprises entre 150 mg et  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$ .<sup>65,168,172,173,177</sup> Ainsi, les effets secondaires digestifs (douleurs, nausées, diarrhées) de l'érythromycine aux doses d'environ  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  sont probablement peu fréquents mais peuvent être à l'origine d'inconforts et de plaintes des patients et doivent donc être évités. L'ajustement des doses d'érythromycine au poids plutôt que l'administration d'une dose identique à tous les patients peut probablement permettre de réduire la survenue de cet effet secondaire.

L'administration d'érythromycine peut entraîner la survenue d'autres effets secondaires. L'érythromycine est à la fois un substrat et un inhibiteur du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P et peut donc être impliquée dans de nombreuses interactions thérapeutiques. Le thésaurus des interactions médicamenteuses publié par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament en décembre 2012 fait état de l'interaction de l'érythromycine avec près de 80 classes thérapeutiques, dont 58 combinaisons contre-indiquées. L'érythromycine présente notamment des effets secondaires cardiaques, à type d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes.<sup>278</sup> Les facteurs de risque sont bien connus, incluant l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, la co-prescription d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT ainsi que l'interaction avec des médicaments arythmogènes.<sup>279</sup>

Cependant, tous ces effets secondaires ont été rapportés lors de prescriptions d'érythromycine à dose antibiotique sur plusieurs jours. Ces effets secondaires sont dose-dépendant et le risque d'interaction médicamenteuse grave lors d'une seule administration d'érythromycine reste mal connu.<sup>280</sup> Lors d'anesthésies générales (midazolam, alfentanil et propofol), l'utilisation d'une dose unique d'érythromycine (500 mg) n'a pas été à l'origine de retard de réveil ni de détresses respiratoires postopératoires chez 25 patients,<sup>259</sup> la diminution de la clairance de l'alfentanil (mais pas du sufentanil)<sup>281</sup> ayant été décrite lors de prises prolongées d'érythromycine (500 mg pendant 7 jours).<sup>282</sup> Enfin, la prescription d'un antibiotique à faible dose représente une situation idéale pour l'apparition de résistances bactériennes aux antibiotiques. Si le développement des résistances bactériennes aux macrolides est bien corrélé à la prescription de ces molécules, l'effet sur l'émergence de résistances aux macrolides de l'injection d'une seule dose d'érythromycine avant l'induction de l'anesthésie chez des patients à risque d'estomac plein paraît difficile à évaluer, et est très probablement minime en comparaison du risque engendré par les prescriptions répétées d'érythromycine à visée prokinétique en réanimation.<sup>258</sup>

## 5. Conclusions

Les résultats de cette étude expérimentale pourraient être intéressants pour la pratique clinique, car la gastroparésie induite par un stress aigu contribue à l'augmentation du volume du contenu gastrique et peut donc favoriser la survenue d'inhalations pulmonaires du contenu gastrique chez les patients ayant un « estomac plein » lors d'anesthésie générale en urgence.<sup>26</sup>

La présence de particules solides est un élément de gravité en cas d'inhalation pulmonaire, car elle augmente le risque d'obstruction aiguë des voies aériennes supérieures et d'asphyxie, et elle est associée à une incidence accrue de complications infectieuses pulmonaires dans les suites de l'inhalation.<sup>3,26</sup> Aussi, l'administration d'érythromycine, qui a un effet prokinétique sur la vidange gastrique des particules solides lors de la gastroparésie de stress, pourrait donc être particulièrement bénéfique avant l'induction anesthésique chez les patients qui ne sont pas à jeun et qui doivent être opérés en urgence, ainsi que chez les patients de réanimation.

Cependant, le moment optimal de l'administration de l'érythromycine pour obtenir une vacuité gastrique totale n'est pas déterminé. De plus, en pratique clinique, la prescription

d'antalgiques opiacés est fréquente en cas de douleur aiguë. Ces médicaments contribuent à ralentir la vidange gastrique, et l'effet prokinétique de l'érythromycine reste incertain dans ce contexte. Nos travaux sur l'échographie antrale pour l'estimation du contenu gastrique permettent aujourd'hui d'envisager la réalisation de futures études précisant l'efficacité et le délai d'action de l'érythromycine chez des patients opérés en urgence, dans différents contextes de stress préopératoire. Il sera aussi utile de comparer l'efficacité de l'érythromycine à celle du métoclopramide chez ces patients. Ces travaux seront nécessaires avant d'envisager d'intégrer l'utilisation de l'érythromycine dans les recommandations portant sur la gestion des patients à risque d'inhalation.

## **B. Insufflation gastrique secondaire à la ventilation en mode pression contrôlée au masque facial lors de l'induction de l'anesthésie.**

### 1. Introduction

La présence d'un contenu dans l'estomac peut favoriser la survenue de régurgitations et d'inhalations pulmonaires, et doit donc être évitée. L'objectif du jeûne préopératoire, comme celui de l'administration d'un prokinétique, est de minimiser le contenu gastrique solide et liquide, et ainsi le risque de régurgitations et d'inhalation pulmonaire.

L'insufflation d'air dans l'estomac lors de la ventilation au masque facial, en augmentant la pression intragastrique, peut également contribuer à favoriser la survenue de régurgitations et être à l'origine d'inhalations pulmonaires du contenu gastrique.<sup>132,283-288</sup>

La ventilation en mode pression contrôlée (VPC) permet de réduire la valeur de la pression inspiratoire maximale mesurée dans les voies aériennes, et ainsi de réduire le risque d'insufflation d'air dans l'estomac, en comparaison avec la ventilation manuelle et la ventilation en mode volume contrôlé.<sup>261,286</sup> Chez des patients adultes, aucune insufflation gastrique n'a été détectée lorsque la pression inspiratoire était inférieure à 20 cmH<sub>2</sub>O,<sup>260-262</sup> et les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation préconisent de contrôler la pression d'insufflation et d'appliquer une pression inspiratoire inférieure à 25 cmH<sub>2</sub>O lors de la ventilation d'apnée au masque facial.<sup>135</sup>

Ces données et recommandations s'appuient sur les résultats d'études dans lesquelles la détection de l'entrée d'air dans l'estomac reposait sur une méthode auscultatoire, utilisant

un stéthoscope ou un microphone placé sur la région épigastrique pendant la ventilation au masque facial ou au masque laryngé. Cependant, la fiabilité de la méthode auscultatoire pour la détection de l'insufflation gastrique a été estimée selon un modèle expérimental qui différait de la réalité clinique, et donc demeure à ce jour incertaine.<sup>289</sup>

La mesure échographique de l'aire de section antrale est une technique utilisée depuis plusieurs années pour l'étude de la vidange gastrique chez des patients diabétiques, dyspeptiques, ainsi qu'en recherche clinique en anesthésie.<sup>53,54,205,209,211,212,218,219,289</sup> Nous avons montré que l'échographie antrale pouvait également permettre une estimation du volume du contenu gastrique durant la période préopératoire.<sup>266,290</sup> Dans une étude préliminaire, nous avons constaté que l'entrée d'air dans l'estomac était visualisable durant l'examen échographique de l'antré, sous la forme d'ombres acoustiques ou d'artefacts à type de queues de comète apparaissant dans la région antrale examinée.<sup>291</sup> Nous avons également enregistré des augmentations significatives des aires antrales après la période de ventilation au masque facial en mode pression contrôlée, pour des valeurs de pressions inspiratoires supérieures ou égales à 15 cmH<sub>2</sub>O. Ces résultats préliminaires remettent en question la valeur maximale de pression inspiratoire de 25 cmH<sub>2</sub>O recommandée pour éviter la survenue d'insufflation d'air dans l'estomac. Ils permettent aussi de suggérer que la méthode échographique pourrait être utile pour la détection de l'entrée d'air intragastrique pendant la ventilation au masque facial.

Les objectifs de cette étude prospective, randomisée et conduite en double aveugle étaient donc :

- 1- de déterminer le niveau de pression inspiratoire permettant de minimiser le risque d'insufflation gastrique tout en assurant une ventilation pulmonaire satisfaisante ;
- 2- d'évaluer l'intérêt de l'échographie antrale pour la détection de l'insufflation d'air dans l'estomac en comparaison avec la méthode auscultatoire.



## 2. Matériel et méthodes

Le protocole de cette étude a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes Sud-Est III. L'étude s'est déroulée au sein du service de chirurgie ambulatoire de l'hôpital Édouard Herriot de Lyon. Le consentement des patients était obtenu avant chaque inclusion. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- chirurgie programmée nécessitant l'intubation
- patients de grade ASA 1 ou 2
- âge supérieur à 18 ans
- indice de masse corporel inférieur à  $30 \text{ kg.m}^{-2}$
- moins de deux critères prédictifs d'une ventilation au masque facial difficile.

Étaient exclus les patients qui refusaient de participer à l'étude, les femmes enceintes, les patients présentant une pathologie respiratoire ou faciale, ainsi que ceux pour lesquels un risque d'inhalation pulmonaire du contenu gastrique avait été identifié.

Les patients étaient randomisés à l'aide d'une liste générée par un ordinateur pour leur inclusion dans l'un des quatre groupes définis par la pression d'insufflation programmée (10, 15, 20 ou 25 cmH<sub>2</sub>O, correspondant aux groupes P10, P15, P20 et P25, respectivement).

Tous les patients étaient prémédiqués par l'administration orale d'alprazolam 0,25 mg et hydroxyzine  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ , une heure avant l'induction de l'anesthésie.

Une mesure préopératoire de l'aire de section antrale était réalisée par un médecin pour chacun des patients installé sur la table d'opération, avant l'induction de l'anesthésie. La mesure était réalisée selon la méthodologie précédemment décrite, à l'aide d'un échographe Sonosite® (Inc., Bothell, WA, États-Unis d'Amérique, S-Nerve™) équipé d'une sonde 2-5,5 MHz, avec l'artère aorte et le lobe gauche du foie comme repères.

Après une période de préoxygénation selon la méthode décrite par Hamilton et Eastwood,<sup>117</sup> l'induction de l'anesthésie associait du rémifentanil ( $2 \text{ à } 3 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) administré en 60 secondes à l'aide d'un pousse seringue électrique suivi d'une perfusion continue de  $0,05 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , et du propofol  $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  administré en 45 secondes. Aucun relaxant musculaire n'était administré pendant la période d'étude, car aucune relaxation musculaire n'était nécessaire pour l'intervention et que le protocole d'induction de l'anesthésie réalisé permettait d'obtenir d'excellentes conditions d'intubation sans curarisation.<sup>292</sup>

Après la perte du réflexe ciliaire, l'observation échographique de l'aire antrale était débutée par le médecin qui avait réalisé la mesure préopératoire de l'aire de section antrale, en utilisant les mêmes repères. Dans le même temps, un deuxième observateur débutait l'auscultation de l'épigastre pour détecter l'entrée d'air dans l'estomac pendant la ventilation au masque facial. Cette ventilation était débutée une fois que les deux observateurs étaient installés, c'est-à-dire moins de 10 secondes après la perte du réflexe ciliaire. La figure 18 montre le positionnement de la sonde d'échographie et du stéthoscope pendant la durée de l'étude. L'écran de l'échographe était positionné de telle sorte que le médecin qui procédait à l'auscultation ne pouvait pas le voir.

Une canule de Guédel (Biçakcilar, Istanbul, Turquie) était placée une fois la perte du réflexe ciliaire obtenue, avant de débiter la ventilation au masque facial. Un masque facial transparent à usage unique (taille 3 ou 4, Ambu<sup>®</sup> Ultraseal, Ballerup, Danemark) était maintenu par deux mains, selon la méthode décrite par Joffe et coll.<sup>260</sup> La ventilation en mode pression contrôlée était débutée avec les paramètres suivants : rapport inspiration / expiration de 1 / 2, fréquence respiratoire de 15 cycles par minute, fraction inspiratoire d'oxygène (FiO<sub>2</sub>) de 100 %, à l'aide d'un respirateur Primus (Dräger, Lübeck, Allemagne). Aucune pression expiratoire positive n'était programmée. La ventilation se déroulait pendant 120 secondes, puis la trachée était ensuite intubée. La gestion des voies aériennes, incluant l'insertion de la canule de Guédel et le maintien du masque facial, était confiée à un même médecin expérimenté pendant toute l'étude.

Après l'intubation de la trachée, une nouvelle mesure de l'aire de section antrale était réalisée.

L'évènement « insufflation gastrique durant la ventilation au masque facial » selon la méthode de détection utilisée était enregistré. L'apparition d'un phénomène d'ombre acoustique et/ou d'un artefact à type de queue de comète au sein de l'aire antrale définissait le diagnostic échographique de l'entrée d'air dans l'estomac (figure 19).<sup>293</sup> La présence de bruits typiques à l'auscultation de l'épigastre définissait le diagnostic auscultatoire de l'insufflation gastrique.

Les paramètres respiratoires suivants étaient enregistrés aux temps 30, 60, 90 et 120 secondes pendant la ventilation, puis au temps post-intubation : oxymétrie de pouls (SpO<sub>2</sub>), concentration télé-expiratoire de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>, mmHg), fraction expiratoire d'oxygène (FeO<sub>2</sub>,

%), volume de fuite par minute ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ), pression maximale mesurée ( $P_{\text{max}}$ ,  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) et le volume courant ( $V_c$ ,  $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).

### **Analyse statistique**

Dans une étude préliminaire, nous avons montré que l'insufflation gastrique détectée par méthode échographique survenait chez 18 % (2/11 patients) à 83 % (10/12 patients) pour des niveaux de pression d'insufflation variant entre 10 et 25  $\text{cmH}_2\text{O}$ . Ces données ont permis le calcul de la taille d'échantillon grâce au test de Cochran-Armitage pour les tendances de proportions.<sup>294</sup> Si l'on considère que des pressions inspiratoires de 10, 15, 20 et 25  $\text{cmH}_2\text{O}$  seront associées à des incidences d'insufflation gastrique de 20, 40, 60 et 80 % respectivement, un nombre total de 68 patients permet de détecter une tendance linéaire avec une puissance de 90 % et un seuil de significativité à 0,05 en utilisant un test Z bilatéral avec correction de continuité sur le logiciel PASS<sup>®</sup> version 8.0.05 (NCSS, LCC, Kaysville, Utah, États-Unis d'Amérique).

Les données démographiques (âge, sexe, taille, poids, indice de masse corporelle, nombre de critères prédictifs d'une ventilation au masque difficile) étaient traitées en analyse descriptive avec les tests appropriés à l'aide du logiciel SPSS<sup>®</sup> version 16.0 (Chicago, IL, États-Unis d'Amérique).

Les incidences de l'insufflation gastrique dans les quatre groupes étaient analysées par un test  $\chi^2$  bilatéral pour tendance. Les autres incidences étaient analysées à l'aide de tests de  $\chi^2$ . La concordance entre les deux méthodes de détection d'insufflation gastrique était testée par le calcul du coefficient Kappa.<sup>295</sup>

Les comparaisons des mesures des aires antrales avant et après la ventilation au masque facial étaient réalisées au moyen de tests de Wilcoxon appariés. Ces analyses étaient réalisées au sein de chaque groupe, et au sein des sous-groupes suivants : P10GI+, P15GI+, P20GI+ et P25GI+ constitués par les patients des groupes correspondant (P10, P15, P20 et P25) pour lesquels une insufflation gastrique avait été détectée par la méthode échographique ; et les sous-groupes P10GI-, P15GI-, P20GI- et P25GI- constitués par les patients des groupes correspondants (P10, P15, P20 et P25) pour lesquels aucune insufflation gastrique n'avait été détectée par échographie. Une correction de Benjamini-Hochberg pour tests multiples était réalisée pour le calcul des valeurs de  $P$ .<sup>296</sup>

Les mesures répétées des paramètres respiratoires étaient analysées à l'aide d'une analyse de variance à deux voies suivie d'un test *post hoc* de Bonferroni lorsqu'une différence significative était trouvée, à l'aide du logiciel Statistica<sup>®</sup> version 6.0 (Statsoft, Tulsa, OK, États-Unis d'Amérique). La correction de Bonferroni des intervalles de confiance à 95 % était calculée à l'aide du logiciel Minitab<sup>®</sup> version 16.2.3 (Minitab Inc., State College, PA, États-Unis d'Amérique).

La probabilité de ventilation satisfaisante, définie par un volume courant  $> 6 \text{ mL.kg}^{-1}$  et  $< 10 \text{ mL.kg}^{-1}$  à chaque temps durant la période d'étude,<sup>297,298</sup> ainsi que la probabilité d'absence d'insufflation gastrique, étaient calculées dans chaque groupe avec l'intervalle de confiance à 95 % avec correction de continuité (mid-p exact intervalle de confiance) à l'aide du logiciel R<sup>®</sup>, version 2.15.2.

Pour chaque test,  $P < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif.

### 3. Résultats

Soixante-huit patients ont été inclus. Pour un patient du groupe P10, la visualisation de l'antrum ne fut pas possible avant et pendant la ventilation au masque facial. L'analyse a été réalisée sur les 67 données restantes. Aucune donnée ne fut perdue pour l'analyse.

Les données démographiques sont présentées dans le tableau 16.

L'incidence de l'insufflation gastrique augmentait significativement avec la pression d'insufflation, de 0 % (0/16) dans le groupe P10 à 41 % (7/17) dans le groupe P25 d'après la méthode auscultatoire, et de 19 % (3/16) dans le groupe P10 à 59 % (10/17) dans le groupe P25 d'après la méthode échographique (figure 20).

L'auscultation n'a pas permis de détecter la survenue d'insufflations gastriques qui n'aient pas été aussi détectées par la méthode échographique (figure 20). Le coefficient Kappa était égal à 0,61 (intervalle de confiance à 95 % : 0,41 – 0,90), ce qui correspond à une bonne concordance entre les deux méthodes.<sup>299</sup>

L'aire de section antrale a pu être mesurée pour tous les 67 patients avant l'induction de l'anesthésie. Cependant, la mesure ne put être effectuée après l'intubation trachéale pour trois patients du groupe P25 et un patient du groupe P20. La présence importante d'air dans l'estomac rendait impossible la visualisation du mur antral postérieur pour ces patients. Une augmentation significative de l'aire de section antrale après la ventilation au masque facial a été enregistrée dans les groupes P20 et P25, mais pas dans les groupes P10 et P15. L'aire antrale était significativement augmentée dans les sous-groupes P20GI+ et P25GI+, alors qu'aucune variation significative de l'aire antrale n'était observée dans les sous-groupes P10GI+, P10GI-, P15GI+, P15GI-, P20GI- et P25GI- (tableau 17).

Pour tous les patients, la pression inspiratoire mesurée avait été conforme à la pression réglée selon le protocole. La saturation de l'hémoglobine en oxygène était supérieure à 99 % dans chaque groupe, à chaque temps, sans différence significative entre les groupes. La fraction expiratoire d'oxygène était significativement diminuée dans le groupe P10 en comparaison avec les tous autres groupes au temps post-intubation, avec une valeur moyenne inférieure à 80 % (figure 21). A contrario, la concentration de CO<sub>2</sub> expiré était significativement augmentée dans le groupe P10 vs. groupe P25 au temps post-intubation, avec une valeur moyenne de 37 mmHg (IC95 % : 34 – 40) vs. 26 mmHg (IC95 % : 23 – 29).

Le volume courant augmentait progressivement durant la période d'étude dans tous les groupes, avec, à tous les temps, une valeur significativement plus élevée dans le groupe P25 par rapport aux autres groupes (figure 22). Dans le groupe P10, le volume courant moyen était inférieur à  $6 \text{ mL.kg}^{-1}$  à chaque temps durant la ventilation au masque facial, et était significativement augmenté au temps post-intubation en comparaison à la valeur moyenne enregistrée après 30 secondes de ventilation. Le volume courant moyen était compris entre 8 et  $12 \text{ mL.kg}^{-1}$  dans les groupes P15 et P20, et il était supérieur à  $14 \text{ mL.kg}^{-1}$  dans le groupe P25 (figure 22). Aucune ventilation difficile de même qu'aucune fuite d'air ne furent enregistrées durant la ventilation au masque facial.

Les probabilités de ventilation insuffisante, excessive et satisfaisante et les probabilités d'absence de survenue d'insufflation gastrique en fonction de la pression d'insufflation sont présentées dans le tableau 18. Pour la valeur de pression inspiratoire de  $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ , la probabilité de ventilation satisfaisante était la plus élevée, avec une probabilité d'absence d'insufflation gastrique de 65 %.

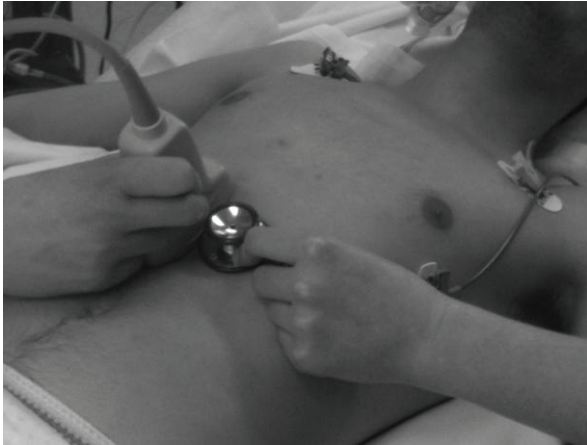


Figure 18. Positionnement du stéthoscope et de la sonde d'échographie.

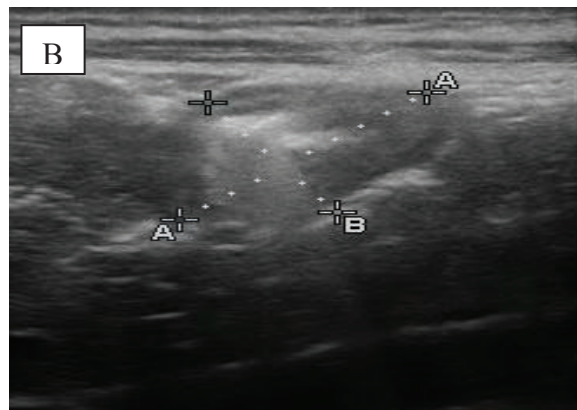
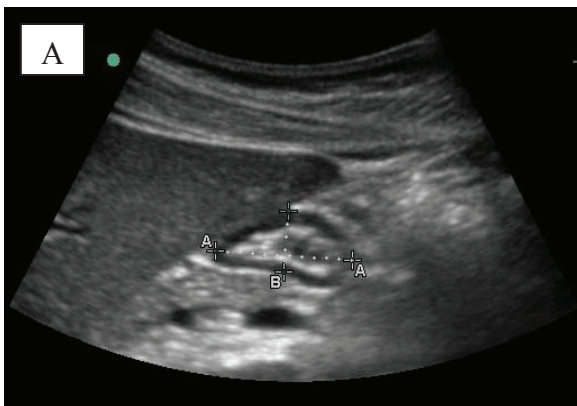
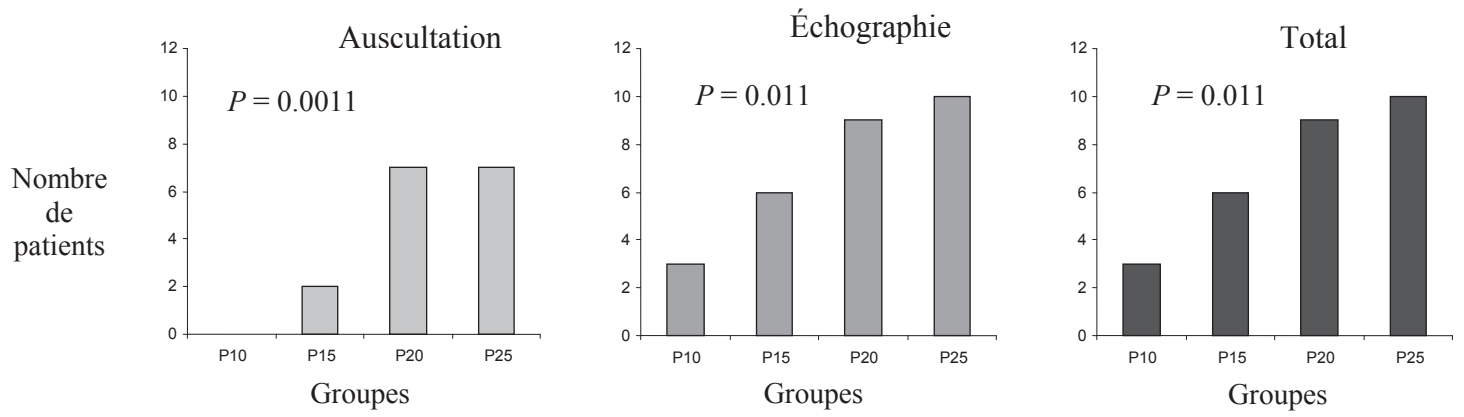
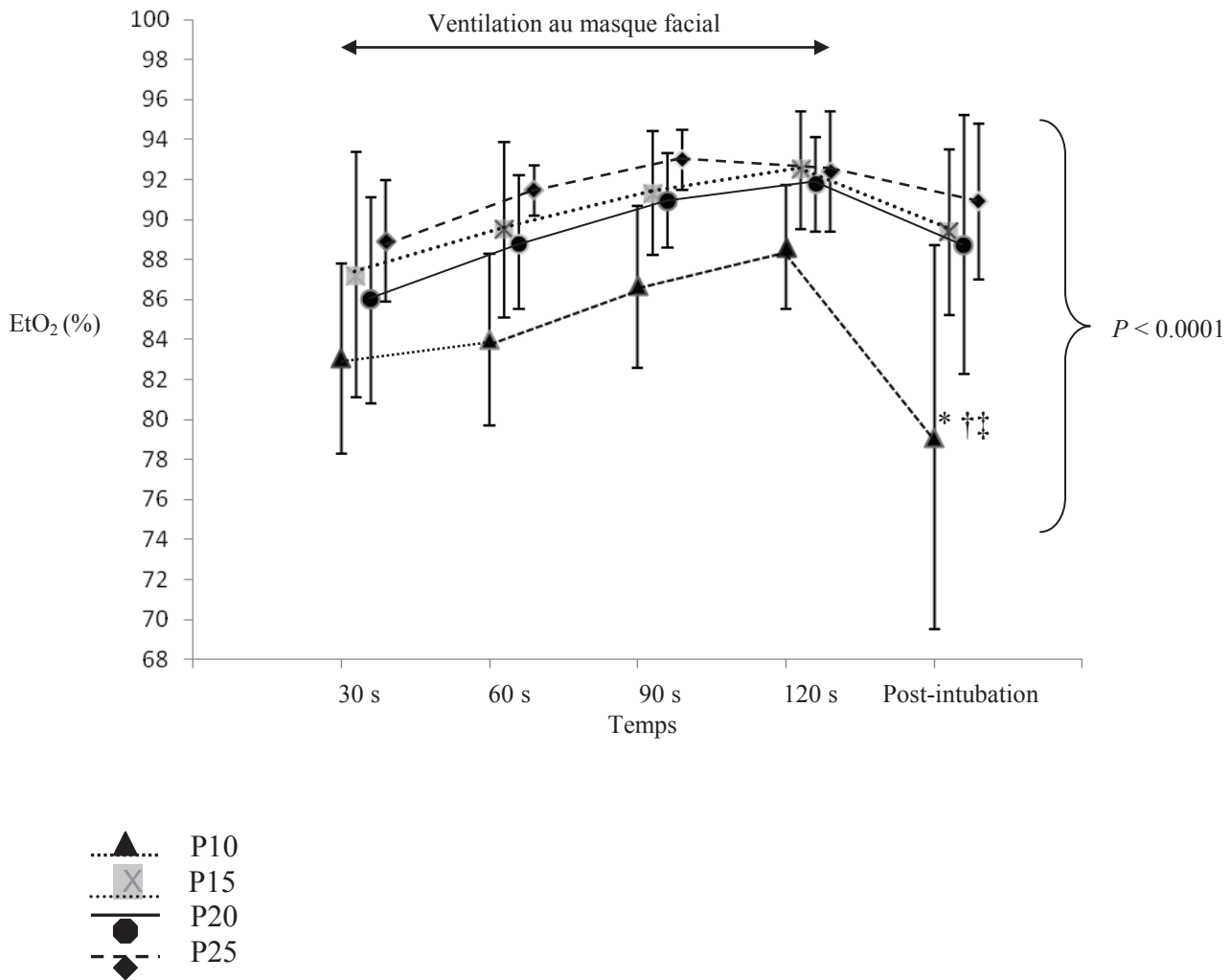


Figure 19. Exemples d'images échographiques. A : avant l'induction anesthésique. B : lors d'une insufflation d'air dans l'estomac, avec aspect typique d'artefacts en queue de comète.



**Figure 20. Détection de l'insufflation gastrique dans les quatre groupes en fonction de la méthode utilisée.** Les valeurs de  $P$  sont données pour des tests de  $\chi^2$  pour tendance.



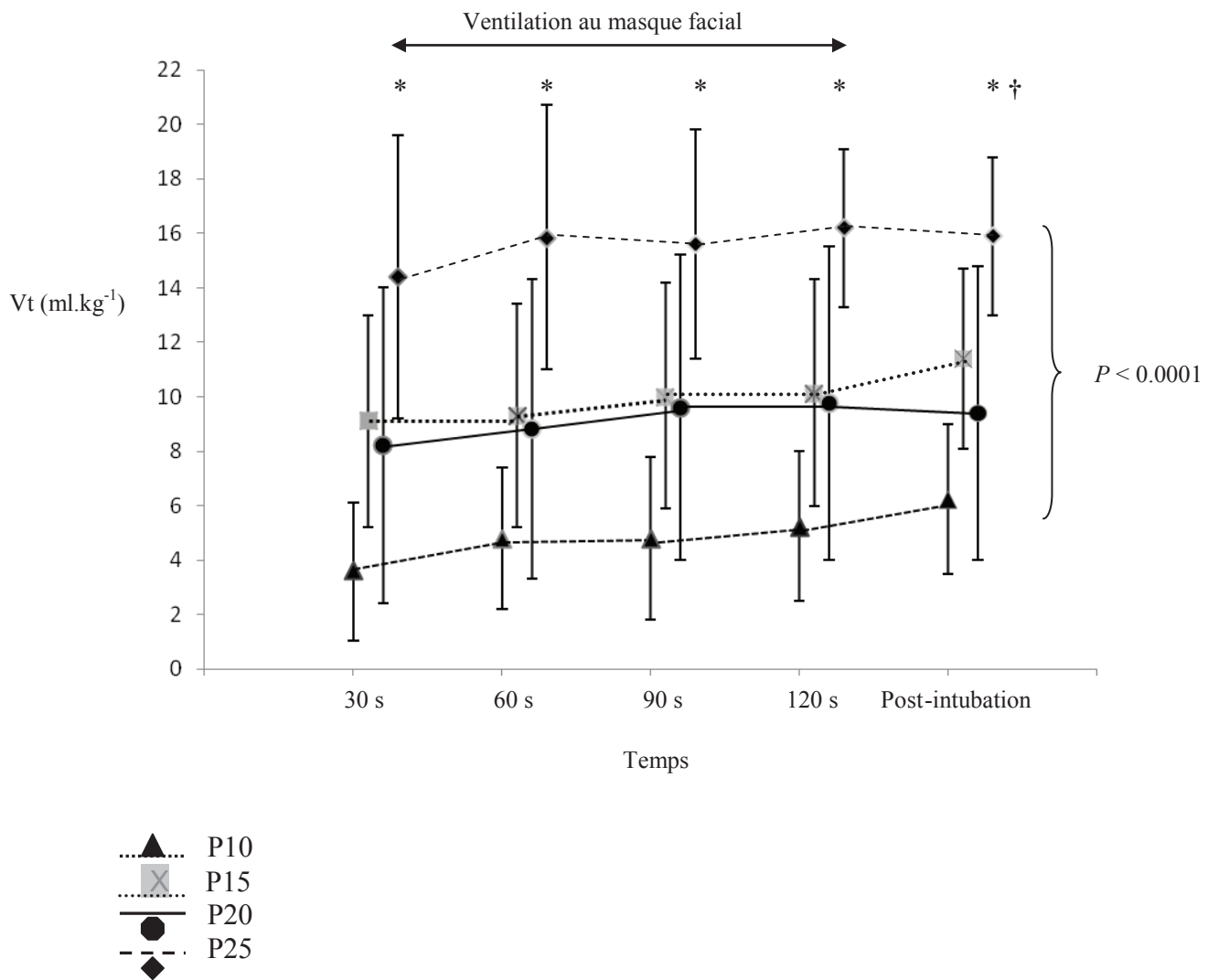


**Figure 21. Variation de la fraction expirée d'oxygène durant la ventilation au masque facial et après l'intubation trachéale.** Les barres d'erreur indiquent les intervalles de confiance à 95 % avec correction de Bonferroni.

\* $P < 0,0001$  entre groupe P10 au temps post-intubation et les autres groupes à chaque temps.

† $P < 0,0001$  entre le temps post-intubation et les temps 90 et 120 secondes au sein du groupe P10.

‡ $P = 0,03$  entre le temps post-intubation et le temps 60 secondes au sein du groupe P10.



**Figure 22. Volume courant moyen durant la ventilation au masque facial et après l'intubation trachéale.** Les barres d'erreur indiquent les intervalles de confiance à 95 % avec correction de Bonferroni.

\*  $P < 0,001$  entre le groupe P25 et les autres groupes, et †  $P = 0,04$  au sein du groupe P10 entre le temps 30 secondes et le temps post-intubation.

	P10 (n = 16)	P15 (n = 17)	P20 (n = 17)	P25 (n = 17)
Age, années	41 ± 19	56 ± 19	51 ± 17	49 ± 16
Sexe ratio, H/F	10 / 6	8 / 9	5 / 12	7 / 10
Poids, kg	71 ± 12	65 ± 16	68 ± 11	66 ± 10
Taille, cm	169 ± 11	168 ± 11	167 ± 9	168 ± 8
IMC, kg.m <sup>-2</sup>	24 ± 2	22 ± 3	24 ± 3	23 ± 3
Classe ASA, I/II	11 / 5	8 / 9	10 / 7	10 / 7
Critères de ventilation au masque difficile				
0	7	6	8	8
1	7	7	6	5
2	2	4	3	4

**Tableau 16. Caractéristiques démographiques.**

Les données sont exprimées en moyennes ± déviation standard ou en nombre de patients.

IMC = indice de masse corporelle; ASA = American Society of Anesthesiologists.

	Aire antrale avant la ventilation au masque (mm <sup>2</sup> )	Aire antrale après la ventilation au masque (mm <sup>2</sup> )	Valeur ajustée de $P^\dagger$
<b>Groupe P10</b>			
P10GI – (n = 13)	320 (285 – 345)	316 (277 – 445)	0,458
P10GI + (n = 3)	310 (259 – 318)	417 (378 – 477)	0,147
Total* (n = 16)	314 (277 – 345)	371 (279 – 466)	0,135
<b>Groupe P15</b>			
P15GI – (n = 11)	280 (260 – 536)	357 (300 – 408)	0,48
P15GI + (n = 6)	329 (298 – 431)	450 (331 – 521)	0,067
Total* (n = 17)	298 (277 – 432)	380 (310 – 434)	0,094
<b>Groupe P20</b>			
P20GI – (n = 8)	331 (264 – 364)	424 (321 – 514)	0,072
P20GI + (n = 8)	290 (250 – 297)	615 (509 – 953)	0,036
Total* (n = 16)	291 (256 – 360)	509 (371 – 665)	0,001
<b>Groupe P25</b>			
P25GI – (n = 7)	305 (244 – 366)	383 (256 – 421)	0,372
P25GI + (n = 7)	293 (195 – 310)	450 (410 – 662)	0,032
Total* (n = 14)	305 (202 – 318)	416 (342 – 511)	0,012

**Tableau 17. Aire antrale mesurée avant et après la ventilation au masque facial.**

Les données sont exprimées en médianes (écart interquartile).

GI –: insufflation gastrique non détectée par l'échographie.

GI +: insufflation gastrique détectée par l'échographie..

\* Nombre total de patients pour lesquels la mesure de l'aire antrale a pu être réalisée avant et après la ventilation au masque facial.

† Valeurs de  $P$  ajustées selon la procédure de Benjamini-Hochberg pour correction de tests multiples.<sup>296</sup>

Pression inspiratoire (cmH <sub>2</sub> O)	Probabilité d'absence d'insufflation gastrique (%)		Probabilité de ventilation insuffisante (%)	Probabilité de ventilation excessive (%)	Probabilité de ventilation satisfaisante (%)
	Selon l'auscultation	Selon l'échographie			
10	100 (83 - 100)	81 (57 - 95)	75 (50 - 91)	7 (1 - 27)	18 (5 - 41)
15	88 (66 - 98)	65 (41 - 84)	12 (2 - 34)	24 (8 - 47)	65 (41 - 84)
20	59 (35 - 80)	47 (25 - 70)	6 (0 - 26)	59 (35 - 80)	38 (17 - 62)
25	59 (35 - 80)	41 (20 - 65)	0 (0 - 16)	100 (84 - 100)	0 (0 - 16)

**Tableau 18. Probabilité (intervalle de confiance à 95%) d'absence d'insufflation gastrique et probabilité de ventilation pulmonaire satisfaisante en fonction de la pression inspiratoire.**

#### 4. Discussion

Plusieurs auteurs ont rapporté que l'incidence de l'insufflation gastrique détectée par l'auscultation épigastrique augmentait avec la pression inspiratoire, avec une valeur seuil de 20 cmH<sub>2</sub>O au delà duquel le risque d'insufflation devenait significatif.<sup>132,283,285</sup> Dans ces études cependant, les taux d'insufflation gastrique détectée par l'auscultation épigastrique étaient sensiblement inférieurs à ceux enregistrés dans notre étude. Cela peut être dû en partie au plan de notre étude qui visait à reproduire des conditions les plus proches possibles de la pratique clinique habituelle. Ainsi, aucun temps d'équilibre n'était appliqué et la compliance thoracique n'était donc probablement pas optimale au début de la ventilation au masque facial, favorisant l'entrée d'air dans l'estomac.<sup>132,283,286</sup> De plus, la survenue d'insufflation d'air dans l'estomac était enregistrée durant les 2 minutes de ventilation, ce qui a probablement contribué à augmenter l'incidence de l'insufflation gastrique, étant donné que le nombre de cycles ventilatoires peut affecter la détection de l'entrée d'air dans l'estomac par la méthode auscultatoire.<sup>289</sup> Enfin, la technique de maintien du masque facial, à deux mains, évitait la survenue de fuites d'air autour du masque,<sup>260</sup> augmentant probablement le risque d'entrée d'air dans l'estomac.<sup>283,287</sup>

Dans le groupe P10, la probabilité de survenue d'insufflations gastriques était la plus basse. Cependant, dans ce groupe, la probabilité de ventilation insuffisante était la plus élevée (75 %), caractérisée notamment par une diminution statistiquement significative de la fraction expirée en oxygène au temps post-intubation. En pratique clinique, la ventilation au masque facial est nécessaire après la perte de connaissance et avant l'intubation trachéale en chirurgie programmée, afin d'assurer une oxygénation adéquate du patient en attendant d'obtenir des conditions optimales pour la laryngoscopie et l'intubation lors du pic d'action des médicaments utilisés pour l'induction. Le meilleur équilibre entre la probabilité d'absence d'insufflation gastrique et la probabilité d'une ventilation pulmonaire satisfaisante était obtenu pour une pression inspiratoire de 15 cmH<sub>2</sub>O, puisqu'à ce niveau de pression, la probabilité d'insufflation gastrique était significativement plus faible que dans le groupe P20, avec une probabilité comparable de ventilation insuffisante, elle-même bien inférieure à celle enregistrée dans le groupe P10.

Dans cette étude, aucun relaxant musculaire n'était administré alors que la survenue de l'entrée d'air dans l'estomac durant la ventilation d'apnée a été précédemment étudiée chez des patients curarisés.<sup>132,283,286</sup> La succinylcholine et les curares non dépolarisants diffèrent

par leurs mécanismes d'actions musculaires, conduisant à des effets différents sur l'amélioration des conditions de ventilation au masque facial et sur le risque d'insufflation gastrique. La succinylcholine améliore les conditions de ventilation au masque facial, notamment pendant les fasciculations qui suivent son administration, en ouvrant les voies aériennes grâce à la contraction des muscles pharyngés, tout en augmentant la pression du sphincter œsophagien supérieur.<sup>300</sup> Ainsi, la succinylcholine permet probablement réduire le risque d'insufflation gastrique en comparaison avec les patients non curarisés, d'une part en diminuant la valeur de la pression inspiratoire permettant d'obtenir la plus grande probabilité de conditions ventilatoires acceptables, et d'autre part en réduisant le passage de l'air vers l'estomac par son effet sur le sphincter supérieur de l'œsophage. Les curares non dépolarisants améliorent également les conditions ventilatoires, tout en paralysant aussi les muscles pharyngés et en diminuant la pression du sphincter supérieur de l'œsophage.<sup>80,301,302</sup> Ces agents n'ont par ailleurs aucun effet sur la pression du sphincter inférieur de l'œsophage, à l'exception cependant du pancuronium qui l'augmente.<sup>67,68,303</sup> Leur utilisation s'accompagne donc d'une diminution de la valeur optimale de la pression inspiratoire permettant d'obtenir des conditions ventilatoires acceptables, conduisant à une réduction de l'incidence de l'insufflation gastrique, probablement moins importante cependant qu'après l'administration de succinylcholine.

Nos résultats ne s'appliquent pas aux patients obèses pour lesquels une pression expiratoire positive est probablement bénéfique pendant la ventilation au masque facial.<sup>304</sup> D'autres facteurs peuvent également altérer la valeur de pression inspiratoire optimale, tels que l'association de plusieurs critères de ventilation au masque facial difficile ou l'existence de pathologies respiratoires. Enfin, nos résultats ne s'appliquent pas aux situations d'urgence, chez les patients à risque d'inhalation du contenu gastrique. D'ailleurs, la détection échographique d'insufflation d'air dans l'estomac pour des basses pressions inspiratoires pour lesquelles il était jusqu'alors considéré qu'il n'y avait pas de risque d'insufflation gastrique confirme que, pour les patients à risque d'inhalation du contenu gastrique, aucune ventilation ne doit être réalisée avant l'intubation, ou qu'au minimum une pression cricoïdienne doit être réalisée pendant la ventilation.<sup>112</sup>

L'échographie antrale a permis la détection de l'entrée d'air dans l'estomac avec une bonne concordance avec la méthode auscultatoire. La présence d'air est classiquement considérée comme un problème en échographie car l'air bloque le passage des ultrasons,

créant un cône d'ombre qui gêne la visualisation de la structure étudiée. L'échographie a néanmoins été utilisée avec succès pour le diagnostic de pneumopéritoine ou pour la détection de l'insufflation d'air dans l'estomac au travers d'une sonde naso-gastrique.<sup>293,305</sup> Dans notre étude, la détection de l'entrée d'air dans l'estomac par l'échographie de l'antrum était facile et n'était pas compromise par la présence normale d'air dans le fundus. Par ailleurs, la mesure échographique de l'aire de section antrale peut donner des informations semi-quantitatives intéressantes. En effet, l'augmentation statistiquement significative de la surface antrale enregistrée dans les sous-groupes P20GI+ et P25GI+ pour lesquels l'entrée d'air dans l'estomac était détecté par l'échographie, alors qu'aucune augmentation de l'aire de section antrale n'était enregistrée dans les sous-groupes pour lesquels aucune insufflation gastrique n'était détecté par l'échographie (sous-groupes P10GI-, P15GI-, P20GI- et P25GI-), nous permet de supposer que, pour une pression inspiratoire supérieure à 20 cmH<sub>2</sub>O, l'entrée d'air dans l'estomac a des effets sur la paroi gastrique en rapport avec l'augmentation de la pression intra-gastrique et peut donc avoir des conséquences cliniques.

Malheureusement, l'estimation de la performance des deux méthodes utilisées pour la détection de l'insufflation d'air dans l'estomac n'a pas pu être réalisée en raison du trop petit nombre de patients constituant chaque groupe. Brimacombe et coll.<sup>289</sup> ont rapporté que la sensibilité de l'auscultation pour la détection de l'entrée d'air dans l'estomac au travers d'une sonde naso-gastrique était de 91 % pour une spécificité de 79 % seulement, alors qu'il a été rapporté, chez huit patients, que la sensibilité et la spécificité de la détection échographique de l'insufflation gastrique par une sonde naso-gastrique étaient de 100 %.<sup>293</sup> La motilité gastrique peut être à l'origine de résultats faussement positifs lors de l'utilisation de la méthode auscultatoire alors qu'elle est facilement identifiée et ne peut donc pas être confondue avec l'entrée d'air dans l'estomac lors de l'examen échographique de l'antrum. Nos résultats nous permettant seulement de conclure que l'examen échographique continu de l'aire de section antrale peut être utile pour la détection de l'entrée d'air dans l'estomac lors de la ventilation au masque facial, de futures études seront nécessaires pour estimer plus précisément la performance de cette méthode.

Le même opérateur a réalisé l'échographie antrale continue pendant la ventilation ainsi que les mesures des aires antrales, ce qui constituait l'une des limites de cette étude. Il aurait été préférable de disposer de deux opérateurs différents : l'un pour la détection échographique de l'entrée d'air dans l'estomac, l'autre pour les mesures des aires de section antrale, en plus



de l'opérateur chargé de l'auscultation épigastrique, chacun en aveugle des deux autres. Cependant, cela aurait nécessité un plus grand nombre d'intervenants autour du patient, dans un espace restreint (salle d'intervention), ce qui était concrètement difficile à envisager.

## 5. Conclusions

Les données de cette étude peuvent contribuer à améliorer la sécurité des patients opérés en chirurgie programmée sous anesthésie générale. En effet, nos résultats ont permis de préciser la valeur « optimale » de la pression inspiratoire qui, lors de la ventilation au masque facial en mode pression contrôlée, garantit le plus faible risque d'insufflation d'air dans l'estomac tout en assurant une ventilation pulmonaire satisfaisante. Cette valeur est bien inférieure à la borne supérieure préconisée dans les recommandations émises par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation,<sup>135</sup> que nos résultats devraient donc contribuer à faire évoluer.

L'autre résultat intéressant est la contribution apportée par l'examen échographique de l'antre pour la détection de l'entrée d'air dans l'estomac, ainsi que, vraisemblablement, pour l'estimation des conséquences intra-gastrique de cette entrée d'air (distension gastrique dans les sous-groupes P20GI+ et P25GI+ en rapport avec une probable élévation de la pression intragastrique secondaire à l'entrée d'air). La détection échographique a notamment pu mettre en évidence que l'insufflation d'air dans l'estomac survient même pour de faibles pressions inspiratoires en ventilation en mode pression contrôlée, ce que ne permettait pas de détecter la méthode auscultatoire. Cet outil pourra notamment être utilisé dans de futurs travaux évaluant la survenue de l'entrée d'air dans l'estomac, chez le patient obèse ventilé avec une pression expiratoire positive, en pédiatrie, ou lors de l'utilisation d'un masque laryngé pour la ventilation per opératoire.

## **CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES**



Les travaux que nous avons menés ont tous eu comme objectif de contribuer à améliorer l'évaluation et la prévention du risque de l'inhalation pulmonaire du contenu gastrique qui représente l'une des principales causes de mortalité liée à l'anesthésie.

Ainsi, nous avons proposé un outil simple et non invasif permettant de réaliser une estimation préopératoire du volume du contenu gastrique, outil qui pourrait être utile au clinicien pour guider la stratégie de prise en charge anesthésique de ses patients notamment dans le contexte de l'urgence. Nous avons confirmé l'efficacité de l'érythromycine comme agent prokinétique lors de la gastroparésie de stress, permettant de supposer que ce médicament pourrait être bénéfique dans le contexte de l'urgence, par exemple chez le patient polytraumatisé. Enfin, nous avons déterminé le niveau de pression inspiratoire qui minimise le risque d'insufflation d'air dans l'estomac tout en assurant une ventilation satisfaisante lors de la ventilation au masque facial, contribuant ainsi à améliorer la sécurité anesthésique des patients opérés pour une intervention programmée.

Cependant, la relative rareté de l'inhalation pulmonaire du contenu gastrique, ainsi que les circonstances particulières de survenue de cette complication pour les cas les plus fréquents (obstétrique, intubation dans le contexte de l'urgence notamment), ont rendu jusqu'alors difficile la réalisation d'études cliniques permettant d'affiner la compréhension de sa physiopathologie ou de valider l'application de stratégies anesthésiques visant à réduire son risque de survenue. Les recommandations actuelles, notamment celles portant sur la technique d'induction-intubation en séquence rapide, reposent toutes sur des hypothèses physiopathologiques, et n'ont jamais été formellement validées par des études cliniques. Aussi, la portée de nos travaux est-elle, pour l'heure, limitée par cette difficulté.

Néanmoins, les perspectives sont nombreuses. La définition d'un seuil échographique de l'aire antrale pour le diagnostic d'estomac « à risque » et la mise en évidence d'une relation entre l'aire antrale et le volume du contenu gastrique permettent maintenant d'envisager la réalisation d'études cliniques évaluant l'indication et l'efficacité de l'érythromycine, - ainsi que d'autres médicaments prokinétiques - , pour l'obtention d'une réduction significative du risque d'estomac plein chez des patients opérés en urgence. Un projet d'étude de ce type est actuellement en cours d'autorisation par le Comité de Protection des Personnes. Plus largement, la possibilité offerte par l'échographie antrale, et probablement à l'avenir par l'échographie gastrique tridimensionnelle, d'explorer facilement en temps réel le contenu gastrique et son volume ouvre la voie à la réalisation d'études

cliniques, notamment en contexte d'urgence chirurgicale, permettant de mieux définir la part du risque d'inhalation liée au contenu gastrique, que ce contenu soit liquide, solide ou gazeux, et ainsi de définir des stratégies de prévention les plus adaptées pour réduire l'incidence de cette complication.

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**



1. Simpson JY: Remarks on the alleged case of death from the action of chloroform. *Lancet* 1848; 1: 175
2. Knight PR, 3rd, Bacon DR: An unexplained death: Hannah Greener and chloroform. *Anesthesiology* 2002; 96: 1250-3
3. Mendelson CL: The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 52: 191-205
4. Kallos T, Lampe KF, Orkin FK: Pulmonary aspiration of gastric contents. In: Orkin FK, Cooperman LH, *Complications in anesthesiology*. JB Lippincott Company 1983 ; 152-63. 1983
5. Toung TJ, Rosenfeld BA, Yoshiki A, Grayson RF, Traystman RJ: Sucralfate does not reduce the risk of acid aspiration pneumonitis. *Crit Care Med* 1993; 21: 1359-64
6. Gibbs CP, Schwartz DJ, Wynne JW, Hodd CI, Kuck EJ: Antacid pulmonary aspiration in the dog. *Anesthesiology* 1979; 51: 380-5
7. Warner MA, Warner ME, Weber JG: Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology* 1993; 78: 56-62
8. Sakai T, Planinsic RM, Quinlan JJ, Handley LJ, Kim TY, Hilmi IA: The incidence and outcome of perioperative pulmonary aspiration in a university hospital: a 4-year retrospective analysis. *Anesth Analg* 2006; 103: 941-7
9. Borland LM, Sereika SM, Woelfel SK, Saitz EW, Carrillo PA, Lupin JL, Motoyama EK: Pulmonary aspiration in pediatric patients during general anesthesia: incidence and outcome. *J Clin Anesth* 1998; 10: 95-102
10. Neelakanta G, Chikyarappa A: A review of patients with pulmonary aspiration of gastric contents during anesthesia reported to the Departmental Quality Assurance Committee. *J Clin Anesth* 2006; 18: 102-7
11. Bernardini A, Natalini G: Risk of pulmonary aspiration with laryngeal mask airway and tracheal tube: analysis on 65 712 procedures with positive pressure ventilation. *Anaesthesia* 2009; 64: 1289-94
12. Blitt CD, Gutman HL, Cohen DD, Weisman H, Dillon JB: "Silent" regurgitation and aspiration during general anesthesia. *Anesth Analg* 1970; 49: 707-13
13. Krantz ML, Edwards WL: The incidence of nonfatal aspiration in obstetric patients. *Anesthesiology* 1973; 39: 359
14. Kubota Y, Toyoda Y, Kubota H, Ueda Y, Asada A, Okamoto T, Matsuura H, Mori H, Sasai S, Hirose I, et al.: Frequency of anesthetic cardiac arrest and death in the operating room at a single general hospital over a 30-year period. *J Clin Anesth* 1994; 6: 227-38
15. La Rosa M, Piva L, Ravanelli A, Dindelli M, Pagnoni B: [Aspiration syndrome in cesarean section. Our experience from 1980 to 1990]. *Minerva Anestesiol* 1992; 58: 1213-20
16. Landreau B, Odin I, Nathan N: Inhalation gastrique: épidémiologie et facteurs de risque. *Ann Fr Anesth Réanim* 2009; 28: 206-10
17. Mellin-Olsen J, Fasting S, Gisvold SE: Routine preoperative gastric emptying is seldom indicated. A study of 85,594 anaesthetics with special focus on aspiration pneumonia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1184-8
18. Olsson GL, Hallen B, Hambraeus-Jonzon K: Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185,358 anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 84-92
19. Soreide E, Bjornestad E, Steen PA: An audit of perioperative aspiration pneumonitis in gynaecological and obstetric patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 14-9



20. Tiret L, Nivoche Y, Hatton F, Desmots JM, Vourc'h G: Complications related to anaesthesia in infants and children. A prospective survey of 40240 anaesthetics. *Br J Anaesth* 1988; 61: 263-9
21. Verghese C, Brimacombe JR: Survey of laryngeal mask airway usage in 11,910 patients: safety and efficacy for conventional and nonconventional usage. *Anesth Analg* 1996; 82: 129-33
22. Cohen MM, Duncan PG, Pope WD, Wolkenstein C: A survey of 112,000 anaesthetics at one teaching hospital (1975-83). *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 22-31
23. Kluger MT, Short TG: Aspiration during anaesthesia: a review of 133 cases from the Australian Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). *Anaesthesia* 1999; 54: 19-26
24. Auroy Y, Benhamou D, Pequignot F, Jouglu E, Lienhart A: Enquête mortalité Sfar-Inserm: analyse secondaire des décès par inhalation de liquide gastrique. *Ann Fr Anesth Réanim* 2009; 28: 200-5
25. Brimacombe JR, Berry A: The incidence of aspiration associated with the laryngeal mask airway: a meta-analysis of published literature. *J Clin Anesth* 1995; 7: 297-305
26. Engelhardt T, Webster NR: Pulmonary aspiration of gastric contents in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 83: 453-60
27. Cooper GM, McClure JH: Maternal deaths from anaesthesia. An extract from *Why Mothers Die 2000-2002, the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom: Chapter 9: Anaesthesia*. *Br J Anaesth* 2005; 94: 417-23
28. Warner M, Caplan R, Epstein B, Gibbs C, Keelr C, Leak J, Maltby R, Nickinovich D, Scheiner M, Weinlander C: Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology* 1999; 90: 896-905
29. Thompson AM, Wright DJ, Murray W, Ritchie GL, Burton HD, Stonebridge PA: Analysis of 153 deaths after upper gastrointestinal endoscopy: room for improvement? *Surg Endosc* 2004; 18: 22-5
30. Beck-Schimmer B, Bonvini JM: Bronchoaspiration: incidence, consequences and management. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 78-84
31. Lehot JJ, Saunier CF: Inhalation pulmonaire du contenu gastrique en anesthésie. Données physiologiques et pharmacologiques: applications a la prévention et au traitement. *Ann Fr Anesth Réanim* 1984; 3: 26-40
32. Crawford JS: The anaesthetist's contribution to maternal mortality. *Br J Anaesth* 1970; 42: 70-3
33. Greene NM, Bannister WK, Cohen B, Keet JE, Mancinelli MJ, Welch ET, Jr., Welch HJ: Survey of deaths associated with anesthesia in Connecticut; a review of 120,935 anaesthetics. *Conn Med* 1959; 23: 512-8
34. Harrison GG: Death attributable to anaesthesia. A 10-year survey (1967--1976). *Br J Anaesth* 1978; 50: 1041-6
35. Marx GF, Mateo CV, Orkin LR: Computer analysis of postanesthetic deaths. *Anesthesiology* 1973; 39: 54-8
36. Hunter AR, Moir DD: Confidential enquiry into maternal deaths. *Br J Anaesth* 1983; 55: 367-9
37. Ezri T, Szmuk P, Stein A, Konichezky S, Hagai T, Geva D: Peripartum general anaesthesia without tracheal intubation: incidence of aspiration pneumonia. *Anaesthesia* 2000; 55: 421-6

38. Benhamou D, Bouaziz H, Chassard D, Ducloy JC, Fuzier V, Laffon M, Mercier F, Raucoules M, Samii K: Anaesthetic practices for scheduled caesarean delivery: a 2005 French national survey. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 694-700
39. Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Breart G: La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2003. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35: 373-87
40. Debaene B, Jeanny A: Anesthésie pour estomac plein. *Les Essentiels*, 47e congrès SFAR 2005: 263-277
41. Ng A, Smith G: Gastroesophageal reflux and aspiration of gastric contents in anesthetic practice. *Anesth Analg* 2001; 93: 494-513
42. Raidoo DM, Rocke DA, Brock-Utne JG, Marszalek A, Engelbrecht HE: Critical volume for pulmonary acid aspiration: reappraisal in a primate model. *Br J Anaesth* 1990; 65: 248-50
43. Plourde G, Hardy JF: Aspiration pneumonia: assessing the risk of regurgitation in the cat. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 345-8
44. Hong JY, Park JW, Oh JI: Comparison of preoperative gastric contents and serum gastrin concentrations in pregnant and nonpregnant women. *J Clin Anesth* 2005; 17: 451-5
45. Porter JS, Bonello E, Reynolds F: The influence of epidural administration of fentanyl infusion on gastric emptying in labour. *Anaesthesia* 1997; 52: 1151-6
46. Jellish WS, Kartha V, Fluder E, Slogoff S: Effect of metoclopramide on gastric fluid volumes in diabetic patients who have fasted before elective surgery. *Anesthesiology* 2005; 102: 904-9
47. Carp H, Jayaram A, Stoll M: Ultrasound examination of the stomach contents of parturients. *Anesth Analg* 1992; 74: 683-7
48. Jayaram A, Bowen MP, Deshpande S, Carp HM: Ultrasound examination of the stomach contents of women in the postpartum period. *Anesth Analg* 1997; 84: 522-6
49. Scott AM, Kellow JE, Shuter B, Nolan JM, Hoschl R, Jones MP: Effects of cigarette smoking on solid and liquid intragastric distribution and gastric emptying. *Gastroenterology* 1993; 104: 410-6
50. Wong PW, Kadakia SC, McBiles M: Acute effect of nicotine patch on gastric emptying of liquid and solid contents in healthy subjects. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2165-71
51. Bujanda L: The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3374-82
52. Pertwee RG: Cannabinoids and the gastrointestinal tract. *Gut* 2001; 48: 859-67
53. Wong CA, McCarthy RJ, Fitzgerald PC, Raikoff K, Avram MJ: Gastric emptying of water in obese pregnant women at term. *Anesth Analg* 2007; 105: 751-5
54. Wong CA, Loffredi M, Ganchiff JN, Zhao J, Wang Z, Avram MJ: Gastric emptying of water in term pregnancy. *Anesthesiology* 2002; 96: 1395-400
55. Maltby JR, Pytka S, Watson NC, Cowan RA, Fick GH: Drinking 300 mL of clear fluid two hours before surgery has no effect on gastric fluid volume and pH in fasting and non-fasting obese patients. *Can J Anaesth* 2004; 51: 111-5
56. Haavik PE, Soreide E, Hofstad B, Steen PA: Does preoperative anxiety influence gastric fluid volume and acidity? *Anesth Analg* 1992; 75: 91-4
57. Lydon A, McGinley J, Cooke T, Duggan PF, Shorten GD: Effect of anxiety on the rate of gastric emptying of liquids. *Br J Anaesth* 1998; 81: 522-5
58. Nygren J, Thorell A, Jacobsson H, Larsson S, Schnell PO, Hysten L, Ljungqvist O: Preoperative gastric emptying. Effects of anxiety and oral carbohydrate administration. *Ann Surg* 1995; 222: 728-34

59. Bretagne JF, Richard-Molard B, Honnorat C: Gastroesophageal reflux in the French general population: national survey of 8000 adults. *Press Med* 2006; 35: 23-31
60. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI: Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2840-4
61. Jones MJ, Mitchell RW, Hindocha N, James RH: The lower oesophageal sphincter in the first trimester of pregnancy: comparison of supine with lithotomy positions. *Br J Anaesth* 1988; 61: 475-6
62. Brock-Utne JG, Dow TGB, Dunopoulos GE: Gastric and lower oesophageal sphincter (LOS) pressure in early pregnancy. *Br J Anaesth* 1981; 33: 381-384
63. Ferrer M, Bauer TT, Torres A, Hernandez C, Piera C: Effect of nasogastric tube size on gastroesophageal reflux and microaspiration in intubated patients. *Ann Intern Med* 1999; 130: 991-4
64. Brock-Utne JG, Rubin J, Welman S, Dimopoulos GE, Moshal MG, Downing JW: The action of commonly used antiemetics on the lower oesophageal sphincter. *Br J Anaesth* 1978; 50: 295-8
65. Chaussade S, Michopoulos S, Sogni P, Guerre J, Couturier D: Motilin agonist erythromycin increases human lower esophageal sphincter pressure by stimulation of cholinergic nerves. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 381-4
66. Smith G, Dalling R, Williams TI: Gastro-oesophageal pressure gradient changes produced by induction of anaesthesia and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1978; 50: 1137-43
67. Hunt PC, Cotton BR, Smith G: Comparison of the effects of pancuronium and atracurium on the lower esophageal sphincter. *Anesth Analg* 1984; 63: 65-8
68. Hunt PC, Cotton BR, Smith G: Barrier pressure and muscle relaxants. Comparison of the effects of pancuronium and vecuronium on the lower oesophageal sphincter. *Anaesthesia* 1984; 39: 412-5
69. Jean G, Cortambert F, Roy P, Foussat C, Moussa M, Dodat H, Bertrix L: Etude du reflux gastro-oesophagien (RGO) par pHmétrie continue chez l'enfant sous anesthésie caudale. *Ann Fr Anesth Réanim* 1989; 8 Suppl: R28
70. Hall AW, Moossa AR, Clark J, Cooley GR, Skinner DB: The effects of premedication drugs on the lower oesophageal high pressure zone and reflux status of rhesus monkeys and man. *Gut* 1975; 16: 347-52
71. Chassard D, Tournadre JP, Berrada KR, Bryssine B, Bouletreau P: Effect of halothane, isoflurane and desflurane on lower oesophageal sphincter tone. *Br J Anaesth* 1996; 77: 781-3
72. Tournadre JP, Chassard D, Berrada KR, Bouletreau P: Effect of pneumoperitoneum and Trendelenburg position on gastro-oesophageal reflux and lower oesophageal sphincter pressure. *Br J Anaesth* 1996; 76: 130-2
73. Chen KZ, Pan JH, Ji XA: The effects of three kinds of anesthesia on lower esophageal sphincter pressure. *Can J Anaesth* 1990; 37: S59
74. Sellick BA: Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia. *Lancet* 1961; 2: 404-6
75. Chassard D, Tournadre JP, Berrada KR, Bouletreau P: Cricoid pressure decreases lower oesophageal sphincter tone in anaesthetized pigs. *Can J Anaesth* 1996; 43: 414-7
76. Tournadre JP, Chassard D, Berrada KR, Bouletreau P: Cricoid cartilage pressure decreases lower esophageal sphincter tone. *Anesthesiology* 1997; 86: 7-9
77. Garrard A, Campbell AE, Turley A, Hall JE: The effect of mechanically-induced cricoid force on lower oesophageal sphincter pressure in anaesthetised patients. *Anaesthesia* 2004; 59: 435-9

78. Skinner HJ, Bedfordth NM, Girling KJ, Mahajan RP: Effect of cricoid pressure on gastro-oesophageal reflux in awake subjects. *Anaesthesia* 1999; 54: 798-800
79. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1095-1103
80. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI: The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000; 92: 977-84
81. Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, Jouglia E: Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 2006; 105: 1087-97
82. Hardy JF, Lepage Y, Bonneville-Chouinard N: Occurrence of gastroesophageal reflux on induction of anaesthesia does not correlate with the volume of gastric contents. *Can J Anaesth* 1990; 37: 502-8
83. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F: Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-8
84. Duvaldestin P, Cunin P, Plaud B, Maison P: Enquête de pratique sur l'utilisation en France des curares chez l'adulte en anesthésie. *Ann Fr Anesth Réanim* 2008; 27: 483-9
85. Tourtier JP, Compain M, Petitjeans F, Villevieille T, Chevalier JF, Mercier FJ, Benhamou D: Acid aspiration prophylaxis in obstetrics in France: a comparative survey of 1998 vs. 1988 French practice. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 89-94
86. Zieleskiewicz L, Bellefleur JP, Antonini F, Ortega D, Leone M, Martin C: Gestion des voies aériennes supérieures en fin d'accouchement: enquête de pratique. *Ann Fr Anesth Réanim* 2009; 28: 119-23
87. Clergue F, Auroy Y, Pequignot F, Jouglia E, Lienhart A, Laxenaire MC: French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology* 1999; 91: 1509-20
88. Benhamou D: French obstetric anaesthetists and acid aspiration prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol* 1993; 10: 27-32
89. Benhamou D, Mercier FJ: Prévention du syndrome de Mendelson en obstétrique: l'intubation trachéale doit-elle demeurer un principe intangible ? *Ann Fr Anesth Réanim* 2009; 28: 115-8
90. Soreide E, Eriksson LI, Hirlekar G, Eriksson H, Henneberg SW, Sandin R, Raeder J: Pre-operative fasting guidelines: an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1041-7
91. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology* 1999; 90: 896-905
92. Kubli M, Scrutton MJ, Seed PT, O'Sullivan G: An evaluation of isotonic "sport drinks" during labor. *Anesth Analg* 2002; 94: 404-8
93. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation: Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. 2006
94. Holdsworth JD, Furness RM, Roulston RG: A comparison of apomorphine and stomach tubes for emptying the stomach before general anaesthesia in obstetrics. *Br J Anaesth* 1974; 46: 526-9

95. Brock-Utne JG, 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
96. Kristensen MS, Gellert S, Bach AB, Jensen TK: Hemodynamics and arterial oxygen saturation during preoperative emptying of the stomach. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 342-4
97. Schulze-Delrieu K: Drug therapy. Metoclopramide. *N Engl J Med* 1981; 305: 28-33
98. Albibi R, McCallum RW: Metoclopramide: pharmacology and clinical application. *Ann Intern Med* 1983; 98: 86-95
99. Booth CM, Heyland DK, Paterson WG: Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30: 1429-35
100. MacLaren R, Kuhl DA, Gervasio JM, Brown RO, Dickerson RN, Livingston TN, Swift K, Headley S, Kudsk KA, Lima JJ: Sequential single doses of cisapride, erythromycin, and metoclopramide in critically ill patients intolerant to enteral nutrition: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Crit Care Med* 2000; 28: 438-44
101. Cohen SE, Jasson J, Talafre ML, Chauvelot-Moachon L, Barrier G: Does metoclopramide decrease the volume of gastric contents in patients undergoing cesarean section? *Anesthesiology* 1984; 61: 604-7
102. Bala I, Prasad K, Bhukal I, Nakra D, Pratap M: Effect of preoperative oral erythromycin, erythromycin-ranitidine, and ranitidine-metoclopramide on gastric fluid pH and volume. *J Clin Anesth* 2008; 20: 30-4
103. Hancock BD, Bowen-Jones E, Dixon R, Dymock IW, Cowley DJ: The effect of metoclopramide on gastric emptying of solid meals. *Gut* 1974; 15: 462-7
104. De Oliveira GS, Jr., Castro-Alves LJ, Chang R, Yaghmour E, McCarthy RJ: Systemic metoclopramide to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis without Fujii's studies. *Br J Anaesth* 2012; 109: 688-97
105. Franzese A, Borrelli O, Corrado G, Rea P, Di Nardo G, Grandinetti AL, Dito L, Cucchiara S: Domperidone is more effective than cisapride in children with diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 951-7
106. Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinle C, Rayner CK, Samsom M: Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabet Med* 2002; 19: 177-94
107. Asai T, Murao K, Shingu K: Pre-operative oral erythromycin reduces residual gastric volume and acidity. *Br J Anaesth* 2000; 85: 861-4
108. Bhatia N, Palta S, Arora K: Comparison of the effect of a single dose of erythromycin with pantoprazole on gastric content volume and acidity in elective general surgery patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27: 195-8
109. Coffin B, Pocard M, Panis Y, Riche F, Laine MJ, Bitoun A, Lemann M, Bouhnik Y, Valleur P: Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 174-9
110. Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, Giostra E, Burckhardt B, Ory G, De Saussure P, Armenian B, De Peyer R, Hadengue A: Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 17-23
111. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Boelle PY, Becquemont L, Poupon R: Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1211-5
112. El-Orbany M, Connolly LA: Rapid sequence induction and intubation: current controversy. *Anesth Analg* 2010; 110: 1318-25

113. Stept WJ, Safar P: Rapid induction-intubation for prevention of gastric-content aspiration. *Anesth Analg* 1970; 49: 633-6
114. Tran DO: The correct position of the head and neck for rapid sequence induction. *Anesthesiology* 1987; 67: 861
115. Cameron JL, Zuidema GD: Aspiration pneumonia. Magnitude and frequency of the problem. *JAMA* 1972; 219: 1194-6
116. Crawford JS: Anaesthesia for caesarean section: a proposal for evaluation, with analysis of a method. *Br J Anaesth* 1962; 34: 179-94
117. Hamilton WK, Eastwood DW: A study of denitrogenation with some inhalation anesthetic systems. *Anesthesiology* 1955; 16: 861-7
118. Baraka AS, Taha SK, Aouad MT, El-Khatib MF, Kawkabani NI: Preoxygenation: comparison of maximal breathing and tidal volume breathing techniques. *Anesthesiology* 1999; 91: 612-6
119. Gambee AM, Hertzka RE, Fisher DM: Preoxygenation techniques: comparison of three minutes and four breaths. *Anesth Analg* 1987; 66: 468-70
120. Vanner RG, Asai T: Safe use of cricoid pressure. *Anaesthesia* 1999; 54: 1-3
121. Smith KJ, Dobranowski J, Yip G, Dauphin A, Choi PT: Cricoid pressure displaces the esophagus: an observational study using magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 2003; 99: 60-4
122. Rice MJ, Mancuso AA, Gibbs C, Morey TE, Gravenstein N, Deitte LA: Cricoid pressure results in compression of the postcricoid hypopharynx: the esophageal position is irrelevant. *Anesth Analg* 2009; 109: 1546-52
123. Turgeon AF, Nicole PC, Trepanier CA, Marcoux S, Lessard MR: Cricoid pressure does not increase the rate of failed intubation by direct laryngoscopy in adults. *Anesthesiology* 2005; 102: 315-9
124. Herman NL, Carter B, Van Decar TK: Cricoid pressure: teaching the recommended level. *Anesth Analg* 1996; 83: 859-63
125. Oglesby AJ: Should etomidate be the induction agent of choice for rapid sequence intubation in the emergency department? *Emerg Med J* 2004; 21: 655-9
126. Debaene B, Cros AM: La curarisation facilite-t-elle l'intubation trachéale ? *Ann Fr Anesth Réanim* 2003; 22: 356s-9s
127. Debaene B, Bruder N, Chollet-Rivier M: Agents d'induction : agents intraveineux, agents halogénés, morphiniques et curares ; monitoring. *Ann Fr Anesth Réanim* 2003; 22: 53s-59s
128. Mertes PM, Laxenaire MC: Epidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoides peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (Janvier 2001-Décembre 2002). *Ann Fr Anesth Réanim* 2004; 23: 1133-43
129. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M: Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009; 110: 1020-5
130. Koerber JP, Roberts GE, Whitaker R, Thorpe CM: Variation in rapid sequence induction techniques: current practice in Wales. *Anaesthesia* 2009; 64: 54-9
131. Réanimation des formes graves de prééclampsie. Conférence d'experts. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, 2000.
132. Weiler N, Heinrichs W, Dick W: Assessment of pulmonary mechanics and gastric inflation pressure during mask ventilation. *Prehosp Disaster Med* 1995; 10: 101-5
133. Brown JP, Werrett G: Bag-mask ventilation in rapid sequence induction. *Anaesthesia* 2009; 64: 784-5

134. Clements P, Washington SJ, McCluskey A: Should patients be manually ventilated during rapid sequence induction of anaesthesia? *Br J Hosp Med (Lond)* 2009; 70: 424
135. Conférence de Consensus : Prise en charge des voies aériennes en anesthésie adulte, à l'exception de l'intubation difficile. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, 2002
136. Meunier P, Minaire F, Lambert R: La digestion, chapitres 1 : innervation des organes digestifs, 10 : introduction à la motricité digestive, 12 : motricité gastrique, 13 : motricité de l'intestin grêle, 1988, 209 pages.
137. Ropert A, Zerbib F: Troubles de la vidange gastrique : rappels physiologiques et physiopathologie. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Gastro-entérologie 9-007-H-10*, 1999, 6 pages
138. Furness JB, Bornstein JC, Murphy R, Pompolo S: Roles of peptides in transmission in the enteric nervous system. *Trends Neurosci* 1992; 15: 66-71
139. Miolan JP: Commande nerveuse extrinsèque de la motricité gastrique. *Gastroenterol Clin Biol* 1985; 9: 590-601
140. Davison JS: Innervation of the gastrointestinal tract. In: *A guide to gastrointestinal motility*, edited by Christensen J, Wingate DL, 1983; 1:1-47
141. Azpiroz F, Malagelada JR: Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat. *Am J Physiol* 1985; 248: G229-37
142. Azpiroz F, Malagelada JR: Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis. *Gastroenterology* 1987; 92: 934-43
143. Szurszewski JH: A migrating electric complex of canine small intestine. *Am J Physiol* 1969; 217: 1757-63
144. Vantrappen G, Janssens J, Hellemans J, Ghoois Y: The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. *J Clin Invest* 1977; 59: 1158-66
145. Ropert A, des Varannes SB, Bizais Y, Roze C, Galmiche JP: Simultaneous assessment of liquid emptying and proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology* 1993; 105: 667-74
146. Parkman HP, Harris AD, Krevsky B, Urbain JL, Maurer AH, Fisher RS: Gastrointestinal motility and dysmotility: an update on techniques available for evaluation. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 869-92
147. Houghton LA, Read NW, Heddle R, Horowitz M, Collins PJ, Chatterton B, Dent J: Relationship of the motor activity of the antrum, pylorus, and duodenum to gastric emptying of a solid-liquid mixed meal. *Gastroenterology* 1988; 94: 1285-91
148. Camilleri M, Malagelada JR, Brown ML, Becker G, Zinsmeister AR: Relation between antral motility and gastric emptying of solids and liquids in humans. *Am J Physiol* 1985; 249: G580-5
149. Kelly KA: Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. *Am J Physiol* 1980; 239: G71-6
150. Wilbur BG, Kelly KA: Effect of proximal gastric, complete gastric, and truncal vagotomy on canine gastric electric activity, motility, and emptying. *Ann Surg* 1973; 178: 295-303
151. Hinder RA, Kelly KA: Canine gastric emptying of solids and liquids. *Am J Physiol* 1977; 233: E335-40
152. Xu L, Depoortere I, Tomasetto C, Zandecki M, Tang M, Timmermans JP, Peeters TL: Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Regul Pept* 2005; 124: 119-25

153. Ter Beek WP, Muller ES, van den Berg M, Meijer MJ, Biemond I, Lamers CB: Motilin receptor expression in smooth muscle, myenteric plexus, and mucosa of human inflamed and noninflamed intestine. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 612-9
154. Itoh Z, Aizawa R, Takeuchi S, Couch EF: Hunger contractions and motilin. In: *Proceedings of the fifth international symposium on gastrointestinal motility*, edited by G. Vantrappen. Herentals, Belgium: Typoff, 1975, p.48-55.
155. Janssens J, Vantrappen G, Peeters TL: The activity front of the migrating motor complex of the human stomach but not of the small intestine is motilin-dependent. *Regul Pept* 1983; 6: 363-9
156. Rees WD, Malagelada JR, Miller LJ, Go VL: Human interdigestive and postprandial gastrointestinal motor and gastrointestinal hormone patterns. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 321-9
157. Itoh Z, Takahashi I: Periodic contractions of the canine gallbladder during the interdigestive state. *Am J Physiol* 1981; 240: G183-9
158. Sarna S, Stoddard C, Belbeck L, McWade D: Intrinsic nervous control of migrating myoelectric complexes. *Am J Physiol* 1981; 241: G16-23
159. Depoortere I, Peeters TL, Vantrappen G: Development of motilin receptors and of motilin- and erythromycin-induced contractility in rabbits. *Gastroenterology* 1990; 99: 652-8
160. Domschke W, Strunz U, Mitznegg P, Domschke S, Wunsch E, Demling L: Motilin and motilin analogues: mode of action. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1976; 39: 25-8
161. Thomas PA, Kelly KA, Go VL: Does motilin regulate canine interdigestive gastric motility? *Dig Dis Sci* 1979; 24: 577-82
162. Tanaka T, Kendrick ML, Zyromski NJ, Meile T, Sarr MG: Vagal innervation modulates motor pattern but not initiation of canine gastric migrating motor complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G283-92
163. Boivin M, Pinelo LR, St-Pierre S, Poitras P: Neural mediation of the motilin motor effect on the human antrum. *Am J Physiol* 1997; 272: G71-6
164. Victor G: Les méthodes d'évaluation de la motricité gastrique chez le diabétique. *Revue de l'ACOMEN* 1999; 5: 355-68
165. Bommelaer G, Dapoigny M: Motricité digestive : pharmacologie et méthodes d'exploration. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Gastro-entérologie* 9-008-A-10, 1999, 8 pages
166. Fone DR, Horowitz M, Maddox A, Akkermans LM, Read NW, Dent J: Gastroduodenal motility during the delayed gastric emptying induced by cold stress. *Gastroenterology* 1990; 98: 1155-61
167. Stanghellini V, Malagelada JR, Zinsmeister AR, Go VL, Kao PC: Stress-induced gastroduodenal motor disturbances in humans: possible humoral mechanisms. *Gastroenterology* 1983; 85: 83-91
168. Annesse V, Janssens J, Vantrappen G, Tack J, Peeters TL, Willemse P, Van Cutsem E: Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination. *Gastroenterology* 1992; 102: 823-8
169. Dive A, Miesse C, Galanti L, Jamart J, Evrard P, Gonzalez M, Installe E: Effect of erythromycin on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1995; 23: 1356-62
170. Fraser R, Shearer T, Fuller J, Horowitz M, Dent J: Intravenous erythromycin overcomes small intestinal feedback on antral, pyloric, and duodenal motility. *Gastroenterology* 1992; 103: 114-9



171. Itoh Z, Nakaya M, Suzuki T, Arai H, Wakabayashi K: Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am J Physiol* 1984; 247: G688-94
172. Tack J, Janssens J, Vantrappen G, Peeters T, Annese V, Depoortere I, Muls E, Bouillon R: Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992; 103: 72-9
173. Bruley des Varannes S, Parys V, Ropert A, Chayvialle JA, Roze C, Galmiche JP: Erythromycin enhances fasting and postprandial proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology* 1995; 109: 32-9
174. Berstad A, Hausken T, Gilja OH, Thune N, Matre K, Odegaard S: Volume measurements of gastric antrum by 3-D ultrasonography and flow measurements through the pylorus by duplex technique. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 97S-100S
175. De Schepper HU, Cremonini F, Chitkara D, Camilleri M: Assessment of gastric accommodation: overview and evaluation of current methods. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 275-85
176. Thompson DG, Richelson E, Malagelada JR: Perturbation of upper gastrointestinal function by cold stress. *Gut* 1983; 24: 277-83
177. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urbain JL, De Roo M, Muls E, Bouillon R: Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med* 1990; 322: 1028-31
178. Urbain JL, Vantrappen G, Janssens J, Van Cutsem E, Peeters T, De Roo M: Intravenous erythromycin dramatically accelerates gastric emptying in gastroparesis diabeticorum and normals and abolishes the emptying discrimination between solids and liquids. *J Nucl Med* 1990; 31: 1490-3
179. Newman A: Breath-analysis tests in gastroenterology. *Gut* 1974; 15: 308-23
180. Ghoo YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G: Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993; 104: 1640-7
181. Maes BD, Mys G, Geypens BJ, Evenepoel P, Ghoo YF, Rutgeerts PJ: Gastric emptying flow curves separated from carbon-labeled octanoic acid breath test results. *Am J Physiol* 1998; 275: G169-75
182. Chey WD, Shapiro B, Zawadski A, Goodman K: Gastric emptying characteristics of a novel (13)C-octanoate-labeled muffin meal. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 394-9
183. Chassard D, Lansiaux S, Duflo F, Mion F, Bleyzac N, Debon R, Allaouchiche B: Effects of subhypnotic doses of propofol on gastric emptying in volunteers. *Anesthesiology* 2002; 97: 96-101
184. Maes BD, Hiele MI, Geypens BJ, Rutgeerts PJ, Ghoo YF, Vantrappen G: Pharmacological modulation of gastric emptying rate of solids as measured by the carbon labelled octanoic acid breath test: influence of erythromycin and propantheline. *Gut* 1994; 35: 333-7
185. Clements JA, Heading RC, Nimmo WS, Prescott LF: Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 420-31
186. Naslund E, Bogefors J, Gryback P, Jacobsson H, Hellstrom PM: Gastric emptying: comparison of scintigraphic, polyethylene glycol dilution, and paracetamol tracer assessment techniques. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 375-9
187. Ong BY, Palahniuk RJ, Cumming M: Gastric volume and pH in out-patients. *Can Anaesth Soc J* 1978; 25: 36-9

188. Taylor WJ, Champion MC, Barry AW, Hurtig JB: Measuring gastric contents during general anaesthesia: evaluation of blind gastric aspiration. *Can J Anaesth* 1989; 36: 51-4
189. Cook-Sather SD, Liacouras CA, Previte JP, Markakis DA, Schreiner MS: Gastric fluid measurement by blind aspiration in paediatric patients: a gastroscopic evaluation. *Can J Anaesth* 1997; 44: 168-72
190. Perlas A, Mitsakakis N, Liu L, Cino M, Haldipur N, Davis L, Cubillos J, Chan V: Validation of a mathematical model for ultrasound assessment of gastric volume by gastroscopic examination. *Anesth Analg* 2013; 116: 357-63
191. Hardy JF, Plourde G, Lebrun M, Cote C, Dube S, Lepage Y: Determining gastric contents during general anaesthesia: evaluation of two methods. *Can J Anaesth* 1987; 34: 474-7
192. Maughan RJ, Leiper JB: Methods for the assessment of gastric emptying in humans: an overview. *Diabet Med* 1996; 13: S6-10
193. Hurwitz A: Measuring gastric volume by dye dilution. *Gut* 1981; 22: 85-93
194. Bouras EP, Delgado-Aros S, Camilleri M, Castillo EJ, Burton DD, Thomforde GM, Chial HJ: SPECT imaging of the stomach: comparison with barostat, and effects of sex, age, body mass index, and fundoplication. *Single photon emission computed tomography. Gut* 2002; 51: 781-6
195. De Schepper H, Camilleri M, Cremonini F, Foxx-Orenstein A, Burton D: Comparison of gastric volumes in response to isocaloric liquid and mixed meals in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 567-73
196. Bateman DN, Whittingham TA: Measurement of gastric emptying by real-time ultrasound. *Gut* 1982; 23: 524-7
197. Holt S, Cervantes J, Wilkinson AA, Wallace JH: Measurement of gastric emptying rate in humans by real-time ultrasound. *Gastroenterology* 1986; 90: 918-23
198. Hveem K, Sun WM, Hebbard G, Horowitz M, Doran S, Dent J: Relationship between ultrasonically detected phasic antral contractions and antral pressure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G95-101
199. Holt S, McDicken WN, Anderson T, Stewart IC, Heading RC: Dynamic imaging of the stomach by real-time ultrasound--a method for the study of gastric motility. *Gut* 1980; 21: 597-601
200. King PM, Adam RD, Pryde A, McDicken WN, Heading RC: Relationships of human antroduodenal motility and transpyloric fluid movement: non-invasive observations with real-time ultrasound. *Gut* 1984; 25: 1384-91
201. Koenig SJ, Lakticova V, Mayo PH: Utility of ultrasonography for detection of gastric fluid during urgent endotracheal intubation. *Intensive Care Med* 2011; 37: 627-31
202. Fujigaki T, Fukusaki M, Nakamura H, Shibata O, Sumikawa K: Quantitative evaluation of gastric contents using ultrasound. *J Clin Anesth* 1993; 5: 451-5
203. Perlas A, Chan VW, Lupu CM, Mitsakakis N, Hanbidge A: Ultrasound assessment of gastric content and volume. *Anesthesiology* 2009; 111: 82-9
204. Whittingham TA, Bateman DN: Measurement of stomach volume by real-time ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1983; Suppl 2: 459-63
205. Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, Calletti T, Gaiani S, Labo G: Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology* 1985; 89: 752-9
206. Ricci R, Bontempo I, Corazziari E, La Bella A, Torsoli A: Real time ultrasonography of the gastric antrum. *Gut* 1993; 34: 173-6
207. Marzio L, Giacobbe A, Conoscitore P, Facciorusso D, Frusciante V, Modoni S: Evaluation of the use of ultrasonography in the study of liquid gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 496-500

208. Bolondi L, Santi V, Bortolotti M, Li Bassi S, Turba E: Correlation between scintigraphic and ultrasonographic assessment of gastric emptying. *Gastroenterology* 1986; 90: 1349
209. Hveem K, Hausken T, Berstad A: Ultrasonographic assessment of fasting liquid content in the human stomach. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 786-9
210. Benini L, Sembenini C, Heading RC, Giorgetti PG, Montemezzi S, Zamboni M, Di Benedetto P, Brighenti F, Vantini I: Simultaneous measurement of gastric emptying of a solid meal by ultrasound and by scintigraphy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2861-5
211. Darwiche G, Almer LO, Bjorgell O, Cederholm C, Nilsson P: Measurement of gastric emptying by standardized real-time ultrasonography in healthy subjects and diabetic patients. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 673-82
212. Darwiche G, Ostman EM, Liljeberg HG, Kallinen N, Bjorgell O, Bjorck IM, Almer LO: Measurements of the gastric emptying rate by use of ultrasonography: studies in humans using bread with added sodium propionate. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 254-8
213. Ahluwalia NK, Thompson DG, Mamtora H, Troncon L, Hindle J, Hollis S: Evaluation of human postprandial antral motor function using ultrasound. *Am J Physiol* 1994; 266: G517-22
214. Cubillos J, Tse C, Chan VW, Perlas A: Bedside ultrasound assessment of gastric content: an observational study. *Can J Anaesth* 2012; 59: 416-23
215. Darwiche G, Bjorgell O, Thorsson O, Almer LO: Correlation between simultaneous scintigraphic and ultrasonographic measurement of gastric emptying in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 459-66
216. Irvine EJ, Tougas G, Lappalainen R, Bathurst NC: Reliability and interobserver variability of ultrasonographic measurement of gastric emptying rate. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 803-10
217. Cappello G, Malatesta MG, Ferri A, Ciccaglione AF, Toracchio S, Grossi L, Marzio L: Gastric emptying of a solid-liquid meal measured with <sup>13</sup>C octanoic acid breath test and real-time ultrasonography: a comparative study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3097-100
218. Kaji M, Nomura M, Tamura Y, Ito S: Relationships between insulin resistance, blood glucose levels and gastric motility: an electrogastrography and external ultrasonography study. *J Med Invest* 2007; 54: 168-76
219. Scrutton MJ, Metcalfe GA, Lowy C, Seed PT, O'Sullivan G: Eating in labour. A randomised controlled trial assessing the risks and benefits. *Anaesthesia* 1999; 54: 329-34
220. Newell SJ, Chapman S, Booth IW: Ultrasonic assessment of gastric emptying in the preterm infant. *Arch Dis Child* 1993; 69: 32-6
221. Tomomasa T, Tabata M, Nako Y, Kaneko H, Morikawa A: Ultrasonographic assessment of intragastric volume in neonates: factors affecting the relationship between intragastric volume and antral cross-sectional area. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 815-20
222. Hausken T, Berstad A: Wide gastric antrum in patients with non-ulcer dyspepsia. Effect of cisapride. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 427-32
223. Carlson AJ: The American Physiological Society. *Science* 1912; 35: 193-5
224. Thompson DG, Richelson E, Malagelada JR: Perturbation of gastric emptying and duodenal motility through the central nervous system. *Gastroenterology* 1982; 83: 1200-6
225. Selye H: *Stress in health and disease*. Boston: Butterworths, 1976.
226. Guillemin R, Vargo T, Rossier J, Minick S, Ling N, Rivier C, Vale W, Bloom F: beta-Endorphin and adrenocorticotropin are selected concomitantly by the pituitary gland. *Science* 1977; 197: 1367-9
227. Lovallo W: The cold pressor test and autonomic function: a review and integration. *Psychophysiology* 1975; 12: 268-82

228. Stanghellini V, Malagelada JR, Zinsmeister AR, Go VL, Kao PC: Effect of opiate and adrenergic blockers on the gut motor response to centrally acting stimuli. *Gastroenterology* 1984; 87: 1104-13
229. Ralphs DN, Bloom SR, Lawson-Smith C, Thomson J: Proceedings: The relationship between gastric emptying rate and plasma enteroglucagon concentration. *Gut* 1975; 16: 406
230. MacGregor IL, Gueller R, Watts HD, Meyer JH: The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in man. *Gastroenterology* 1976; 70: 190-6
231. Itoh Z, Omura S: Motilide, a new family of macrolide compounds mimicing motilin *Dig Dis Sci* 1987; 32: 915
232. Peeters TL: Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. *Gastroenterology* 1993; 105: 1886-99
233. Peeters T, Matthijs G, Depoortere I, Cachet T, Hoogmartens J, Vantrappen G: Erythromycin is a receptor motilin agonist. *Am J Physiol* 1989; 257: G470-4
234. Peeters T, Depoortere I, Macielag MJ, Dharanipragada R, Marvin MS, Florance JR, Vantrappen G, Galdes A: The motilin antagonist ANQ-11125 blocks erythromycin-induced contractions in vitro (abstr). *Gastroenterology* 1993; 104: A564
235. Tack J, Janssens W, Janssens J, Vantrappen G, Wood JD: Electrophysiological evidence for the presence of motilide receptors on myenteric neurons in the gastric antrum of the guinea pig *J Gastrointest Motil* 1991; 3: 203
236. Mathis C: Motilides : des gastrokinétiques aux mécanismes. *Hépatogastro* 1996; 3: 21-5
237. Coulie B, Tack J, Peeters T, Janssens J: Involvement of two different pathways in the motor effects of erythromycin on the gastric antrum in humans. *Gut* 1998; 43: 395-400
238. Athanasakis E, Chrysos E, Zoras OJ, Tsiaoussis J, Karkavitsas N, Xynos E: Octreotide enhances the accelerating effect of erythromycin on gastric emptying in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1563-70
239. De Smet B, Mitselos A, Depoortere I: Motilin and ghrelin as prokinetic drug targets. *Pharmacol Ther* 2009; 123: 207-23
240. Tzovaras G, Xynos E, Chrysos E, Mantides A, Vassilakis JS: The effect of intravenous erythromycin on esophageal motility in healthy subjects. *Am J Surg* 1996; 171: 316-9
241. Bormans V, Peeters TL, Janssens J, Pearce D, Vandeweerd M, Vantrappen G: In man, only activity fronts that originate in the stomach correlate with motilin peaks. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 781-4
242. Boivin MA, Carey MC, Levy H: Erythromycin accelerates gastric emptying in a dose-response manner in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 5-8
243. Petrakis IE, Kogerakis N, Prokopakis G, Zacharioudakis G, Antonakakis S, Vrachassotakis N, Chalkiadakis G: Hyperglycemia attenuates erythromycin-induced acceleration of liquid-phase gastric emptying of hypertonic liquids in healthy subjects. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 67-72
244. Barnert J, Goebel J, Neeser G, Wienbeck M: High doses of catecholamines diminish the effect of erythromycin on antral motility and gastric emptying in intensive care unit patients. In: *intestinal tract in anesthesia, the perioperative period, and intensive care*. New York: Springer Verlag 1999: 83-7
245. Annese V, Lombardi G, Frusciante V, Germani U, Andriulli A, Bassotti G: Cisapride and erythromycin prokinetic effects in gastroparesis due to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 599-603

246. Mozwez H, Pavel D, Pitrak D, Orellana P, Schlesinger PK, Layden TJ: Erythromycin stearate as prokinetic agent in postvagotomy gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 902-5
247. Sjogren RW: Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1265-82
248. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemoe KD, Pitt HA, Cameron JL: Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 1993; 218: 229-37
249. Erbas T, Varoglu E, Erbas B, Tastekin G, Akalin S: Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1993; 16: 1511-4
250. Conférence de consensus : complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Société Nationale Française de Gastro-entérologie, 2003
251. Berne JD, Norwood SH, McAuley CE, Vallina VL, Villareal D, Weston J, McClarty J: Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: a randomized, controlled trial. *J Trauma* 2002; 53: 422-5
252. Reignier J, Bensaid S, Perrin-Gachadoat D, Burdin M, Boiteau R, Tenailon A: Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 1237-41
253. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Holloway RH: Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Crit Care Med* 2007; 35: 483-9
254. MacLaren R, Kiser TH, Fish DN, Wischmeyer PE: Erythromycin vs metoclopramide for facilitating gastric emptying and tolerance to intragastric nutrition in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 412-9
255. Chapman MJ, Fraser RJ, Kluger MT, Buist MD, De Nichilo DJ: Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding. *Crit Care Med* 2000; 28: 2334-7
256. Zaloga GP, Marik P: Promotility agents in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 2657-9
257. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, Garcia-Rey C, Dal-Re R, Baquero F: *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 767-73
258. Hawkyard CV, Koerner RJ: The use of erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent in adult critical care: benefits versus risks. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 347-58
259. Narchi P, Benhamou D, Elhaddoury M, Locatelli C, Fernandez H: Interactions of pre-operative erythromycin administration with general anaesthesia. *Can J Anaesth* 1993; 40: 444-7
260. Joffe AM, Hetzel S, Liew EC: A two-handed jaw-thrust technique is superior to the one-handed "EC-clamp" technique for mask ventilation in the apneic unconscious person. *Anesthesiology* 2010; 113: 873-9
261. von Goedecke A, Voelckel WG, Wenzel V, Hormann C, Wagner-Berger HG, Dorges V, Lindner KH, Keller C: Mechanical versus manual ventilation via a face mask during the induction of anesthesia: a prospective, randomized, crossover study. *Anesth Analg* 2004; 98: 260-3, table of contents
262. von Goedecke A, Wenzel V, Hormann C, Voelckel WG, Wagner-Berger HG, Zecha-Stallinger A, Luger TJ, Keller C: Effects of face mask ventilation in apneic patients

with a resuscitation ventilator in comparison with a bag-valve-mask. *J Emerg Med* 2006; 30: 63-7

263. Bland JM, Altman DG: Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 1995; 310: 170

264. Moreira TV, McQuiggan M: Methods for the assessment of gastric emptying in critically ill, enterally fed adults. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 261-73

265. Ljungqvist O, Soreide E: Preoperative fasting. *Br J Surg* 2003; 90: 400-6

266. Bouvet L, Miquel A, Chassard D, Boselli E, Allaouchiche B, Benhamou D: Could a single standardized ultrasonographic measurement of antral area be of interest for assessing gastric contents? A preliminary report. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 1015-9

267. Bouvet L, Duflo F, Bleyzac N, Mion F, Boselli E, Allaouchiche B, Chassard D: Erythromycin promotes gastric emptying during acute pain in volunteers. *Anesth Analg* 2006; 102: 1803-8

268. Manini ML, Burton DD, Meixner DD, Eckert DJ, Callstrom M, Schmit G, El-Youssef M, Camilleri M: Feasibility and application of 3-dimensional ultrasound for measurement of gastric volumes in healthy adults and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 287-93

269. Perlas A, Davis L, Khan M, Mitsakakis N, Chan VW: Gastric sonography in the fasted surgical patient: a prospective descriptive study. *Anesth Analg* 2011; 113: 93-7

270. Arzola C, Carvalho JC, Cubillos J, Ye XY, Perlas A: Anesthesiologists' learning curves for bedside qualitative ultrasound assessment of gastric content: a cohort study. *Can J Anaesth* 2013; 60: 771-9

271. Gilja OH, Detmer PR, Jong JM, Leotta DF, Li XN, Beach KW, Martin R, Strandness DE, Jr.: Intra-gastric distribution and gastric emptying assessed by three-dimensional ultrasonography. *Gastroenterology* 1997; 113: 38-49

272. Tefera S, Gilja OH, Olafsdottir E, Hausken T, Hatlebakk JG, Berstad A: Intra-gastric maldistribution of a liquid meal in patients with reflux oesophagitis assessed by three dimensional ultrasonography. *Gut* 2002; 50: 153-8

273. Normand S, Pachiaudi C, Khalfallah Y, Guilluy R, Mornex R, Riou JP: <sup>13</sup>C appearance in plasma glucose and breath CO<sub>2</sub> during feeding with naturally <sup>13</sup>C-enriched starchy food in normal humans. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 430-5

274. Laboratory of applied pharmacokinetics USC\*PACK P.C. Collection Clinical Research Programs, version 10.7. Los Angeles: University of Southern California, School of Medicine, 1995.

275. Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M, Liu M, Hu L, Maire P, Gomis P, Barbaut X, Tahani B: Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetic and dynamic models, Bayesian fitting, and adaptive control. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 380-93

276. Kindler CH, Harms C, Amsler F, Ihde-Scholl T, Scheidegger D: The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesth Analg* 2000; 90: 706-12

277. Doty JE, Sanders SI, Gu YG, Lin HC: Erythromycin accelerates gastric emptying of solids at the expense of sieving. *Gastroenterology* 1990; 98: A345

278. Raschi E, Poluzzi E, Zuliani C, Muller A, Goossens H, De Ponti F: Exposure to antibacterial agents with QT liability in 14 European countries: trends over an 8-year period. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 88-98

279. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P: Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 197-200

280. Berthet S, Charpiat B, Mabrut JY: Erythromycin as a prokinetic agent: risk factors. *J Visc Surg* 2010; 147: e13-8
281. Bartkowski RR, Goldberg ME, Huffnagle S, Epstein RH: Sufentanil disposition. Is it affected by erythromycin administration? *Anesthesiology* 1993; 78: 260-5
282. Bartkowski RR, Goldberg ME, Larijani GE, Boerner T: Inhibition of alfentanil metabolism by erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 99-102
283. Ho-Tai LM, Devitt JH, Noel AG, O'Donnell MP: Gas leak and gastric insufflation during controlled ventilation: face mask versus laryngeal mask airway. *Can J Anaesth* 1998; 45: 206-11
284. Latorre F, Eberle B, Weiler N, Mienert R, Stanek A, Goedecke R, Heinrichs W: Laryngeal mask airway position and the risk of gastric insufflation. *Anesth Analg* 1998; 86: 867-71
285. Lawes EG, Campbell I, Mercer D: Inflation pressure, gastric insufflation and rapid sequence induction. *Br J Anaesth* 1987; 59: 315-8
286. Seet MM, Soliman KM, Sbeih ZF: Comparison of three modes of positive pressure mask ventilation during induction of anaesthesia: a prospective, randomized, crossover study. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 913-6
287. Weiler N, Latorre F, Eberle B, Goedecke R, Heinrichs W: Respiratory mechanics, gastric insufflation pressure, and air leakage of the laryngeal mask airway. *Anesth Analg* 1997; 84: 1025-8
288. Paal P, Neurauter A, Loedl M, Pehbock D, Herff H, von Goedecke A, Lindner KH, Wenzel V: Effects of stomach inflation on haemodynamic and pulmonary function during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation* 2009; 80: 365-71
289. Brimacombe J, Keller C, Kurian S, Myles J: Reliability of epigastric auscultation to detect gastric insufflation. *Br J Anaesth* 2002; 88: 127-9
290. Bouvet L, Mazoit JX, Chassard D, Allaouchiche B, Boselli E, Benhamou D: Clinical assessment of the ultrasonographic measurement of antral area for estimating preoperative gastric content and volume. *Anesthesiology* 2011; 114: 1086-92
291. Bouvet L, Boselli E, Chassard D, Allaouchiche B: Gastric Insufflation of Air Related to the Mode of Apneic Mask Ventilation during General Anesthesia. *Congress of the American Society of Anesthesiologists* 2010; Abstract A1530
292. Bouvet L, Stoian A, Rimmelé T, Allaouchiche B, Chassard D, Boselli E: Optimal remifentanil dosage for providing excellent intubating conditions when co-administered with a single standard dose of propofol. *Anaesthesia* 2009; 64: 719-26
293. Brun PM, Chenaitia H, Bessereau J, Leyral J, Barberis C, Pradel-Thierry AL, Stephan J, Benner P, Querellou E, Topin F: Contrôle échographique de la position de la sonde nasogastrique en préhospitalier. *Ann Fr Anesth Réanim* 2012; 31: 416-20
294. Nam JM: A simple approximation for calculating sample sizes for detecting linear trend in proportions. *Biometrics* 1987; 43: 701-5
295. Cohen J: A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20: 37-46
296. Benjamini Y, Hochberg Y: Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1995; 57: 289-300
297. Schultz MJ, Haitsma JJ, Slutsky AS, Gajic O: What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury? *Anesthesiology* 2007; 106: 1226-31
298. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, Dionigi G, Novario R, Gregoret C, de Abreu MG, Schultz MJ, Jaber S, Futier E, Chiaranda M, Pelosi P: Protective Mechanical Ventilation during General Anesthesia for Open Abdominal Surgery Improves Postoperative Pulmonary Function. *Anesthesiology* 2013

299. Landis JR, Koch GG: The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-74
300. Ikeda A, Isono S, Sato Y, Yogo H, Sato J, Ishikawa T, Nishino T: Effects of muscle relaxants on mask ventilation in anesthetized persons with normal upper airway anatomy. *Anesthesiology* 2012; 117: 487-93
301. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna R: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 1035-43
302. Warters RD, Szabo TA, Spinale FG, DeSantis SM, Reves JG: The effect of neuromuscular blockade on mask ventilation. *Anaesthesia* 2011; 66: 163-7
303. Ahlstrand R, Thorn SE, Wattwil M: High-resolution solid-state manometry of the effect of rocuronium on barrierpressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 1098-105
304. Coussa M, Proietti S, Schnyder P, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, Magnusson L: Prevention of atelectasis formation during the induction of general anesthesia in morbidly obese patients. *Anesth Analg* 2004; 98: 1491-5
305. Moriwaki Y, Sugiyama M, Toyoda H, Kosuge T, Arata S, Iwashita M, Tahara Y, Suzuki N: Ultrasonography for the diagnosis of intraperitoneal free air in chest-abdominal-pelvic blunt trauma and critical acute abdominal pain. *Arch Surg* 2009; 144: 137-41





**ANNEXES**

**Articles publiés**



## Could a single standardized ultrasonographic measurement of antral area be of interest for assessing gastric contents? A preliminary report

Lionel Bouvet<sup>a,b,c</sup>, Anne Miquel<sup>d</sup>, Dominique Chassard<sup>a,e</sup>, Emmanuel Boselli<sup>a,f</sup>, Bernard Allaouchiche<sup>a,f</sup> and Dan Benhamou<sup>c</sup>

**Background and objective** The aim of this preliminary study performed on volunteers was to assess whether a standardized ultrasonographic measurement of the gastric antral cross-sectional area in a single section of the stomach could discriminate between gastric contents after 12 h fasting (fasting stomach) and gastric contents 2 h after ingestion of nonclear liquids or a solid meal.

**Methods** In this crossover study, ultrasonographic measurements of the antral area were performed in the morning in healthy volunteers in three situations in randomized order: after 12 h fasting, 2 h after a solid meal of 300 kcal and 2 h after ingestion of 200 ml of nonclear liquids. These measurements were performed by a physician blinded to the volunteers' status, according to a standardized method, using the abdominal aorta and the left lobe of the liver as internal landmarks. Antral areas were compared among the three sessions, and performance of the test was assessed by plotting receiver operating characteristic curves and calculating the area under the receiver operating characteristic curves for the diagnosis of fasting gastric contents.

**Results** Twenty-two volunteers were included, and 65 measures were performed. Antral area was significantly smaller in fasting than in postprandial sessions. The

receiver operating characteristic curves showed an excellent performance of ultrasonographic measurement of antral area for discriminating gastric contents in fasting session from gastric contents in nonfasting sessions.

**Conclusion** Results of this preliminary study should be corroborated in further trials. However, one can suppose that ultrasonographic measurement of the antral cross-section area could be of interest for the diagnosis of preoperative gastric vacuity. *Eur J Anaesthesiol* 26:1015–1019 © 2009 European Society of Anaesthesiology.

*European Journal of Anaesthesiology* 2009, 26:1015–1019

**Keywords:** antral area, gastric contents, preliminary study, ultrasonography

<sup>a</sup>Université de Lyon, Claude Bernard Lyon 1, <sup>b</sup>INSERM UMR 865, <sup>c</sup>Service d'Anesthésie Réanimation, <sup>d</sup>Service de Radiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, <sup>e</sup>Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron and <sup>f</sup>Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Correspondence to Lionel Bouvet, Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval, 69003 Lyon, France  
Tel: +33 4 72 11 06 74; fax: +33 4 72 11 09 88;  
e-mail: lionel.bouvet@chu-lyon.fr

Received 25 March 2009 Revised 29 July 2009  
Accepted 29 July 2009

### Introduction

Pulmonary aspiration of gastric contents is one of the most feared complications of anaesthesia, as it was the first cause of mortality related to general anaesthesia in France in 1999 [1]. Greater understanding of the pathophysiology of this complication has allowed reduction of its incidence in recent years. Prevention of aspiration depends on preoperative fasting as well as on identification of patients at risk and on the choice of an appropriate and well tolerated anaesthetic protocol whenever predisposing factors are identified.

Preoperative fasting guidelines were proposed and thereafter updated in 2005, leading to liberalization of fasting guidelines, which apply in many situations in anaesthetic practice such as elective surgery, pregnant women not in labour and children [2–4]. However, these recommendations do not apply to emergency surgery, as it is well known that acute pain significantly decreases gastric

emptying, leading to increased gastric contents and, hence, increased risk of aspiration [5]. Volume and caloric value of the last ingested meal, chronology of the events – particularly the time between the last meal, time of the accident and induction of anaesthesia – medications administered and the level of pain the patient is experiencing are many factors that do not allow us to know whether the stomach is full or empty at induction of emergency anaesthesia, even many hours after the last meal. Therefore, in this context, it would be of interest to be able to perform a bedside, simple, safe and reliable noninvasive examination of the gastric contents and volume prior to induction of anaesthesia in order to contribute to the assessment of the risk of pulmonary aspiration of the patient.

Real-time ultrasonographic measurement of the cross-section antral area is currently used for the assessment of gastric emptying in diabetic or dyspeptic patients and for

clinical investigations in obstetrical anaesthesia [6–12]. In fact, this technique is a valid alternative to scintigraphy for measurement of gastric emptying [6,13–15], with low interobserver and intraobserver variability [7]. Comparison of the ultrasound method with a radiographic contrast study of the stomach proved that ultrasound was reliable in establishing both the presence and absence of food [6].

Previous studies [7,15] using repeated measurements of antral cross-sectional area for the assessment of gastric emptying in volunteers recorded significant variability among participants as regards the values of antral area, mainly during the postprandial period. This correlates with ultrasonographic measurements of antral volumes performed before and after ingestion of solid or liquid meals in volunteers, showing wide interparticipant variation after ingestion of a meal, whereas interparticipant variability was more narrow during a fasting period [16]. Nevertheless, a recent preliminary study [17] performed in 36 volunteers reported a close-to-linear relationship between measured antral area and volume of ingested water up to 300 ml.

The aim of this preliminary crossover blinded study was to assess whether a single standardized real-time ultrasonographic measurement of gastric antral cross-sectional area would be able to discriminate between a fasting stomach, as defined by the gastric contents after 12 h fasting, and a full stomach, as observed 2 h after ingestion of liquid or a solid meal in healthy volunteers.

## Methods

Volunteers provided institutionally approved informed consent to participate in this crossover study. Exclusion criteria from the study were upper gastrointestinal tract diseases, history of diabetes mellitus, chronic renal failure, hypothyroidism, pregnancy, neurological disease, BMI above  $30 \text{ kg m}^{-2}$ , opioid medication and use of medication affecting gastric motility.

In this crossover study, ultrasonographic measurement of the antral cross-section area was performed by one ultrasonographer who was blinded to the status (fasting or not) of the volunteer, in the morning, in three situations whose order was randomized: after 12 h fasting, 2 h after a solid meal of 300 kcal (two slices of white bread with 10 g butter and 10 g jam) and 2 h after ingestion of 200 ml of nonclear liquids (milk or fruit juice with pulp). Concealment of the order of the sessions was ensured by the use of coded, sealed opaques envelopes. All participants were studied in a semi-upright position with the head of the bed elevated to  $45^\circ$  [6] and with the ultrasound transducer applied with minimal abdominal compression.

Real-time ultrasonography (GE Healthcare, Piscataway, New Jersey, USA; Logiq e, fitted with a 2–5.5 MHz

probe) was used to measure the diameters of the gastric antrum in the sagittal plane passing through the aorta, as previously described [6,7]. Longitudinal (D1) and antero-posterior (D2) diameters of a single section of the gastric antrum were determined, using the abdominal aorta and the left lobe of the liver as internal landmarks to obtain the same standardized scanning level consistently. At each observation, three measurements were done using the mean values of the longitudinal and anteroposterior diameters to calculate the antral area in order to improve the accuracy of the calculation of the outcome variable of this study, that is, antral area, by reducing confusing factors due to the movements of the volunteer and peristaltic activity, as previously established [7,15, 17,18]. Measurements were always taken from the outer profile of the wall because the lumen of the antrum is usually very narrow in fasting patients and the inner side of the wall is difficult to outline. As the cross-section of the gastric antrum presents an elliptical shape, its area was calculated in all participants using the following formula:

$$\text{Antral area} = \pi \times D1_{\text{mean}} \times D2_{\text{mean}} / 4,$$

where D1 and D2 are the longitudinal and anteroposterior diameters, respectively.

The measurements of the gastric antrum were obtained between antral contractions to provide a measure of the relaxed width of the antrum.

## Statistical analysis

Data were analysed using the Statistical Package for Social Science version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Median antral areas were compared for the three sessions using the Friedman test, followed by post-hoc Wilcoxon tests with Bonferroni adjustments for multiple comparisons when appropriate [19]. The level of significance was set at a *P* value of less than 0.05.

To estimate the discriminating power of ultrasonographic measurement of the antral area for the diagnosis of gastric vacuity, as defined by gastric contents after 12 h fasting in healthy volunteers, receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted for fasting vs. nonfasting data, fasting vs. liquid meal data and fasting vs. solid meal data. The areas under the ROC curves were calculated.

## Results

Twenty-two volunteers were included. Patient characteristics are presented in Table 1. Sixty-five measures were performed: 22 after 12 h fasting, 22 after a solid meal and 21 after a liquid meal. For one volunteer, 2 h after ingestion of liquids, reliable measurement of the antral area was not possible because identification of the antral section by the ultrasonographer was difficult. Figure 1

**Table 1** Patient characteristics of the 22 volunteers

	Median or frequency	Interquartile range
Sex (male/female ratio)	0.83	–
Age (years)	40	27–51
Height (cm)	164	157–178
Weight (kg)	64	56–79
BMI (kg m <sup>-2</sup> )	23	21–24

shows an example of measurement of the antral area performed after 12 h fasting and 2 h after a solid meal.

Median, interquartile range and minimum–maximum values of the antral area in the three sessions are listed in Table 2. The antral area was significantly smaller in fasting volunteers in comparison with measurements performed 2 h after ingestion of a liquid or a solid meal, but no significant difference was found between liquid meal and solid meal sessions.

The ROC curves of the performance of the ultrasonographic diagnosis of gastric vacuity are presented in Fig. 2, and the areas under the ROC curves are set out in Table 3. At the cutoff value of the antral area of 320 mm<sup>2</sup>, performances of the ultrasonographic measurement of the antral area for the diagnosis of gastric vacuity are summarized in Table 4.

**Table 2** Median values of antral cross-section areas measured after 12 h fasting (fasting), 2 h after a standardized liquid meal (liquid meal) or 2 h after a standardized solid meal (solid meal)

	Fasting, n = 22	Liquid meal, n = 21	Solid meal, n = 22
Median (mm <sup>2</sup> )	260*	380* <sup>†</sup>	701* <sup>†</sup>
Interquartile range (mm <sup>2</sup> )	193–306	330–434	511–981
Minimum–maximum (mm <sup>2</sup> )	97–580	115–600	242–1761

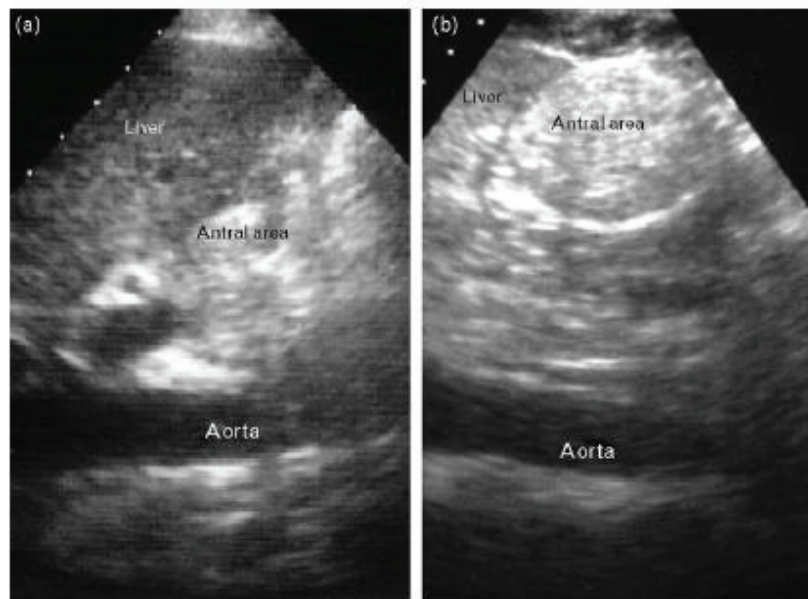
\**P* = 0.001 between the three sessions' values. <sup>†</sup>*P* = 0.012 in comparison with fasting session value. <sup>‡</sup>*P* = 0.001 in comparison with fasting session value. No significant difference between solid meal and liquid meal sessions after Bonferroni adjustment for multiple comparisons.

**Discussion**

In this preliminary crossover study, we reported that a single standardized ultrasonographic measurement of gastric antral cross-sectional area was able to discriminate a fasting stomach, as defined by gastric contents after 12 h fasting, from a full stomach in 22 healthy volunteers, with an excellent performance for the diagnosis of a fasting stomach at the threshold value of an antral area of 320 mm<sup>2</sup>.

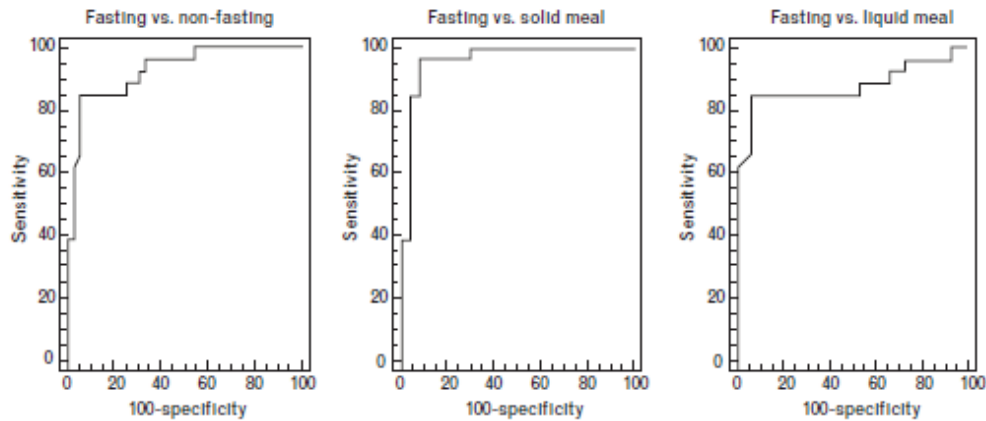
The use of ultrasonography for the examination of stomach contents was previously performed in anaesthesia in women in labour and in the postpartum period [20,21]. In these studies, stomach contents were directly visualized by initially positioning the scanner under the left costal margin and scanning up to the xiphisternum.

**Fig. 1**



Example of gastric ultrasound images. (a) After 12 h fasting and (b) 2 h after ingestion of a solid meal.

Fig. 2



Receiver operating characteristic curves for the diagnosis of fasting gastric contents.

However, this technique cannot be performed when it is difficult to visualize the stomach contents as a result of excessive air, when the stomach is empty or when the gastric fundus is located behind the costal margin [14]. Thus, Carp *et al.* [20] reported that they were unable to identify the stomach contents in 40% of patients scanned, out of 39 patients. In contrast, we were able to measure antral area in 65 patients out of 66. This is not surprising, as the gastric antrum was reported to be visible in almost all patients before and after ingestion of solid or liquid meals, irrespective of gas contents in the fundus [6,17]. Moreover, measurement of the antral area is simpler, even if probably less accurate, than the assessment of antropyloric volume [6]. Hence, repeated measurements of antral area are widely used for assessing gastric emptying time in diabetic and dyspeptic patients and for clinical research in obstetrical anaesthesia [6–12].

To date, one recent preliminary study [17] evaluated the interest in ultrasonographic measurement of the antral area for the assessment of gastric contents and volume. The authors reported that antral area provided the most reliable quantitative information for gastric volume, in comparison with the cross-sectional measurements of the

body and fundus [17], and they found a close-to-linear relationship between gastric volume after ingestion of up to 300 ml water and antral area. These authors proposed a model for predicting gastric volume values, given a measurement of antral area and given a set of values for demographic variables [17]. Although these preliminary results need to be confirmed in further studies, they are in agreement with those of our study, as regards the high rate of complete cross-sectional view of the antrum, which was of 100% in the study by Perlas *et al.* [17] and 21 out of 22 measurements in our study, as well as regards the cutoff value of antral area calculated in our study for discriminating an empty from a full stomach.

With regard to the antral area in fasting volunteers, our results are consistent with those previously published. Benini *et al.* [15] reported a mean  $\pm$ SD basal value of antral section of  $319 \pm 92 \text{ mm}^2$  in 19 healthy participants, and Darwiche *et al.* [7] reported a median value of the antral area prior to meal ingestion of  $214 \text{ mm}^2$  (range  $126\text{--}263 \text{ mm}^2$ ) in eight volunteers. In contrast, as previously published, antral area showed a wide interparticipant variability in nonfasting volunteers. However, a significant difference was found between fasting and nonfasting (liquids or solid meal) sessions, with regard to the median antral area. This allowed calculation of the performance of its ultrasound measurement for the

Table 3 Areas under the receiver operating characteristic curves (area under the curve)

	AUC	Standard deviation	P	95% confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
Fasting vs. nonfasting	0.93	0.032	0.001	0.86	0.99
Fasting vs. solid meal	0.96	0.028	0.001	0.90	1.00
Fasting vs. liquid meal	0.88	0.056	0.001	0.77	0.99

AUC, area under the curve.

Table 4 Performance of the test at the cutoff value of antral area =  $320 \text{ mm}^2$  for the diagnosis of fasting stomach

	Fasting vs. nonfasting	Fasting vs. solid meal	Fasting vs. liquid meal
Sensitivity (%)	85	85	85
Specificity (%)	95	96	93

diagnosis of a fasting stomach, as defined by the gastric contents after 12 h fasting in healthy volunteers.

The performance of the ultrasonographic measurement of cross-sectional antral area for the diagnosis of gastric vacuity was excellent in our study. However, these results have to be put into perspective, as our diagnostic procedure was not compared with a gold standard test. In fact, the current tools used for the assessment of gastric emptying, such as gastric impedance monitoring, paracetamol absorption test and breath test that we used in a previous study [5], are not easily available at the bedside and do not allow accurate estimation of gastric contents and volume [22], particularly as regards the gastric volume after prolonged fasting. Scintigraphy is very expensive and cannot be repeated in the same patient because of the risk of cumulative dosage [22]. Hence, these methods are not appropriate for the estimation of the status of gastric contents with respect to our study design. Therefore, we assessed whether measurement of antral area was able to discriminate gastric contents measured after 12 h fasting from gastric contents measured 2 h after ingestion of a solid or non-clear liquid meal in healthy volunteers. According to the current recommendations on preoperative fasting, healthy patients are considered to have an 'empty stomach' after 12 h fasting, even if the stomach is rarely totally emptied after many hours of fasting [23], whereas they are considered to have a 'full stomach' 2 h after ingestion of solids or nonclear liquids, that is, with an increased risk of pulmonary aspiration of gastric contents [2,3]. The results of this preliminary study are of interest, as they enable us to suggest that a simple ultrasonographic method could help the anaesthetist in the assessment of gastric contents status and, hence, of the risk of pulmonary aspiration during general anaesthesia, even if the pathophysiology of this complication is multifactorial and aspiration is not always the consequence of a full stomach [24].

However, the threshold value of antral area of 320 mm<sup>2</sup> reported in this preliminary study can currently not be considered for assessing gastric contents status in clinical practice. Particularly, this cutoff value probably varies according to the age and the height of patients [17]. This value has to be validated in further studies including a significantly larger number of patients.

## Conclusion

This preliminary study suggests that a single ultrasonographic measurement of antral area could be of interest for the estimation of preoperative gastric contents status. It could help physicians in the assessment of preoperative aspiration risk, in conjunction with clinical data and the history of the patient. However, this method has to be validated in further trials prior to being proposed in clinical practice.

## Acknowledgements

Support was provided solely by institutional sources.

There are no conflicts of interest.

## References

- Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, et al. Survey of anaesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 2006; **105**:1087–1097.
- Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures – a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology* 1999; **90**:896–905.
- Soreide E, Eriksson LI, Hirvonen G, et al. Preoperative fasting guidelines: an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; **49**:1041–1047.
- Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD004423.
- Bouwet L, Duffo F, Bleyzac N, et al. Erythromycin promotes gastric emptying during acute pain in volunteers. *Anesth Analg* 2006; **102**:1803–1808.
- Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, et al. Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology* 1985; **89**:752–759.
- Darwiche G, Almer LO, Bjorgell O, et al. Measurement of gastric emptying by standardized real-time ultrasonography in healthy subjects and diabetic patients. *J Ultrasound Med* 1999; **18**:673–682.
- Kaj M, Nomura M, Tamura Y, et al. Relationships between insulin resistance, blood glucose levels and gastric motility: an electrogastronomy and external ultrasonography study. *J Med Invest* 2007; **54**:168–176.
- Scrutton MJ, Metcalfe GA, Lowy C, et al. Eating in labour: A randomised controlled trial assessing the risks and benefits. *Anaesthesia* 1999; **54**:329–334.
- Wong CA, Loffredi M, Ganchoff JN, et al. Gastric emptying of water in term pregnancy. *Anesthesiology* 2002; **96**:1395–1400.
- Wong CA, McCarthy RJ, Fitzgerald PC, et al. Gastric emptying of water in obese pregnant women at term. *Anesth Analg* 2007; **105**:751–756.
- Kubli M, Scrutton MJ, Seed PT, O'Sullivan G. An evaluation of isotonic 'sport drinks' during labor. *Anesth Analg* 2002; **94**:404–408.
- Bateman DN, Whittingham TA. Measurement of gastric emptying by real-time ultrasound. *Gut* 1982; **23**:524–527.
- Holt S, Cervantes J, Wilkinson AA, Wallace JH. Measurement of gastric emptying rate in humans by real-time ultrasound. *Gastroenterology* 1996; **90**:918–923.
- Benini L, Sembenini C, Heading RC, et al. Simultaneous measurement of gastric emptying of a solid meal by ultrasound and by scintigraphy. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**:2861–2866.
- Ricci R, Bontempo I, Comazzi E, et al. Real time ultrasonography of the gastric antrum. *Gut* 1993; **34**:173–176.
- Perlas A, Chan VW, Lupu CM, et al. Ultrasound assessment of gastric content and volume. *Anesthesiology* 2009; **111**:82–89.
- Darwiche G, Ostman EM, Liljeberg HG, et al. Measurements of the gastric emptying rate by use of ultrasonography: studies in humans using bread with added sodium propionate. *Am J Clin Nutr* 2001; **74**:254–258.
- Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 1996; **310**:170.
- Carp H, Jayaram A, Stoll M. Ultrasound examination of the stomach contents of parturients. *Anesth Analg* 1992; **74**:683–687.
- Jayaram A, Bowen MP, Deshpande S, Carp HM. Ultrasound examination of the stomach contents of women in the postpartum period. *Anesth Analg* 1997; **84**:522–526.
- Morim TV, McQuiggan M. Methods for the assessment of gastric emptying in critically ill, enterally fed adults. *Nutr Clin Pract* 2009; **24**:261–273.
- Maltby JR, Pyria S, Watson NC, et al. Drinking 300 ml of clear fluid two hours before surgery has no effect on gastric fluid volume and pH in fasting and nonfasting obese patients. *Can J Anaesth* 2004; **51**:111–115.
- Kluger MT, Short TG. Aspiration during anaesthesia: a review of 133 cases from the Australian Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). *Anaesthesia* 1999; **54**:19–26.



# Clinical Assessment of the Ultrasonographic Measurement of Antral Area for Estimating Preoperative Gastric Content and Volume

Lionel Bouvet, M.D.,\* Jean-Xavier Mazoit, M.D., Ph.D.,† Dominique Chassard, M.D., Ph.D.,‡ Bernard Allaouchiche, M.D., Ph.D.,§ Emmanuel Boselli, M.D., Ph.D.,|| Dan Benhamou, M.D., Ph.D.#

## ABSTRACT

**Background:** This prospective observational study aimed to assess the feasibility and performance of the ultrasonographic measurement of antral cross-sectional area (CSA) for the preoperative assessment of gastric contents and volume in adult patients and for the diagnosis of *risk stomach* (defined by the presence of solid particles and/or gastric fluid volume >0.8 ml/kg).

**Methods:** A preoperative ultrasonographic measurement of the antral CSA was performed for each patient by a physician (L.B.) blinded to the history of the patient. Immediately after tracheal intubation, an 18-French multiorifice Salem tube was inserted and gastric contents were aspirated in five different patient positions; during this time, the patient's epigastrium was massaged and the tube was moved backward and forward in the stomach. The relationship between the antral area and the volume of aspirated gastric contents was analyzed, as was the performance of ultrasonographic measurement of antral area for the diagnosis of risk stomach.

**Results:** The measurement of antral CSA was performed on 180 of 183 patients. A significant positive relationship between antral CSA and aspirated fluid volume was found. The cutoff value of antral CSA of 340 mm<sup>2</sup> for the diagnosis of risk stom-

### What We Already Know about This Topic

- In animal experiments, stomach contents of 0.4–0.8 ml/kg are associated with a high risk of pulmonary aspiration; therefore, estimating stomach content volume may be useful clinically.

### What This Article Tells Us That Is New

- In 183 patients, ultrasonographic measurement of antral cross-sectional area related positively to the volume of gastric contents.

ach was associated with a sensitivity of 91% and a specificity of 71%. The area under the receiver operating characteristic curve for the diagnosis of risk stomach was 90%.

**Conclusions:** The ultrasonographic measurement of antral CSA could be an important help for the anesthesiologist in minimizing the risk of pulmonary aspiration of gastric contents due to general anesthesia.

**P**ULMONARY aspiration of gastric contents is one of the most feared complications of anesthesia, which was reported to be the first cause of mortality related to general anesthesia in France in 1999.<sup>1</sup> One of the risk factors for the occurrence of pulmonary aspiration and mainly for the onset of its clinical consequences is the volume of the aspirated gastric content. Extrapolation of the results of previous studies<sup>2,3</sup> conducted on monkeys reported that the critical volume for severe aspiration in adult humans could be classically between 25 and 50 ml (0.4–0.8 ml/kg). This volume is probably insufficient to lead to pulmonary aspiration in itself.<sup>4,5</sup> However, the combination of this risk volume with other risk factors, such as hiatus hernia or inadequate anesthesia, may be sufficient to cause aspiration of gastric content leading to pulmonary damages.<sup>2,6,7</sup> Therefore, it would be of interest to perform an easy noninvasive bedside test to determine the gastric content volume during the preoperative period to help the physician in the assessment of pulmonary aspiration risk.

The ultrasonographic measurement of antral cross-sectional area (CSA) is used for the assessment of gastric emp-

\* Staff Anesthesiologist, University of Lyon, Claude Bernard Lyon 1, INSERM UMR 865, and Department of Anesthesia and Intensive Care, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; † Staff Anesthesiologist, § Professor of Anesthesiology, University of Lyon, Claude Bernard Lyon 1, and Department of Anesthesia and Intensive Care, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ‡ Professor of Anesthesiology, University of Lyon, Claude Bernard Lyon 1, and Department of Anesthesia and Intensive Care, Femme Mère Enfant Hospital, Hospices Civils de Lyon, Bron, France; ‡ Staff Anesthesiologist, # Professor of Anesthesiology, Paris-Sud University and Department of Anesthesia and Intensive Care, University Hospital of Bicêtre, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Received from the University of Lyon and the Department of Anesthesia and Intensive Care, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France. Submitted for publication May 12, 2010. Accepted for publication December 7, 2010. Support was provided solely from institutional and/or departmental sources. Presented at the American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, October 17–21, 2009, New Orleans, Louisiana.

Address correspondence to Dr. Bouvet: Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Edouard Herriot, 5 Place d'Arsonval, Lyon 69003, France. lionel.bouvet@chu-lyon.fr. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

Copyright © 2011, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins Anesthesiology 2011; 114:1086–92

◇ This article is featured in "This Month in Anesthesiology." Please see this issue of ANESTHESIOLOGY, page 7A.

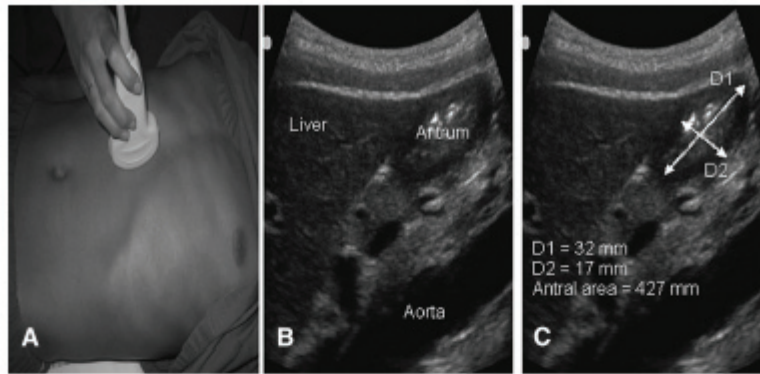


Fig. 1. (A) Transducer position to scan the gastric antrum. (B) Example of a gastric ultrasonographic image. (C) Example of measurement of the antral area.

tying in diabetic or dyspeptic patients and for clinical investigations in obstetrical anesthesia.<sup>8–12</sup> In a recent preliminary study<sup>13</sup> performed on volunteers, it was reported that a bedside two-dimensional ultrasonographic measurement of antral area could be of interest for the diagnosis of preoperative gastric vacuity. Another preliminary study<sup>14</sup> performed on volunteers suggested that the measurement of antral CSA could be a useful noninvasive test to determine gastric contents and volume, with significant potential implications for perioperative aspiration risk assessment.

The aims of this prospective blinded observational study performed in patients were as follows: (1) to confirm the feasibility of the ultrasonographic measurement of CSA in a large population of patients; (2) to determine a relationship between CSA measured before the induction of anesthesia for emergency or elective surgery and the aspirated volume of gastric contents obtained through a gastric tube in these patients; and (3) to assess whether ultrasonographic measurement of antral CSA could be used easily for the diagnosis of *risk stomach* during the preoperative period, defined by a gastric content volume at risk of clinical consequences for pulmonary aspiration (*i.e.*, presence of solid particles and/or gastric fluid volume >0.8 ml/kg). The ability of the ultrasonographic measurement of antral CSA to diagnose the presence of solid particles and/or gastric fluid volume greater than 0.4 ml/kg was also assessed.

### Materials and Methods

After approval for the design of this observational study by the local ethics committee (Comité pour la Protection des Personnes Île de France, France) and informed consent were obtained, adult patients undergoing elective or emergency surgery under general anesthesia were included consecutively. As necessary, an antacid prophylaxis (sodium citrate in 100 ml water) could be given to the patient in the surgery ward 1 h before his or her arrival in the operating room.

A preoperative measurement of antral area was performed for each patient by a physician (L.B.) blinded to the status and history of the patient. Patients were asked to lay down in a semiupright position, with the head of the bed increased to 45°<sup>8</sup>; measurements were performed using real-time ultrasonography (Logiq® e, fitted with a probe, 2–5.5 MHz; GE Healthcare, Piscataway, NJ), as described previously in a recent preliminary study (fig. 1).<sup>13</sup>

Immediately after the measurement of antral area, the patient was lying in the supine position on the operating table and general anesthesia was induced by another physician, according to the history of the patient, as usually performed in our unit. This physician was blinded to the result of preoperative ultrasonographic measurement of antral CSA.

After the trachea was intubated, an 18-French multi-orifice Salem tube (Kendall; Tyco Healthcare, Mansfield, MA) was inserted. The position in the stomach was confirmed by auscultation over the gastric area of an injected air bolus through the gastric tube and by aspiration of typical gastric contents. Gastric contents were gently aspirated for at least a 15-min period, into 60-ml syringes, while moving the tube backward and forward and massaging the patient's epigastrium. In addition, the position of the operating table was changed so that the patient was placed in the following positions successively: supine, supine with head up, Trendelenburg, and supine with the left lateral tilt and then the right lateral tilt. The volume and consistency (*i.e.*, the presence of macroscopic solid particles) of the aspirated gastric contents were recorded.

Demographic variables (*i.e.*, age, sex, weight, height, and body mass index) were investigated with a descriptive analysis using computer software (SPSS, version 16.0; SPSS Inc., Chicago, IL).

Antral CSA values according to the type of surgery (emergency or elective) and the aspirated volume of gastric contents ( $\leq 0.4$  or  $> 0.4$  ml/kg and  $\leq 0.8$  or  $> 0.8$  ml/kg) were compared using independent two-tailed Student *t* tests, after

**Table 1.** Patients Characteristics

Characteristics	Frequency
Male-Female Ratio	1.07
Age, yr	49 ± 18
Height, cm	168 ± 9
Weight, kg	67 ± 12
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23 ± 3
Emergency Surgery*	76 (42)
ASA Physical Status*	
1	101 (56.1)
2	61 (33.7)
3	13 (7.2)
4	5 (2.8)

Data are given as mean ± SD unless otherwise indicated.

\* Data are given as number (percentage of patients).

ASA = American Society of Anesthesiologists; BMI = body mass index.

assessment of the normality of the distribution of data using a Shapiro-Wilk W test.  $\chi^2$  Tests were performed to compare incidence data.

A linear multiple regression using the procedure lm from a statistical software program\*\* was used to model the relation between the volume of the gastric contents and the logarithm of the gastric area. The following covariates were used: age, height, weight, American Society of Anesthesiologists physical status classification (range, 1–4), preoperative ingestion of 100 ml water with nonparticulate antacid prophylaxis, and emergency (yes or no).

To estimate the discriminating power of ultrasonographic measurement of antral CSA for the diagnosis of the presence of solid particles and/or a volume of aspirated gastric contents greater than 0.8 or 0.4 ml/kg, receiver operating characteristic curves were plotted and areas under the curves were calculated. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values were calculated at the cutoff value of antral area for the diagnosis of risk stomach.

For each test,  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results**

A total of 183 patients were consecutively included, allowing 180 measurements of antral area (98.4% of the patients). For three patients, antral CSA could not be measured (because of obesity for two patients and the presence of a significant amount of gas in the stomach for one patient). The analysis was based on the remaining 180 data sets. Demographic variables are presented in table 1. No patient in the cohort regurgitated or aspirated gastric contents.

The mean ± standard deviation aspirated volume was 57 ± 43 ml. The mean ± standard deviation aspirated volume was significantly increased in emergency *versus* elective

**Table 2.** Aspirated Volume of Gastric Contents According to Type of Surgery

Aspirated Gastric Content Variable	Type of Surgery		P Value
	Elective (n = 104)	Emergency (n = 76)	
>0.4 ml/kg	35 (33.7)	60 (78.9)	0.0006
>0.8 ml/kg	3 (2.9)	52 (68.4)	<0.0001
Risk Stomach*	3 (2.9)	60 (78.9)	<0.0001

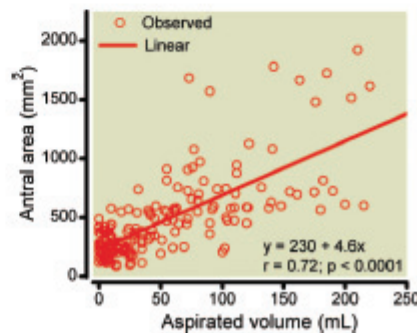
Data are given as number (percentage) of each group unless otherwise indicated.

\* Defined by the presence of solid particles and/or gastric fluid volume greater than 0.8 ml/kg.

patients (69 ± 51 *vs.* 23 ± 19 ml;  $P < 0.0001$ ). The rates of aspirated volumes of gastric content greater than 0.4 and 0.8 ml/kg and the rate of risk stomach in emergency and elective patients are summarized in table 2. Two emergency patients received antacid prophylaxis, with 100 ml water given 1 h before the surgery, and one elective patient ingested nonparticulate antacids with 100 ml water because of increased risk of regurgitation (hiatus hernia with gastroesophageal reflux). The aspirated volumes were 72 and 90 ml with solid particles for the emergency patients and 58 ml for the elective patient. For eight patients, the aspirated gastric contents volume was lower than 20 ml because it was thick with solid particles; for these patients, the measured antral CSA ranged from 480 to 795 mm<sup>2</sup>. For the other 24 patients in whom solid particles were observed in gastric contents, aspirated volume ranged from 65 to 110 ml and antral CSA ranged from 455 to 1290 mm<sup>2</sup>.

Antral CSA increased proportionally to the aspirated volume of gastric content, as set out in the linear correlation curve (fig. 2). The correlation coefficient obtained was 0.72 ( $P < 0.0001$ ).

The ultrasonographic measured antral CSA was significantly increased in emergency *versus* elective patients, for an aspirated volume greater than 0.8 ml/kg *versus* lower or equal to 0.8 ml/kg, and for an aspirated volume greater than 0.4 ml/kg *versus* lower or equal to 0.4 ml/kg (table 3).



**Fig. 2.** Correlation of the antral cross-sectional area with aspirated gastric contents.

\*\*R: The R Foundation for Statistical Computing, Vienna University of Technology, Vienna, Austria. Available at: <http://www.r-project.org/>. Accessed February 18, 2010.

**Table 3.** Characteristics of Antral Cross-sectional Area

Characteristics	Antral Area, mm <sup>2</sup>
Surgery	
Elective (n = 104)	280 ± 115
Emergency (n = 76)	581 ± 294
Aspirated Volume, ml/kg	
≤0.4 (n = 85)	278 ± 119
>0.4 (n = 95)	642 ± 293
≤0.8 (n = 125)	303 ± 141
>0.8 (n = 55)	752 ± 315

*P* < 0.0001. Data are given as mean ± SD unless otherwise indicated.

The prediction of gastric content was as follows:

Volume (ml) = -215 + 57 · log (Antral Area [mm<sup>2</sup>]) - 0.78 · Age (years) - 0.16 · Height (cm) - 0.25 · Weight (kg) - 0.80 · American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification (1-4) + 16 ml (in Case of Emergency) + 10 ml (in Case of Preoperative Ingestion of 100 ml Antacid Prophylaxis)

Regression model statistics for the aspirated gastric volume are summarized in table 4. The adjusted *R*<sup>2</sup> was 0.570.

The receiver operating characteristic curves for the ultrasonographic diagnosis of the presence of solid particles and/or aspirated fluid volume of gastric contents greater than 0.4 ml/kg and for the ultrasonographic diagnosis of risk stomach, as defined by an aspirated fluid volume of gastric contents greater than 0.8 ml/kg and/or the presence of solid particles, are presented in figure 3. At the cutoff values of the antral CSA of 340 and 410 mm<sup>2</sup> for both the receiver operating characteristic curves, performances of the ultrasonographic measurement of the antral CSA are summarized in table 5.

## Discussion

In this observational blinded study performed on 183 patients undergoing elective or emergency surgery, we assessed the antral CSA 98.4% of the time. This result corroborates those of preliminary studies performed in volunteers, report-

**Table 4.** Regression Model Statistics for Aspirated Gastric Volume

Variable	Parameter		<i>t</i>	<i>P</i> Value
	Estimate	SE		
Intercept	-215	68	-3.14	0.002
Age	-0.78	0.20	-3.87	0.001
Height	-0.16	0.44	-0.36	0.72
Weight	-0.25	0.30	-0.84	0.40
ASA Physical Status	-0.80	4.40	-0.18	0.86
Emergency Surgery	15.58	6.61	2.36	0.02
Log Area	57.18	4.94	11.57	0.001
Antacid Prophylaxis	9.91	21.24	0.47	0.64

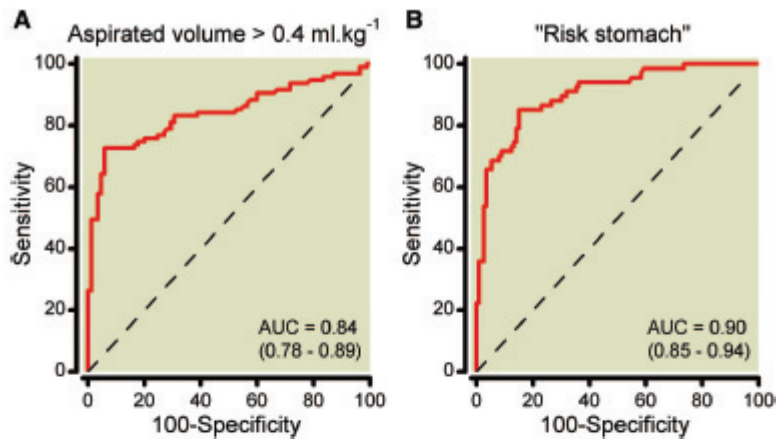
Adjusted *R*<sup>2</sup> = 0.570.

ASA = American Society of Anesthesiologists.

ing that a complete cross-sectional view of the antrum was obtained in 100% of 18 volunteers in the study by Perlas *et al.*<sup>14</sup> and 98.5% of 22 volunteers in the study by Bouvet *et al.*<sup>13</sup> The results of the current study performed in a large population of patients allow the conclusion that the measurement of antral CSA during the preoperative period could be used in clinical practice.

There is no definitive standard method for the preoperative determination of gastric contents volume. We chose to determine the gastric contents volume by measuring the aspirated gastric contents. This technique was reported to be a good estimate of the current volume in the stomach, highly correlated to the current total volume in the stomach in both adults and children, provided that a multiorificed large tube is used and that aspiration is carefully performed (*i.e.*, with use of a syringe as the tube is withdrawn from the stomach and repeated with the patient in three positions).<sup>15,16</sup> By using such a method of aspiration, Hardy *et al.*<sup>15</sup> reported in 24 fasting adult patients that the correlation with the total gastric fluid volume determined by aspiration (*r* = 0.99) was slightly better than that determined by dye (polyethylene glycol) dilution and that the nonaspirated volume from the total fluid gastric contents ranged from 0 to 13 ml (mean, 4.4 ml) for a total fluid gastric volume ranging from 1.5 to 118 ml (mean, 35.5 ml). In the same way, Cook-Sather *et al.*<sup>16</sup> reported in 17 fasting children that 97 ± 8% (mean ± SD) of the gastric fluid volume was removed from the stomach when performing careful aspiration of gastric contents. In the current study, gastric aspiration was gently performed for at least a 15-min period through a multiorifice 18-French Salem tube into a syringe, while moving the tube backward and forward and massaging the patient's epigastrium. Aspiration was repeated with the patient placed in five different positions (supine, supine head-up, Trendelenburg, and left and right lateral decubitus positions). Therefore, the aspirated volume of fluid gastric contents was close to the current total fluid volume in the stomach. Precise estimation of the volume of solid contents was not of great interest because the presence of solid particles was considered sufficient to define a risk stomach in the occurrence of pulmonary aspiration or clinical consequences of this aspiration.

We were able to find a positive relationship between antral CSA and volume of aspirated gastric contents, including age and clinical history (emergency or elective surgery) but not American Society of Anesthesiologists physical status classification or patient demographics. Patient's age was reported previously as being a significant variable in the relationship between volume and antral area measured in the supine position in the study by Perlas *et al.*<sup>14</sup> In the current study, the preoperative ingestion of antacid prophylaxis did not significantly enter the model because only three patients had ingested this prophylaxis before the surgery. Nevertheless, several factors may be involved in the increase in gastric contents in case of emergency surgery, such as nonapplication of preoperative fasting, gastroparesis related to acute



**Fig. 3.** Receiver operating characteristic curves for the ultrasonographic diagnosis of the presence of solid particles and/or aspirated fluid volume of gastric contents greater than 0.4 ml/kg (A) and for the ultrasonographic diagnosis of risk stomach, as defined by an aspirated fluid volume of gastric contents greater than 0.8 ml/kg and/or the presence of solid particles (B). AUC = area under the receiver operating characteristic curve, with 95% CI.  $P = 0.0001$  for both curves.

pain or preoperative administration of opioids, and gastrointestinal obstruction related to the surgical disease.<sup>17,18</sup>

In the current study, the adjusted regression  $R^2$  value was similar to the one calculated by Perlas *et al.*<sup>14</sup> for CSA measured in the supine position. However, these researchers reported an increased  $R^2$  value when antral CSA is measured with the subject in the right lateral decubitus position. This is probably because fluids move toward the antrum when a subject moves to the right lateral decubitus position, leading to a better correlation between antral CSA measurement and volume of fluid. In the current study, antral CSA was measured according to the classic technique described previously in the literature (*i.e.*, with the patients lying in a semiupright position and the head of the bed increased to 45°).<sup>8,9,19</sup> Thus, our method could probably be improved by placing the patient in the right lateral decubitus position while ultrasonography is performed; therefore, further study would be required to compare the relationship between aspirated volume and ultrasonographic measurement of antral CSA in the supine and right lateral decubitus positions during the preoperative period.

Ultrasonographic measurement of the antral CSA performed in 180 patients was able to discriminate the risk

stomach, as defined by aspirated gastric contents with solid particles and/or aspirated fluid gastric volume greater than 0.8 ml/kg, from an “empty” stomach. The performance for the diagnosis of aspirated gastric contents greater than 0.8 ml/kg was better than for the diagnosis of aspirated gastric contents greater than 0.4 ml/kg, mainly because this low threshold value (*e.g.*, 24 ml for a 60-kg patient) is close to the mean  $\pm$  SD value of the aspirated volume recorded in fasting patients ( $23 \pm 19$  ml). However, the area under the receiver operating characteristic curve of the ultrasonographic measurement of antral CSA for the detection of volumes greater than 0.4 ml/kg was significant, allowing us to suppose that the measurement of antral CSA is sensitive enough to detect the presence of fluid volumes of approximately 25 ml. For the choice of the cutoff value of antral CSA in the diagnosis of gastric fluid contents greater than 0.8 ml/kg and/or presence of solid particles, a high sensitivity (>90%) of the test must be guaranteed because of the relative uncertainty about the measurement of the fluid volume, as discussed previously. The cutoff value of antral CSA of 340 mm<sup>2</sup> for the diagnosis of risk stomach is associated with a sensitivity of 91%, a negative predictive value of 94%, an acceptable spec-

**Table 5.** Ultrasonographic Measurement of Antral CSA for Preoperative Diagnosis of the Presence of Solid Particles and/or Gastric Volume Contents

Cutoff of Antral CSA, mm <sup>2</sup>	Solid Particles and/or Aspirated Volume, ml/kg							
	>0.4				>0.8			
	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %
340	78	74	77	75	91	71	63	94
410	73	88	87	74	85	80	70	90

CSA = cross-sectional area; NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value.

ificity of 71%, and a positive predictive value of 63%; therefore, it could be proposed for clinical practice.

We believed that it was relevant to assess whether ultrasonographic measurement of antral CSA was able to detect the risk stomach (*i.e.*, stomach containing solid particles or at least a fluid gastric volume of  $>0.8$  ml/kg).<sup>2,3</sup> This volume is probably insufficient to lead to pulmonary aspiration in itself because a minimum of 200 ml fluid gastric volume must probably be current to induce passive regurgitation and pulmonary aspiration.<sup>4,5</sup> However, previous studies<sup>2,3</sup> conducted on animals let us suppose that a gastric volume of 50 ml (or 0.8 ml/kg) can be considered a critical volume for severe aspiration in adult humans. In fact, the pathophysiological features of aspiration of gastric contents during general anesthesia are complex and involve several other risk factors, such as difficulties in airway management or inappropriate anesthetic technique, that can lead to blowing air into the stomach, bucking, and coughing; these factors may all cause episodes of gastroesophageal reflux.<sup>2,6,7,20</sup> The combination of a gastric volume greater than 0.8 ml/kg with such risk factors may be sufficient to cause significant aspiration of gastric content, with pulmonary damages.<sup>2,3,6,7</sup> In the current study, a risk stomach was found in 60 out of 76 (78.9%) of emergency patients and in 3 out of 104 (2.9%) of elective patients. In elective patients, increased gastric contents may be the result of a known or unknown gastrointestinal motility disorder or a lack of compliance of the patient with the fasting requirement.<sup>18,21</sup> Thus, the preoperative ultrasonographic diagnosis of a risk stomach can be of interest in both emergency and elective patients to avoid the practice of inadequate anesthetic techniques and, consequently, to reduce the incidence of pulmonary aspiration due to general anesthesia. By using the noninvasive bedside ultrasonographic measurement of antral CSA, further studies performed on more patients will probably make it possible to define critical values of gastric volume and antral CSA correlated to the risk of pulmonary aspiration of gastric contents.

The performance of all ultrasonographic measurements by a single operator constituted a limitation of this study. Standardized measurements of antral area were performed in the same sagittal plane using the same internal landmarks as those described previously by Bolondi *et al.*<sup>8</sup> and Darwiche *et al.*<sup>9</sup> In the study by Darwiche *et al.*, the reproducibility of the repeated ultrasonographic measurements of antral area for determining gastric emptying in both healthy subjects and diabetic patients was assessed. These researchers reported that measurements of gastric emptying rate gave highly reproducible results from different observers, with an interobserver systematic measurement error of 0.3% and a random measurement error of 10.9% between different observers.<sup>9</sup> They also reported that intraobserver variability was similar to interobserver variability.<sup>9</sup> However, the reproducibility of a single measurement of antral CSA was not assessed; it would be of interest in further studies to assess the part of

interobserver variability in the estimate of the reliability and reproducibility of the method.

In conclusion, for most of the patients, a preoperative ultrasonographic measurement of antral CSA was feasible. This measurement allowed the diagnosis of risk stomach, as defined by the presence of solid particles and/or a gastric fluid volume greater than 0.8 ml/kg before the induction of anesthesia, which could lead to symptomatic pulmonary aspiration of gastric contents in cases of regurgitation. Further studies are required to assess whether the measurement of antral CSA could be improved when performed in patients lying in the right lateral decubitus position and to assess the usefulness of the ultrasonographic measurement of antral CSA in the prevention strategy of pulmonary aspiration of gastric contents.

The authors thank Geneviève Massicotte, English Translator, Master of Engineering, University of Lyon, Lyon, France, for assistance in the preparation of the manuscript.

## References

- Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, Jouglu E: Survey of anesthesia-related mortality in France. *ANESTHESIOLOGY* 2006; 105:1087-97
- Engelhardt T, Webster NR: Pulmonary aspiration of gastric contents in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 83:453-60
- Raidoo DM, Rocke DA, Brock-Utne JG, Marszalek A, Engelbrecht HE: Critical volume for pulmonary acid aspiration: Reappraisal in a primate model. *Br J Anaesth* 1990; 65:248-50
- Ljungqvist O, Søreide E: Preoperative fasting. *Br J Surg* 2003; 90:400-6
- Tryba M, Zenz M, Mlasowsky B, Huchzermeyer H: Does a stomach tube enhance regurgitation during general anaesthesia [in German]? *Anaesthesist* 1983; 32:407-9
- Kluger MT, Short TG: Aspiration during anaesthesia: A review of 133 cases from the Australian Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). *Anaesthesia* 1999; 54:19-26
- Sakai T, Planinsic RM, Quinlan JJ, Handley IJ, Kim TY, Hilmi IA: The incidence and outcome of perioperative pulmonary aspiration in a university hospital: A 4-year retrospective analysis. *Anesth Analg* 2006; 103:941-7
- Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, Calletti T, Gaiani S, Labò G: Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology* 1985; 89:752-9
- Darwiche G, Almér LO, Björgell O, Cederholm C, Nilsson P: Measurement of gastric emptying by standardized real-time ultrasonography in healthy subjects and diabetic patients. *J Ultrasound Med* 1999; 18:673-82
- Wong CA, Loffredi M, Ganchoff JN, Zhao J, Wang Z, Avram MJ: Gastric emptying of water in term pregnancy. *ANESTHESIOLOGY* 2002; 96:1395-400
- Scrutton MJ, Metcalfe GA, Lowy C, Seed PT, O'Sullivan G: Eating in labour: A randomised controlled trial assessing the risks and benefits. *Anaesthesia* 1999; 54:329-34
- Wong CA, McCarthy RJ, Fitzgerald PC, Raikoff K, Avram MJ: Gastric emptying of water in obese pregnant women at term. *Anesth Analg* 2007; 105:751-5
- Bouvet L, Miquel A, Chassard D, Boselli E, Allaouchiche B, Benhamou D: Could a single standardized ultrasonographic measurement of antral area be of interest for assessing gastric contents? A preliminary report. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26:1015-9
- Perlas A, Chan VW, Lupu CM, Mitsakakis N, Hanbidge A:

- Ultrasound assessment of gastric content and volume. *Anesthesiology* 2009; 111:82-9
15. Hardy JF, Plourde G, Lebrun M, Gôté C, Dubé S, Lepage Y: Determining gastric contents during general anaesthesia: Evaluation of two methods. *Can J Anaesth* 1987; 34:474-7
  16. Cook-Sather SD, Liacouras CA, Previte JP, Markakis DA, Schreiner MS: Gastric fluid measurement by blind aspiration in paediatric patients: A gastroscopic evaluation. *Can J Anaesth* 1997; 44:168-72
  17. Bouvet L, Duffo F, Bleyzac N, Mion F, Boselli E, Allaouchiche B, Chassard D: Erythromycin promotes gastric emptying during acute pain in volunteers. *Anesth Analg* 2006; 102:1803-8
  18. Søreide E, Eriksson LI, Hirlekar G, Eriksson H, Henneberg SW, Sandin R, Raeder J; Task Force on Scandinavian Preoperative Fasting Guidelines, Clinical Practice Committee Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine: Pre-operative fasting guidelines: An update. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1041-7
  19. Benini L, Sembenini C, Heading RC, Giorgetti PG, Montemezzi S, Zamboni M, Di Benedetto P, Brighenti F, Vantini I: Simultaneous measurement of gastric emptying of a solid meal by ultrasound and by scintigraphy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2861-5
  20. Warner MA, Warner ME, Weber JG: Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology* 1993; 78:56-62
  21. Application to healthy patients undergoing elective procedures: A report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology* 1999; 90:896-905

## Erythromycin Promotes Gastric Emptying During Acute Pain in Volunteers

Lionel Bouvet, MD, Frédéric Duflo, MD, Nathalie Bleyzac, PharmD, François Mion, MD, PhD, Emmanuel Boselli, MD, Bernard Allaouchiche, MD, PhD, and Dominique Chassard, MD, PhD

Department of Anesthesiology and Intensive Care, and Laboratory of Pathophysiology in Anesthesiology and Intensive Care (EA 18/96), Hôpital de l'Hôtel-Dieu; Department of Pharmacy, Hôpital Debrousse; Department of Gastroenterology, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

In this double-blind cross-over study, we assessed whether erythromycin infusion is effective as a prokinetic drug against gastroparesis from acute pain. The effect of erythromycin on gastric emptying (GE) was measured in seven volunteers subjected to a standardized acute painful stimulus. The GE rate for solids was measured using the octanoic acid breath test. An acetaminophen absorption test measured the GE rate for liquids. Five minutes after ingestion of a  $^{13}\text{C}$ -labeled meal, the subjects received in randomized order either a test (placebo and erythromycin groups) or a control (control group) stimulus consisting of repeated 1-min immersion of a hand into 4°C (test) or 37°C (control)

water, with 15 s for recovery between immersions, for a total of 20 min. While the stimulus was applied, 250 mL saline (control and placebo groups) or 250 mg erythromycin (erythromycin group) was infused. Pain and stress were evaluated using visual analog scales, and standard hemodynamic values were recorded throughout the study. Our results show that acute stress decreased GE for solids, which was significantly accelerated in the erythromycin group in comparison with the placebo group. GE for liquids was similar in the three groups. We conclude that erythromycin is effective as a prokinetic drug for solids in acute painful situations.

(Anesth Analg 2006;102:1803-8)

**A**cute stress related to pain induces delayed gastric emptying (GE), partly caused by endocrinal changes such as hyperglycemia and large blood concentrations of catecholamines (1,2).

Erythromycin is a macrolide antibiotic that acts on gut motility as an agonist of the receptors for motilin and possibly via a cholinergic pathway or endogenous motilin release (3-5). Many studies have shown that its administration at smaller doses than those used for antibiotic properties enhances GE of meals in healthy volunteers, as well as in critically ill patients and those with gastroparesis related to several pathologies, including diabetes mellitus (6-11).

However, the prokinetic effects of erythromycin are inhibited through several endocrinal disruptions, such as hyperglycemia or large blood concentrations of catecholamines (12,13), which are common during acute

stress. Hence, it remains uncertain that erythromycin acts as an effective prokinetic drug for patients suffering from acute stress or pain as observed before emergency anesthesia.

Few studies have evaluated the interactions between erythromycin and gut function during the perioperative period. One study showed that 200 mg of preoperative oral erythromycin significantly reduces residual gastric volume and acidity before elective surgery (14). In 1997, Kopp et al. (15) reported that in one nonfasting patient undergoing emergency anesthesia, the administration of erythromycin as a premedication had totally emptied the stomach.

The aim of this study was to assess whether the administration of 250 mg of erythromycin produces gastrokinetic effects during an acute painful situation. We used noninvasive techniques to evaluate the GE rate for liquids and solids after ingestion of a test meal in volunteers subjected to standardized cold stress.

### Methods

With the approval of the University of Lyon Committee on Human Research (Lyon, France), we evaluated 7 healthy volunteers (3 men and 4 women; mean age,

Accepted for publication January 26, 2006.

Address correspondence to Lionel Bouvet, MD, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France. Address e-mail to lionel.bouvet@chu-lyon.fr.

Address reprint requests to: Prof. Dominique Chassard, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, 69002 Lyon, France. Address e-mail to dominique.chassard@chu-lyon.fr.

DOI: 10.1213/01.ane.0000216040.66619.7e



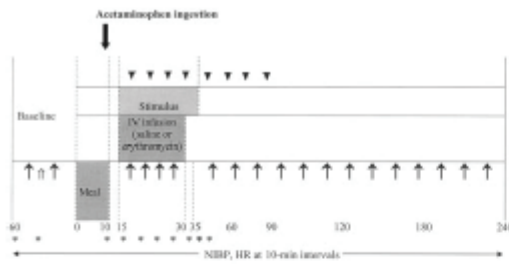


Figure 1. Schematic drawing of experimental protocol.  $^{13}\text{CO}_2$  sampling  $\uparrow$ . Acetaminophen concentrations  $\nabla$ . IV catheter insertion  $\square$ . Pain and stress estimation (PVAS and SVAS)  $*$ .

28 yr; range, 20–45 yr). Written informed consent was obtained from each volunteer. The criteria for exclusion from the study were upper gastrointestinal tract diseases, previous gastrointestinal surgery, history of diabetes mellitus, pregnancy, history of heart disease, and use of medication affecting gastric motility. Volunteers attended 3 separate study sessions, each at least 2 wk apart. In this crossover double-blind study, volunteers were randomly allocated by coded envelopes to the following groups: control (0.9% saline infusion and control stimulus), placebo (0.9% saline and cold stress), and erythromycin (250 mg erythromycin IV administration and cold stress).

The experimental protocol is summarized in Figure 1.

All tests were conducted after an overnight fast. Throughout the test, the volunteers were lying in a supine position on a bed. Tests started with a period of 60 min to allow volunteers to become accustomed to the hood of the indirect calorimeter, and during this time several baseline values were collected, such as oxygen consumption ( $\text{VO}_2$ ), carbon dioxide, and  $^{13}\text{CO}_2$  production ( $\text{VCO}_2$ ).

The usual physiologic measures were also recorded throughout the study, including heart rate (HR) and noninvasive brachial arterial blood pressure (NIBP: systolic, diastolic, and mean).

After the patients were given transcutaneous local anesthesia, two peripheral venous catheters were inserted into antecubital veins of both arms. On the nondominant hand, 250 mL saline (control and placebo groups) or 250 mg erythromycin diluted with 250 mL saline (erythromycin group) was administered through the venous catheter. The infusion was started 5 min after the meal for a period of 15 min. The hand of the opposite arm was heated in a hot blanket to obtain arterialized blood samples for acetaminophen dosages. After each blood sample was taken, the IV catheter was flushed with 1 mL heparinized saline.

A breath test for the measurement of GE of solids labeled with  $^{13}\text{C}$  octanoic acid was used in this study, as previously established by Ghooos et al. (16). This test is based on the fact that disintegration of the labeled

solid phase of the test meal, with subsequent absorption and oxidation of  $^{13}\text{C}$  octanoic acid to  $^{13}\text{CO}_2$ , takes place once the meal reaches the duodenum.

The test meal consisted of a scrambled egg with the yolk labeled with 100 mg  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid (Eurisotop, Saint-Aubin, France). The egg was ingested with 2 slices of white bread and 5 g margarine, followed immediately by acetaminophen 1 g diluted in 150 mL water. The yolk and the egg white were cooked separately but were administered together with the bread. The total caloric value of the meal was 250 kcal. All test meals were consumed in <10 min.

Measured  $\text{VCO}_2$  production was used for calculations. Measurements of  $\text{VO}_2$  and  $\text{VCO}_2$  were performed by the open-circuit method of indirect calorimetry (Deltatrac; Datex; Helsinki, Finland), calibrated weekly.

Expired air was collected by having participants blow through a straw into tubes (Vacutainer; Becton Dickinson; Grenoble, France). Measurements were taken with patients lying in a semi-recumbent position (20°). Breath samples were taken over a period of 240 min at regular 15-min intervals before and after ingestion of the meal and every 5 min during the stimulus. They were analyzed for  $^{13}\text{CO}_2$  concentration by isotope-ratio mass spectrometry (SIRA 10; VG Isogas; Middlewich, UK) as previously described (17,18).

Breath  $\text{CO}_2$  isotopic concentrations were calculated versus breath  $\text{CO}_2$  obtained before labeled octanoic ingestion. Using nonlinear regression methods, the  $^{13}\text{CO}_2$  excretion curves were fitted to calculate three GE parameters: GE coefficient (GEC), gastric half emptying time ( $t_{1/2\text{B}}$ ), and lag phase (t<sub>lag</sub>) (16). GEC gives an overall index of GE, and  $t_{1/2\text{B}}$  indicates the time at which half of the dose of  $^{13}\text{CO}_2$  has been excreted out of the cumulative  $^{13}\text{CO}_2$  excretion when time is infinite. The lag phase corresponds to the time when the peak of the  $^{13}\text{CO}_2$  excretion curve has been reached. These calculations were made using a homemade Excel 4.0 macro program (Microsoft, Redmond, WA) by a physician not involved in the collection of the data.

The appearance of acetaminophen in the systemic circulation is an indirect method of determining the rate of GE for liquids because acetaminophen is not absorbed in the stomach but is rapidly absorbed by the intestine (19). This test has been validated using radionuclide techniques that quantitatively measure GE (20). Acetaminophen (1 g in 150 mL water) was given by mouth at the end of the test meal. Blood samples for acetaminophen analysis were collected at 5-min intervals throughout the stimulus and then every 15 min for 60 min. Blood samples were subsequently separated by centrifugation. The plasma was stored at  $-40^\circ\text{C}$  until analyzed for acetaminophen concentrations.

Acetaminophen concentrations were measured in the plasma by high-performance liquid chromatography (Wisp auto injector 717, Pump 600 E, PDA 996). The limit of quantification of the assay was 100 ng/mL. The calibration curve showed a linear response ( $r < 0.99$ ) for the concentration range (100–20,000 ng/mL) tested. The coefficient of variation for the calibration range was <5%.

Patient files were broken down into three groups (control, placebo, erythromycin) using the file manager program (PASTRX) included in the USC\*PACK software (21). Each file contained anthropometric and treatment data, such as age, weight, administered amounts of acetaminophen, time of administration, infusion duration, blood sampling times, and drug serum concentration measurements. Pharmacokinetic parameter values were estimated in each group using the nonparametric EM algorithm NPEM2 implemented within the USC\*PACK software NPEM program. The discrete joint probability density function of pharmacokinetic parameters was calculated without making any assumption of the shape of the distribution. The population parameter values obtained for each group were then used to estimate individual pharmacokinetic parameter values by using a Maximum A Posteriori Bayesian method also implemented in the USC\*PACK (22). Several parameters of GE, including time to reach the peak serum concentration ( $T_{max}$ ), the maximum serum concentration ( $C_{max}$ ), and the area under the acetaminophen serum concentration-versus-time curve (AUC), were then calculated.

Test or control stimuli were applied 5 min after meal ingestion. The test stimulus consisted of repeated 1-min immersions of the nondominant hand into water at 4°C, as previously described (23). The hand was removed for 15 s between immersions, and these cycles were repeated for a period of 20 min or until the subject could no longer tolerate pain. For the control stimulus (control group), the same procedure was applied by immersing the hand into water at 37°C.

Routine physiologic values were recorded at 15 and 30 min before and after the stimulus and every 5 min during the stimulus, along with patients' pain and anxiety levels according to a Pain and Stress Visual Analog Scale (PVAS and SVAS) (24). Each volunteer was presented with a 100-mm line and was told that the left end represented no pain (or no anxiety) and the right end the worst pain (or anxiety) imaginable. Volunteers were then asked to make a mark on the line to indicate the intensity of their pain or anxiety.

The results are expressed as mean  $\pm$  SD. The Statistica computer software package was used for all calculations. After a Shapiro-Wilk W test (Statsoft, Tulsa, OK) for normality of distribution of the data, continuous variables (HR, NIBP, PVAS, SVAS) were analyzed by a repeated-measures analysis of variance or

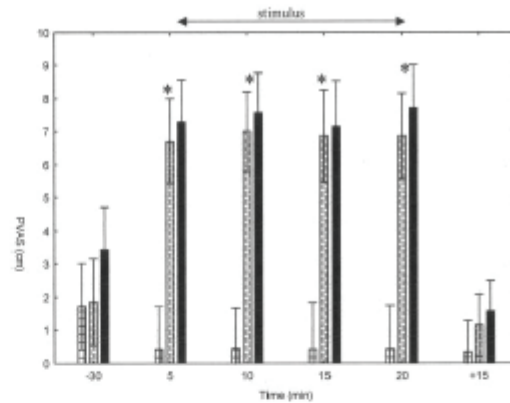


Figure 2. Mean visual analog pain scores during the 20-min stimulus period (analysis of variance for repeated measures). PVAS determined at -30 min corresponds to the insertion of venous catheters. Vertical bars denote 0.95 confidence intervals. \* $P < 0.05$  during the stimulus period between control and other groups.

by a one-way analysis of variance (GE parameters for liquids and solids) as needed. Whenever a significant difference was observed, analysis of variance was followed by a *post hoc* test (Bonferroni adjusted comparisons). A  $P$  value <0.05 was considered as statistically significant.

The primary outcome of the study was the change of GE rate for solids under acute stress and erythromycin administration. Change of GE rate for liquids was the secondary outcome. Hence, assuming an SD of 0.30 for GEC, as reported in a previous study performed at our institution (25), the power of the one-way analysis of variance with 7 volunteers reached 90% at a significance level of 0.05 with a goal of a 30% difference in GEC among the 3 groups.

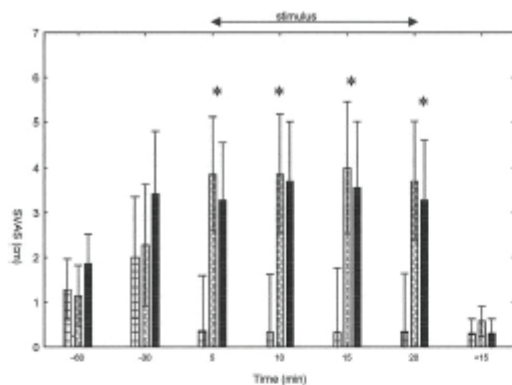
## Results

All of the tests were performed with no significant incidents. In particular, no heart arrhythmia occurred. Only one volunteer complained of nausea during the cold stress as erythromycin was administered, and all subjects completed 20 min of stress.

Pain and anxiety levels as estimated by visual analog scales (PVAS and SVAS) increased significantly and similarly during the test stimulus in the placebo and erythromycin groups compared with the control group (Figs. 2 and 3).

HR and NIBP (mean, systolic, and diastolic) increased significantly during the stimulus among the three groups, as did  $VCO_2$  and  $VO_2$ , but no statistical difference was observed among the three groups for all these variables.

The variables measured to estimate the GE rate for liquids by the acetaminophen technique (AUC,  $C_{max}$ ,



**Figure 3.** Mean visual analog stress scores during the 20-min stimulus period (analysis of variance for repeated measures). SVAS determined at  $-30$  min corresponds to the insertion of venous catheters. Vertical bars denote 0.95 confidence intervals. \* $P < 0.05$  during the stimulus period between control and other groups.

and  $T_{max}$ ) were similar in all of the groups (Table 1). Concerning the GE of solids, GEC increased significantly in the erythromycin group, while lag phase and half-emptying time decreased significantly in comparison with the placebo group, which corresponds to a significant acceleration of the GE rate for solids in the erythromycin group compared with the placebo group. The GE of solids was significantly slower in the placebo group than in the control group (Table 2).

## Discussion

The aim of this study was to assess whether IV administration of erythromycin is effective as a prokinetic drug for gastroparesis related to acute stress from pain. Our results showed that erythromycin promotes the GE of solids in acutely stressed volunteers.

Cold stress is a reproducible, easy-to-apply, and standardized painful stimulus that disrupts upper gut motility in volunteers (1,2,23,26). The levels of pain and anxiety obtained during application of cold water in our study were similar to those reported in previous studies using volunteers (26). Scintigraphic measurements of GE or GE quantification by duodenal recovery marker and recording of gastroduodenal motor activity by the manometric method have shown that the application of a cold stress in volunteers inhibits gastric motility and induces delay in the GE of labeled meals (1,2,23,26). In particular, painful stimulus has been reported to disturb upper gut motility by increasing the number of isolated pyloric pressure waves and also by inhibiting the antral phasic and propagated antropyloroduodenal pressure waves, which are essential for trituration and emptying of solid particles (1,26). It was therefore suggested that GE of solids may be slowed in response to an acute

painful stimulus (1). Our results corroborate this hypothesis by showing that the GE rate for solids was slowed by the application of cold stress.

The mechanisms by which acute pain leads to gastroparesis are still poorly known. Endocrinal changes induced by the acute stress, such as increases in plasma levels of  $\beta$ -endorphin, catecholamines, or glycemia, have been suggested as mechanisms for its pathophysiology (1,2). Also, direct activation of the autonomic nervous system induced by the acute stress may be involved in the mechanism of this gastroparesis. In fact, sympathetic gastric innervation produces inhibitory effects on antral motility as well as the inhibitory neurons of the parasympathetic nervous system (27).

In the current study, we assessed the prokinetic effects of erythromycin on gastroparesis related to acute stress. Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in an animal model and has been shown to act as an agonist of smooth muscle motilin receptors present in both proximal and distal stomach in humans (28). It could also act on upper gut motility via the activation of cholinergic neurons of the myenteric plexus by serotonergic neurons (29) or via a central cholinergic pathway (4). Its effects on upper gut motility have been well described: its IV administration at doses larger than 3 mg/kg in fasting volunteers and patients with diabetic gastroparesis induces burst phase-3-like rhythmic antral contractions not propagated to the small intestine and not followed by a phase-1 but instead by a prolonged period of increased antral contractile motility (30). In nonfasting volunteers, 200 mg of IV erythromycin induces powerful peristaltic antral contractions accompanied by improved antroduodenal coordination during the first postprandial hour (31). Erythromycin also strongly reduces the duration of postprandial relaxation by acting on proximal gastric tone (5) and increases lower esophageal sphincter pressure (3). Furthermore, clinical studies have reported that erythromycin enhances GE in healthy and diabetic patients who suffer from gastroparesis (7,9,11) and that it promotes GE in critically ill patients (6,8,10).

We chose to administer 250 mg of erythromycin to the volunteers in the erythromycin group. This corresponds to a microbiologically ineffective dose but is sufficient to be effective on GE. Many studies have shown that erythromycin has dose-related effects on the interdigestive and postprandial motility of the stomach and the small bowel (3,30). Doses that are at least equal to 3 mg/kg are required to obtain significant effects on GE in a postprandial state (7).

In our study, only one volunteer suffered from nausea during the cold stress as erythromycin was administered. In previous studies, no side effects were described as a result of the administration of doses of

**Table 1.** Gastric Emptying of Liquids as Measured by the Acetaminophen Technique

	Control	Placebo	Erythromycin
AUC <sub>0-90 min</sub>	57.80 ± 57.20	56.85 ± 41.08	73.14 ± 36.00
Peak (µg/mL)	15.42 ± 5.80	13.66 ± 5.22	16.89 ± 4.12
Time to peak (min)	35.71 ± 21.64	63.00 ± 49.80	28.00 ± 9.36

Data are mean ± sd. No statistically significant differences were found. AUC = area under the concentration-time curve (mg · ml<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>).

**Table 2.** Gastric Emptying of Solids as Measured by the Octanoic Acid Breath Test Method

	Control	Placebo	Erythromycin
GE coefficient	2.17 ± 0.26	1.28 ± 0.5†	2.27 ± 0.73*
Lag time (min)	48.57 ± 25.53	107.29 ± 58.46†	17.71 ± 21.35*
Half emptying time (min)	71.71 ± 12.00	185.00 ± 128.7†	43.43 ± 14.65*

Values are mean ± sd. GE = gastric emptying. \* *P* < 0.05 between placebo and erythromycin groups. † *P* < 0.05 between control and placebo groups. No statistically significant differences were found between the control and erythromycin groups.

approximately 3 mg/kg of erythromycin (3,4,9,30,31). Thus, digestive side effects from erythromycin at doses of approximately 3 mg/kg are probably infrequent but may cause discomfort for patients and should be avoided if possible. It would be interesting in further trials to assess whether smaller doses of erythromycin are effective on gastroparesis resulting from stress, in particular in terms of reducing the incidence of digestive dose-related side effects such as epigastric ache, nausea, and diarrhea resulting from erythromycin administration.

The GE rate for solids was only accelerated by erythromycin in stressed volunteers in our study, whereas the rate for liquids did not change. These results contradict those reported by other authors, who found that GE of both liquids and solids was strongly accelerated in healthy and diabetic patients after erythromycin administration (9,11). The lack of power of our study to show a significant change in the GE of liquids under acute stress and erythromycin administration could in part explain this finding. Our study design could also explain the lack of significant effect of erythromycin on GE for liquids. It has been shown that the gastrointestinal motor effect of erythromycin appears within 10 minutes of the commencement of an IV infusion and that 20%–30% of liquids are emptied in 15 minutes, compared with 10% of solids (32). These observations could, at least in part, explain the lack of significance for liquids despite a 28% decrease in the area under concentration-time of acetaminophen with erythromycin. It is likely that the maximum GE effect of erythromycin could not occur until 15 minutes after ingestion of acetaminophen in our protocol, at a time when a significant portion of the liquid had already left the stomach.

Our results showing that erythromycin was effective as a prokinetic drug on GE of solids for gastroparesis related to acute painful cold stress in volunteers may be important for clinical practice because gastroparesis contributing to an increase in the volume of

gastric contents could be one of the factors involved in the pathophysiology of pulmonary aspiration in non-fasting patients suffering from pain during emergency anesthesia (33). Aspiration of solid food particles, whose GE rate is especially altered by an acute painful stimulus, can lead to acute airway obstruction and thereby to death by asphyxia. It can also contribute to an increase in the rate of infectious pulmonary complications (33). Erythromycin, therefore, may be useful for increasing GE of solids in nonfasting patients who are undergoing emergency procedures and anesthesia, as previously suggested by Kopp et al. (15). Further studies are required to assess whether administering erythromycin as premedication reduces the occurrence of pulmonary aspiration and to compare its prokinetic effects with those of other more commonly used drugs such as metoclopramide.

The authors thank Peter Tucker (American translator, University of Aix-Marseille, France) for assistance in the preparation of the manuscript.

## References

1. Stanghellini V, Malagelada JR, Zinsmeister AR, et al. Stress-induced gastroduodenal motor disturbances in humans: possible humoral mechanisms. *Gastroenterology* 1983;85:83-91.
2. Stanghellini V, Malagelada JR, Zinsmeister AR, et al. Effect of opiate and adrenergic blockers on the gut motor response to centrally acting stimuli. *Gastroenterology* 1984;87:1104-13.
3. Bruley Des Varannes S, Parys V, Ropert A, et al. Erythromycin enhances fasting and postprandial proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology* 1995;109:32-9.
4. Chaussade S, Michopoulos S, Sogni P, et al. Motilin agonist erythromycin increases human lower esophageal sphincter pressure by stimulation of cholinergic nerves. *Dig Dis Sci* 1994; 39:381-4.
5. Itoh Z, Nakaya M, Suzuki T, et al. Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am J Physiol* 1984;247:G688-94.
6. Berne JD, Norwood SH, McAuley CE, et al. Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: a randomized, controlled trial. *J Trauma* 2002;53:422-5.

7. Boivin MA, Carey MC, Levy H. Erythromycin accelerates gastric emptying in a dose-response manner in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2003;23:5-8.
8. Dive A, Miesse C, Galanti L, et al. Effect of erythromycin on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1995;23:1356-62.
9. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin: Preliminary results. *N Engl J Med* 1990;322:1028-31.
10. Reignier J, Bensaid S, Perrin-Gachadoat D, et al. Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2002;30:1237-41.
11. Urbain JL, Vantrappen G, Janssens J, et al. Intravenous erythromycin dramatically accelerates gastric emptying in gastroparesis diabetorum and normals and abolishes the emptying discrimination between solids and liquids. *J Nucl Med* 1990;31:1490-3.
12. Barnert J, Goebel J, Neeser G, Wienbeck M, et al. High doses of catecholamines diminish the effect of erythromycin on antral motility and gastric emptying in intensive care unit patients. In: Herbert MK, Holzer P, Roewer N, eds. *Problems of the gastrointestinal tract in anesthesia, the perioperative period, and intensive care*. New York: Springer Verlag, 1999;83-7.
13. Petrakis IE, Kogerakis N, Prokopakis G, et al. Hyperglycemia attenuates erythromycin-induced acceleration of liquid-phase gastric emptying of hypertonic liquids in healthy subjects. *Dig Dis Sci* 2002;47:67-72.
14. Asai T, Murao K, Shingu K. Pre-operative oral erythromycin reduces residual gastric volume and acidity. *Br J Anaesth* 2000;85:861-4.
15. Kopp VJ, Mayer DC, Shaheen NJ. Intravenous erythromycin promotes gastric emptying prior to emergency anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:703-5.
16. Ghos YF, Maes BD, Geypens BJ, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993;104:1640-7.
17. Guilluy R, Billion-Rey F, Pachiardi C. On-line purification and carbon-13 isotopic analysis of carbon dioxide in breath: evaluation of on-line gas chromatography-isotope radio mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 1992;259:193-202.
18. Normand S, Pachiardi C, Khalfallah Y, et al. <sup>13</sup>C appearance in plasma glucose and breath CO<sub>2</sub> during feeding with naturally <sup>13</sup>C-enriched starchy food in normal humans. *Am J Clin Nutr* 1992;55:430-5.
19. Clements JA, Heading RC, Nimmo WS, Prescott LF. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:420-7.
20. Naslund E, Bogefors J, Gryback P, et al. Gastric emptying: comparison of scintigraphic, polyethylene glycol dilution, and paracetamol tracer assessment techniques. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:375-9.
21. Laboratory of Applied Pharmacokinetics USC\*PACK P.C. Collection Clinical Research Programs, version 10.7. Los Angeles: University of Southern California, School of Medicine, 1995.
22. Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M. Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetic and dynamic models, bayesian fitting, and adaptative control. *Ther Drug Monitoring* 1993;15:380-93.
23. Thompson DG, Richelson E, Malagelada JR. Perturbation of upper gastrointestinal function by cold stress. *Gut* 1983;24:277-83.
24. Kindler CH, Harms C, Amsler F, et al. The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesth Analg* 2000;90:706-12.
25. Chassard D, Lansiaux S, Duflo E, et al. Effects of subhypnotic doses of propofol on gastric emptying in volunteers. *Anesthesiology* 2002;97:96-101.
26. Fone DR, Horowitz M, Maddox A, et al. Gastrointestinal motility during the delayed gastric emptying induced by cold stress. *Gastroenterology* 1990;98:1155-61.
27. Davison JS. Innervation of the gastrointestinal tract. In: Christensen J, Wingate DL, Wright P, eds. *A guide to gastrointestinal motility*. Bristol: Wright and Sons, 1983;1:1-47.
28. Peeters TL, Matthijs G, Depoortere I, et al. Erythromycin is a receptor motilin agonist. *Am J Physiol* 1989;257:G470-4.
29. Athanasakis E, Chrysos E, Zoras OJ, et al. Octreotide enhances the accelerating effect of erythromycin on gastric emptying in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1563-70.
30. Tack J, Janssens J, Vantrappen G, et al. Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992;103:72-9.
31. Annese V, Janssens J, Vantrappen G, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination. *Gastroenterology* 1992;102:823-8.
32. Fraser R, Shearer T, Fuller J, et al. Intravenous erythromycin overcomes small intestinal feedback on antral, pyloric, and duodenal motility. *Gastroenterology* 1992;103:114-9.
33. Englehardt T, Webster NR. Pulmonary aspiration of gastric contents in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;83:453-60.

# Real-time Detection of Gastric Insufflation Related to Facemask Pressure-controlled Ventilation Using Ultrasonography of the Antrum and Epigastric Auscultation in Nonparalyzed Patients

## *A Prospective, Randomized, Double-blind Study*

Lionel Bouvet, M.D., Marie-Laure Albert, M.D., Caroline Augris, M.D., Emmanuel Boselli, M.D., Ph.D., René Ecochard, M.D., Ph.D., Muriel Rabilloud, M.D., Ph.D., Dominique Chassard, M.D., Ph.D., Bernard Allaouchiche, M.D., Ph.D.

### ABSTRACT

**Background:** The authors sought to determine the level of inspiratory pressure minimizing the risk of gastric insufflation while providing adequate pulmonary ventilation. The primary endpoint was the increase in incidence of gastric insufflation detected by ultrasonography of the antrum while inspiratory pressure for facemask pressure-controlled ventilation increased from 10 to 25 cm H<sub>2</sub>O.

**Methods:** In this prospective, randomized, double-blind study, patients were allocated to one of the four groups (P10, P15, P20, and P25) defined by the inspiratory pressure applied during controlled-pressure ventilation: 10, 15, 20, and 25 cm H<sub>2</sub>O. Anesthesia was induced using propofol and remifentanyl; no neuromuscular-blocking agent was administered. Once loss of eyelash reflex occurred, facemask ventilation was started for a 2-min period while gastric insufflation was detected by auscultation and by real-time ultrasonography of the antrum. The cross-sectional antral area was measured using ultrasonography before and after facemask ventilation. Respiratory parameters were recorded.

**Results:** Sixty-seven patients were analyzed. The authors registered statistically significant increases in incidences of gastric insufflation with inspiratory pressure, from 0% (group P10) to 41% (group P25) according to auscultation, and from 19 to 59% according to ultrasonography. In groups P20 and P25, detection of gastric insufflation by ultrasonography was associated with a statistically significant increase in the antral area. Lung ventilation was insufficient for group P10.

**Conclusion:** Inspiratory pressure of 15 cm H<sub>2</sub>O allowed for reduced occurrence of gastric insufflation with proper lung ventilation during induction of anesthesia with remifentanyl and propofol in nonparalyzed and nonobese patients. (*ANESTHESIOLOGY* 2014; 120:XX-XX)

**P**ULMONARY aspiration of gastric contents has been reported to be the first cause of mortality related to general anesthesia.<sup>1</sup> Predisposing factors for pulmonary aspiration include increased gastric contents, increased tendency to regurgitate, and laryngeal incompetence.<sup>2</sup> For patients at risk of aspiration, the rapid-sequence induction and intubation technique avoiding facemask ventilation (FMV), or with FMV with application of cricoid pressure, remain recommended.<sup>3</sup> However, pulmonary aspiration may also occur in patients under fasting condition and patients without any known predisposing factors.<sup>4-6</sup> Indeed, insufflation of air into the stomach during pulmonary ventilation in patients with apnea with an unprotected airway may be one of the

#### What We Already Know about This Topic

- No gastric insufflation was found for peak airway pressure of less than 20 cmH<sub>2</sub>O during facemask ventilation by using an auscultation method with a stethoscope or microphone

#### What This Article Tells Us That Is New

- In 67 anesthetized and nonparalyzed adult patients with non-obstructed upper airway, real-time ultrasonography of the antrum for the detection of gastric insufflation revealed that pressure-controlled ventilation with inspiratory pressure of 15 cmH<sub>2</sub>O and zero positive end-expiratory pressure achieved lower occurrence of gastric insufflation with proper lung ventilation during anesthesia induction

This article is featured in "This Month in Anesthesiology," page 1A. Corresponding article on page XXX.

Submitted for publication December 20, 2012. Accepted for publication September 17, 2013. From the University of Lyon, Claude Bernard Lyon 1, INSERM UMR 865, and Department of Anesthesia and Intensive Care, Édouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France (L.B.); University of Lyon, Claude Bernard Lyon 1, and Department of Anesthesia and Intensive Care, Édouard Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France (M.-L.A., C.A., E.B., and B.A.); University of Lyon, Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR 5558, and Department of Biostatistics, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France (R.E. and M.R.); and University of Lyon, Claude Bernard Lyon 1, and Department of Anesthesia and Intensive Care, Femme Mère Enfant Hospital, Hospices Civils de Lyon, Bron, France (D.C.).

Copyright © 2013, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins. Anesthesiology 2014; 120:00-00

causes of pulmonary aspiration of gastric contents.<sup>7–11</sup> The entry of air into the stomach can bring about an increase in gastric pressure leading to regurgitation of gastric contents into the esophagus, while equally leading to possible hemodynamic and pulmonary failures.<sup>12</sup>

The use of pressure-controlled ventilation rather than manual or volume-controlled ventilation reduces the peak airway pressure and consequently the risk of entry of air into the stomach during FMV.<sup>8,13</sup> In adult patients, no gastric insufflation was found for peak airway pressure of less than 20 cm H<sub>2</sub>O.<sup>13–15</sup> Therefore, it has been recommended that peak airway pressure or pop-off valve setting be limited to 20 cm H<sub>2</sub>O to avoid occurrence of gastric insufflation during FMV.<sup>8–11</sup>

These data and recommendations arose from studies using an auscultation method with a stethoscope or microphone placed on the epigastric area to detect the entry of air into the stomach during ventilation. However, the reliability of auscultation to detect gastric insufflation during FMV remains uncertain, because this method was assessed using an experimental model that differs from a clinical situation.<sup>16</sup>

Ultrasonographic measurement of the antral area is a well-described technique, currently used for the assessment of gastric emptying in patients with diabetes mellitus or dyspepsia, since the gastric antrum is visible in almost all subjects, irrespective of gas contents in the fundus.<sup>17,18</sup> Recent studies have reported that a quantitative approach through measurement of the antral area and a qualitative examination of the antrum allow for reliable assessment of gastric contents during the preoperative period.<sup>19,20</sup> In a preliminary study, we found that entry of air into the stomach was easily visualized by using real-time ultrasonography of the antrum, as acoustic shadows or comet-tail artifacts that appear in the gastric antrum during FMV.<sup>21</sup> We also recorded significant increases in the antral area after pressure-controlled ventilation for peak airway pressure above or equal to 15 cm H<sub>2</sub>O.<sup>21</sup> These preliminary results questioned the accepted level of 20 cm H<sub>2</sub>O for a peak airway pressure that avoids risk of gastric insufflation. They also suggested that ultrasonography could be of interest for the detection of gastric insufflations during FMV.

The aims of this prospective, randomized, double-blind, parallel study were: first, to determine the level of inspiratory pressure that reduces the risk of gastric insufflation during FMV while providing adequate pulmonary ventilation in anesthetized adult patients; and second, to assess the use of real-time ultrasonography of the antrum for the detection of gastric insufflation. We hypothesized that ultrasonography of the antrum allowed for the detection of a statistically significant increase in incidence of gastric insufflation while inspiratory pressure increased from 10 to 25 cm H<sub>2</sub>O.

## Materials and Methods

This trial was registered at the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM, N°2012-A00775-38) on June 14, 2012, and was approved by an

Institutional Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Est III, N° 2012-050B, Lyon, France). This single-site study was performed in our hospital (Édouard Herriot Hospital, Lyon, France), from November 5, 2012 to December 12, 2012. After obtaining written patient consent, patients scheduled for elective surgery (ophthalmologic, orthopedic, urologic, or ear-nose-and-throat surgery) requiring tracheal intubation were enrolled through our department. Patient inclusion criteria were: American Society of Anesthesiologists physical status 1 and 2, age up to 18 yr, body mass index less than 30 kg/m<sup>2</sup>, and less than two from five criteria predicting difficult mask ventilation as described by Langeron *et al.*<sup>22</sup> Exclusion criteria were patient refusal, pregnancy, a known or predicted respiratory disease, oropharyngeal or facial pathology, and risk of aspiration.

Patients were randomized by a computer-generated list into one of the four groups defined by the applied inspiratory pressure (10, 15, 20, or 25 cm H<sub>2</sub>O, corresponding to groups P10, P15, P20, and P25, respectively). No blocking, stratification, or other restriction were used when creating group assignments. Patients were allocated in a 1:1 ratio. Allocation concealment was ensured by the use of coded, sealed opaque envelopes.

All patients were premedicated with alprazolam 0.25 mg and hydroxyzine 1 mg/kg orally 1 h before induction of anesthesia.

A preoperative measurement of the antral area was performed by a physician (M.-L.A.) for each patient lying in the supine position on the operating table, using ultrasonography (SonoSite, Inc., Bothell, WA; S-Nerve, fitted with a 2 to 5.5 MHz probe), as previously described.<sup>23</sup> In brief, longitudinal (D1) and anteroposterior (D2) diameters of a single section of the gastric antrum in the sagittal plane passing through the aorta were determined, using the abdominal aorta and the left lobe of the liver as internal landmarks to obtain the same standardized scanning level consistently.<sup>17</sup> As the cross-section of the gastric antrum is elliptical, its area was calculated in all subjects using the following formula:

$$\text{Antral area} = \pi \times D1 \times D2 / 4$$

The measurements of the gastric antrum were obtained between antral contractions to provide a measure of the relaxed width of the antrum.

Patients were preoxygenated according to the method described by Hamilton and Eastwood.<sup>24</sup> Anesthesia was induced by a physician (L.B.) using remifentanyl (2 to 3 µg/kg) infused over 60 s using a programmable device, followed by a continuous infusion of 0.05 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>, and propofol 2.5 mg/kg simultaneously administered over 45 s.<sup>25</sup> Halogenated anesthetic gases were not allowed during the study period. No neuromuscular-blocking drug was administered during induction of anesthesia, because muscular relaxation was not required for surgery, and because it has been previously reported that excellent intubating conditions may be



**Fig. 1.** Positioning of both the ultrasonography probe and the stethoscope on the epigastric area.

achieved using a combination of propofol and remifentanyl without muscle relaxant.<sup>25,26</sup>

Once loss of eyelash reflex occurred, real-time ultrasonography of the antral area was started by the same physician who performed the preoperative measurement of the antral area (M.-L.A.), using the same landmarks. At the same time, another physician (C.A.) was starting continuous auscultation of the epigastric area to detect any occurrence of gastric insufflation while FMV was performed, as previously described. These physicians were blinded one to another as regards the detection of the entry of air into the stomach and the inspiratory pressure applied during the FMV. This ventilation was initiated once both physicians were ready to perform their observations, that is, less than 10 s after loss of eyelash reflex occurred. Figure 1 illustrates the positioning of both the ultrasonography probe and the stethoscope on the epigastric area. The ultrasonography screen was positioned so that the physician performing the auscultation could not see it.

A Guedel (Biçakçilar, Istanbul, Turkey) oropharyngeal airway was placed in all patients before placement of the facemask after eyelash reflex loss had occurred to assure adequate mouth opening. A well-fitting disposable transparent facemask (#3 or #4; Ambu<sup>®</sup> Ultraseal, Ballerup, Denmark) was placed and fixed using a two-handed jaw-thrust technique followed

by head-tilt, as previously described.<sup>14</sup> Mechanical breath was delivered with an inspiratory-to-expiratory ratio of 1:2, at a frequency of 15 breaths/min and with 100% oxygen, by a Primus ventilator (Dräger, Lübeck, Germany). No positive end-expiratory pressure was applied. FMV was continued for 120 s, and the trachea was thereafter intubated. Airway management, insertion of the oropharyngeal airway, and placement of the facemask were performed by a single experienced investigator (L.B.). After the trachea was intubated, an ultrasonographic measurement of the antral area was once again performed.

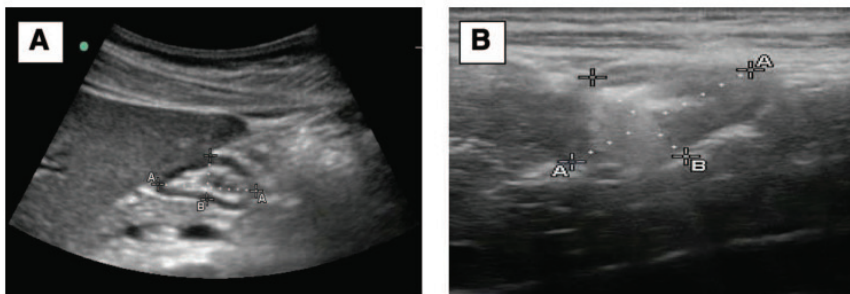
The occurrence of gastric insufflation during FMV according to the method used (ultrasonography or auscultation) was registered. Appearance of an acoustic shadow phenomenon and/or a comet-tail artifact into the antrum defined the ultrasonographic diagnosis of entry of air into the stomach (fig. 2).<sup>27</sup> A typical “gurgle” or “whoosh” heard while auscultating the epigastric area with a stethoscope defined the diagnosis of gastric insufflation through the use of auscultation method.

The following noninvasive respiratory parameters (available on the anesthesia monitor) were recorded at time 30, 60, 90, and 120 s during FMV and after tracheal intubation: the saturation level of oxygen in hemoglobin determined by a noninvasive method of pulse oximetry ( $SpO_2$ , %), the end-tidal carbon dioxide concentration in the expired air ( $EtCO_2$ , mmHg), end-tidal fractional oxygen concentration in the expired air ( $EtO_2$ , %), the minute leak volume (ml/min), peak airway measured pressure (cm  $H_2O$ ), and tidal volume ( $V_t$ , ml/kg).

#### Statistical Analysis

The primary endpoint was the increase in incidence of gastric insufflation detected by ultrasonography of the antrum related to the increase in inspiratory pressure from 10 to 25 cm  $H_2O$ . Secondary endpoints were the estimated probabilities of both acceptable FMV and absence of gastric insufflation, the increase in antral area after FMV, and the assessment of agreement between auscultation and ultrasonography.

Our preliminary study showed that gastric insufflation as detected by ultrasonography occurred in 18% (2 of 11 patients) to 83% (10 of 12 patients) of patients for the different levels of peak airway pressure, varying from 10 to 25 cm  $H_2O$  during FMV.<sup>21</sup> On the basis of these results, the sample



**Fig. 2.** Example of gastric ultrasonographic images. (A) Before facemask ventilation. (B) After gastric insufflation with typical aspect of comets tail artifact.



size for this dose–effect study was calculated using a Cochran–Armitage test for the trend in proportions.<sup>28</sup> Considering that inspiratory pressures equal to 10, 15, 20, and 25 cm H<sub>2</sub>O would produce proportions of gastric insufflation of 20, 40, 60, and 80%, respectively, a total sample of 68 patients (17 per group) results in 90% power in detecting a linear trend, using a two-sided Z test with continuity correction and a significance level of 0.05 (PASS<sup>®</sup> 8.0.05; NCSS, LCC, Kaysville, UT).

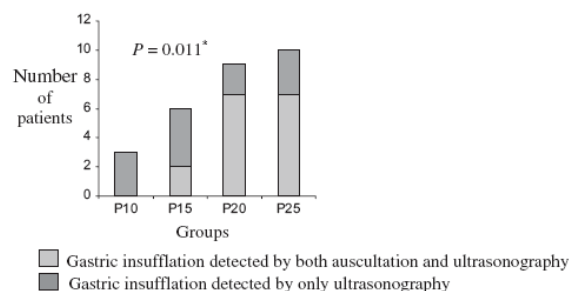
Demographics (age, sex, weight, height, body mass index, and the number of criteria that predicts difficult mask ventilation) were investigated with a descriptive analysis using the Statistical Package for Social Science version 16.0 (SPSS<sup>®</sup>, Chicago, IL).

Incidence of gastric insufflation in the four groups was analyzed by a two-tailed chi-square test for trend. Other incidence data were analyzed by a chi-square test. Agreement between both methods to assess the occurrence of gastric insufflation during FMV was tested by calculating the  $\kappa$  coefficient.<sup>29</sup>

Comparisons of the measurements of the antral area before and after FMV were carried out by means of Wilcoxon matched-pair tests. These analyses were performed into each group, and if any, into the following subgroups: subgroups P10GI+, P15GI+, P20GI+, and P25GI+, made up of the patients from the corresponding groups P10, P15, P20, and P25 for whom gastric insufflation was detected by real-time ultrasonography of the gastric antrum; and subgroups P10GI–, P15GI–, P20GI–, and P25GI–, made up of the patients from corresponding groups P10, P15, P20, and P25 for whom no gastric insufflation was detected by real-time ultrasonography of the antrum. The Benjamini–Hochberg step-up procedure was applied for multiple hypothesis testing correction.<sup>30</sup>

Repeated measurements of the respiratory values were analyzed by two-way ANOVA, followed by a Bonferroni *post hoc* test as appropriate, using the Statistica<sup>®</sup> version 6.0 computer software package (Statsoft, Tulsa, OK). The 95% Bonferroni-corrected CIs were calculated using Minitab<sup>®</sup> 16.2.3 Statistical Software (Minitab Inc., State College, PA).

The probability of acceptable ventilation, as defined by tidal volume greater than 6 ml/kg and less than 10 ml/kg



**Fig. 3.** Detection of gastric insufflation in the four groups according to the method used. All cases detected by auscultation were also detected by ultrasonography. \**P* value is given for chi-square tests for trend performed for auscultation and for ultrasonography.

at each time during the study period,<sup>31</sup> and the probability of an absence of gastric insufflation were both estimated in each group with an exact 95% CI with continuity correction (mid-*P* exact CI), using R<sup>®</sup> version 2.15.2 (the R Foundation for Statistical Computing, Vienna University of Technology, Vienna, Austria). For each test, a *P* value of less than 0.05 was considered as statistically significant.

## Results

Sixty-eight patients were included. For one patient from group P10, the antrum could not be visualized before and during FMV. The analysis was based on the remaining 67 data sets. There were no missing data for analysis. Demographics are presented in table 1.

The incidence of gastric insufflation significantly increased with inspiratory pressure, ranging from 0% (0 of 16) in group P10 to 41% (7 of 17) in group P25 according to epigastric auscultation, and from 19% (3 of 16) in group P10 to 59% (10 of 17) in group P25 according to the real-time ultrasonographic method (fig. 3).

Auscultation did not allow for detection of gastric insufflation that was not found through use of ultrasonography in any of the patients (fig. 3). The  $\kappa$  coefficient was 0.61 (95%

**Table 1.** Baseline Characteristics

	P10 (n = 16)	P15 (n = 17)	P20 (n = 17)	P25 (n = 17)
Age, yr	41 ± 19	56 ± 19	51 ± 17	49 ± 16
Sex ratio, M/F	10/6	8/9	5/12	7/10
Weight, kg	71 ± 12	65 ± 16	68 ± 11	66 ± 10
Height, cm	169 ± 11	168 ± 11	167 ± 9	168 ± 8
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24 ± 2	22 ± 3	24 ± 3	23 ± 3
ASA status, I/II	11/5	8/9	10/7	10/7
Criteria for difficult mask ventilation				
0	7	6	8	8
1	7	7	6	5
2	2	4	3	4

Data are expressed as mean ± SD or n.

ASA = American Society of Anesthesiologists; BMI = body mass index; F = female; M = male.

**Table 2.** Measured Antral Cross-sectional Area before and after Facemask Ventilation

	Antral Area before Facemask Ventilation (mm <sup>2</sup> )	Antral Area after Facemask Ventilation (mm <sup>2</sup> )	Adjusted <i>P</i> Value†
Group P10			
P10GI- (n = 13)	320 (285–345)	316 (277–445)	0.458
P10GI+ (n = 3)	310 (259–318)	417 (378–477)	0.147
Total* (n = 16)	314 (277–345)	371 (279–466)	0.135
Group P15			
P15GI- (n = 11)	280 (260–536)	357 (300–408)	0.48
P15GI+ (n = 6)	329 (298–431)	450 (331–521)	0.067
Total* (n = 17)	298 (277–432)	380 (310–434)	0.094
Group P20			
P20GI- (n = 8)	331 (264–364)	424 (321–514)	0.072
P20GI+ (n = 8)	290 (250–297)	615 (509–953)	0.036
Total* (n = 16)	291 (256–360)	509 (371–665)	0.001
Group P25			
P25GI- (n = 7)	305 (244–366)	383 (256–421)	0.372
P25GI+ (n = 7)	293 (195–310)	450 (410–662)	0.032
Total* (n = 14)	305 (202–318)	416 (342–511)	0.012

Data are expressed as median (interquartile range).

\* Total number of patients for whom the measurement of antral area could be performed before and after facemask ventilation. † Adjusted *P* values according to the Benjamini–Hochberg procedure for multiple testing correction.<sup>30</sup>

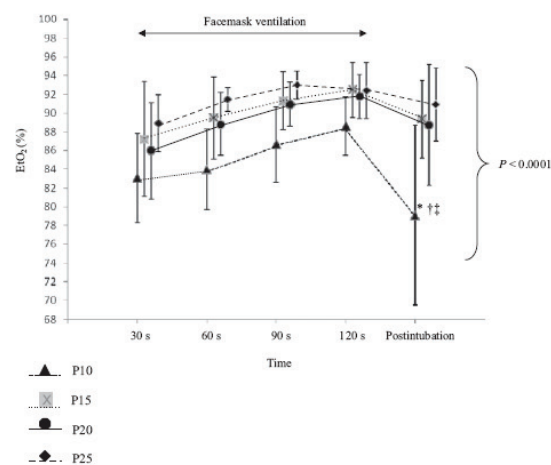
GI- = gastric insufflation not detected by real-time ultrasonography; GI+ = gastric insufflation detected by real-time ultrasonography.

CI, 0.41–0.90), corresponding to good agreement between both methods.<sup>32</sup>

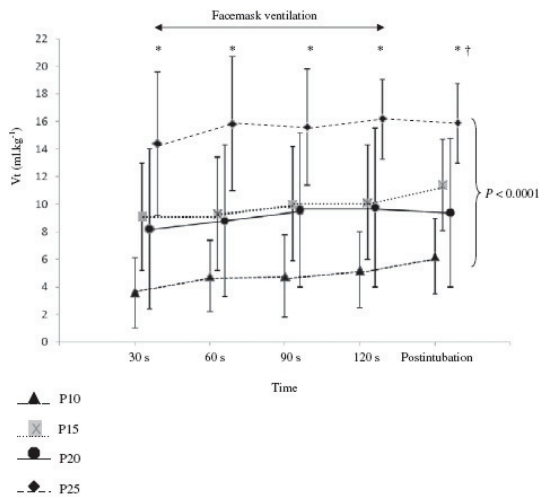
The antral cross-sectional area could be measured for all 67 patients before induction of anesthesia. However, after tracheal intubation, measurement of the antral area could not be performed for three patients from group P25 and for one patient from group P20, because the antral posterior wall could not be visualized due to the presence of a large amount of gas in the stomach. There were statistically significant increases in the values of the antral cross-sectional area before and after FMV in groups P20 and P25, without any statistically significant increase in groups P10 and P15. The antral area statistically significantly increased in subgroups P20GI+ and P25GI+, whereas it did not statistically significantly increase in subgroups P10GI-, P10GI+, P15GI-, P15GI+, P20GI-, and P25GI- (table 2).

For all patients, the measured peak airway pressure tallied to inspiratory pressure applied by the ventilator according to the protocol. The saturation level of oxygen in hemoglobin was greater than 99% in each group, at each time, without any difference among the groups. End-tidal fractional oxygen concentration was statistically significantly decreased in group P10 compared with all other groups at time postintubation, with a mean value of less than 80% (fig. 4), whereas the end-tidal carbon dioxide concentration in the expired air was statistically significantly increased in group P10 versus group P25 at time postintubation, with a mean value equal to 37 mmHg (95% CI, 34–40) versus 26 mmHg (95% CI, 23–29), respectively. Tidal volume statistically significantly increased over time, and there was a statistically significant difference among the four groups as regards the tidal volume, corresponding to a statistically

significant increased tidal volume in group P25 in comparison with all other groups at each time (fig. 5). The mean tidal volume was less than 6 ml/kg at each time in group P10 during FMV and was statistically significantly increased at time postintubation versus time 30 s into this group. Mean tidal volume ranged between 8 and 12 ml/kg in groups P15 and P20, and was greater than 14 ml/kg in group P25 in the same period (fig. 5). Neither inadequate



**Fig. 4.** Variation of end-tidal fractional oxygen concentration in the expired air during facemask ventilation and after tracheal intubation. Vertical bars denote 95% Bonferroni-corrected CIs. \**P* < 0.0001 between group P10 at time postintubation and all other groups at each time. †*P* < 0.0001 between time postintubation and time 90 and 120 s into group P10. ‡*P* = 0.03 between time postintubation and time 60 s into group P10.



**Fig. 5.** Mean tidal volume during facemask ventilation and after tracheal intubation. Vertical bars denote 95% Bonferroni-corrected CIs. \* $P < 0.001$  between group P25 and other groups and † $P = 0.04$  into group P10 between postintubation time and time 30 s.

mask ventilation nor leaks of air were recorded for any patient during FMV.

For each level of peak airway pressure, probabilities of insufficient, too high, and acceptable ventilation and probability of absence of gastric insufflation are shown in table 3. For peak airway pressure of 15 cm H<sub>2</sub>O, the probability of acceptable ventilation was the highest, whereas probability of absence of gastric insufflation was 65%.

## Discussion

By using the epigastric auscultation method, several authors have previously described that the incidence of gastric insufflations increased with inspiratory pressure during unprotected airway ventilation, with a threshold of 20 cm H<sub>2</sub>O above which the risk of insufflation became statistically significant.<sup>9–11</sup> The rates of gastric insufflation detected by auscultation in these previous studies were appreciably less than those recorded in our study. The difference in our results

could in part be attributed to our study design, because we wished to reproduce actual clinical anesthetic conditions. Therefore, no equilibration time was applied, so chest wall compliance was probably not optimal at the beginning of the FMV, increasing the risk of entry of air into the stomach.<sup>8–10</sup> In the same way, patients were ventilated for a 2-min period leading to a potentially increased rate of detected gastric gas insufflation, because the number of breaths during FMV can noticeably affect the detection of gastric insufflation by auscultation.<sup>16</sup> Finally, the two-handed mask-hold technique used in our study contributed to avoiding leaks of air to the atmosphere,<sup>14</sup> and probably to increasing the frequency of gastric insufflation.<sup>7,10</sup>

Although the highest probability of absence of gastric insufflation was achieved in group P10, one may not consider inspiratory pressure of 10 cm H<sub>2</sub>O for the FMV, because it also provided the highest rate of insufficient ventilation that was associated with a statistically significant decrease in the end-tidal fractional oxygen concentration in group P10. Indeed, in clinical practice, FMV is required after loss of consciousness and before tracheal intubation for elective patients, to carry on adequate oxygenation of the patient while waiting for optimal laryngoscopic and tracheal intubation conditions at the effect-site peak concentrations of the drugs. As inspiratory pressure of 15 cm H<sub>2</sub>O provided less gastric insufflation with similar rate of insufficient ventilation than pressure of 20 cm H<sub>2</sub>O, one can conclude that 15 cm H<sub>2</sub>O provided the best balance between the probability of sufficient pulmonary ventilation and the probability of absence of gastric insufflation.

In our study, no neuromuscular-blocking drug was administered during the study period although the occurrence of gastric insufflation during FMV was previously assessed in paralyzed patients.<sup>8–10</sup> The depolarizing muscle relaxant succinylcholine and the nondepolarizing muscle relaxants have different pharmacological actions on muscles, leading to differences concerning both the improvement of FMV and the risk of gastric insufflation. Succinylcholine transiently improved FMV, especially at the time of fasciculations, by reopening of the airway during pharyngeal muscle contractions, while, furthermore, increasing the lower esophageal sphincter pressure.<sup>33</sup> Therefore, the

**Table 3.** Probability (95% CI) of Absence of Gastric Insufflation and Probability of Acceptable Facemask Ventilation According to the Applied Peak Airway Pressure

Peak Airway Pressure (cm H <sub>2</sub> O)	Probability of No Gastric Insufflation (%)		Probability of Hypoventilation (%)	Probability of Too High Tidal Volume (%)	Probability of Acceptable Ventilation (%)
	According to Auscultation	According to Real-time US			
10	100 (83–100)	81 (57–95)	75 (50–91)	7 (1–27)	19 (5–43)
15	88 (66–98)	65 (41–84)	12 (2–34)	24 (8–47)	65 (41–84)
20	59 (35–80)	47 (25–70)	6 (0–26)	59 (35–80)	35 (16–60)
25	59 (35–80)	41 (20–65)	0 (0–16)	100 (84–100)	0 (0–16)

US = ultrasonography.

value of peak airway pressure providing acceptable FMV in most of patients should be decreased after the administration of succinylcholine, leading to a probable strong decrease in the rate of gastric insufflation. Nondepolarizing muscle relaxants also improved the FMV whereas, however, impairing pharyngeal muscle function and decreasing the resting tone in the upper esophageal sphincter muscle.<sup>34–36</sup> Except pancuronium, these drugs had not statistically significant effect on both lower esophageal sphincter and barrier pressure.<sup>37–39</sup> Compared with noncurarized patients, the use of nondepolarizing muscle relaxant may probably decrease the value of peak airway pressure providing acceptable FMV in most of patients, leading to reduced occurrence of gastric insufflation, although probably in a less important manner than after administration of succinylcholine. Therefore, the recommended airway pressure may probably differ between patients who received a neuromuscular-blocking agent and those who did not. This should be assessed in further studies.

Besides, our results do not apply to obese patients for whom positive end-expiratory pressure should be applied,<sup>40</sup> allowing us to assume that the value of inspiratory pressure providing both acceptable FMV and low rate of gastric insufflation may be different from 15 cm H<sub>2</sub>O. Other factors may affect the value of the optimal inspiratory pressure, such as impaired respiratory function or presence of more than two criteria predicting difficult mask ventilation. At last, our results apply only to elective patients as the ultrasonographic detection of gastric insufflations for low inspiratory pressures until then it was considered that there was no danger for gastric insufflation confirms that, for patients at risk of aspiration, ventilation should be avoided before intubation, or should be performed with application of cricoid pressure during ventilation.<sup>3</sup>

Ultrasonographic examination of the antrum allowed for detection of gastric insufflation, with a good agreement with the auscultation method. Air is classically considered as a problem for the ultrasonography technique, as sound waves do not travel well through it, thus creating a shadow. However, in certain circumstances, detection of gas is required and ultrasonography has proved that it was useful for the diagnosis of pneumoperitoneum,<sup>41</sup> as well as that it was useful for detecting air injected through a nasogastric tube into the stomach.<sup>27</sup> In the current study, real-time detection of entry of air into the stomach through ultrasonography of the antrum was easy and was not prevented by the normal presence of air into the fundus. Besides, ultrasonographic measurement of antral area may provide interesting semi-quantitative data as regards the entry of air into the stomach during FMV. Indeed, the statistically significant increase in the antral area recorded in subgroups P20GI+ and P25GI+ for whom gastric insufflation was detected by real-time ultrasonography but not in subgroups for whom gastric insufflation was not detected by real-time ultrasonography (P10GI-, P15GI-, P20GI-, and P25GI-), let us to suppose

that entry of air may have clinically significant effect upon the gastric wall through an increase in gastric pressure and could lead to clinical consequences for inspiratory pressure of 20 cm H<sub>2</sub>O or greater.

Unfortunately, the assessment of the performance of both auscultation and real-time ultrasonography could not be performed because of the too small groups of patients. Brimacombe *et al.*<sup>16</sup> have reported that sensitivity of auscultation for detecting air entering the stomach through a gastric tube was 91% and specificity was only 79%, whereas it was reported, in eight patients, that sensitivity and specificity of ultrasonographic detection of gastric insufflation were both equal to 100%.<sup>27</sup> A false-positive rate related to auscultation may be due to normal gastric motility, whereas gastric motility is easily visualized and therefore not confused with entry of air into the stomach when using ultrasonography. As the results of this study allow us to conclude that real-time ultrasonography of the antrum could be useful for the detection of entry of air into the stomach during FMV, further studies comprising larger number of patients are now required to more precisely assess the performance of this new method.

The performing of real-time ultrasonography and ultrasonographic measurements of the antral area by a single operator constituted a limitation of this study. It would have been preferable for both of these methods to have been performed by two different physicians being blinded one to another. However, it would be concretely hard to achieve, because of the excessive number of investigators it would require around the patient.

In conclusion, peak airway pressure of 15 cm H<sub>2</sub>O provided a probability of occurrence of gastric insufflation of 35% according to real-time ultrasonography while providing the highest probability of acceptable FMV. This pressure level should be used in nonobese and noncurarized patients during pressure-controlled FMV. Furthermore, real-time ultrasonography of the antrum allowed for detection of gastric insufflation with high sensitivity; particularly, it detected entry of air into the stomach for low inspiratory pressures applied during pressure-controlled FMV.

### Acknowledgments

The authors thank Martha Melter, M.Ed. (Educational Department, Temple University, Philadelphia, Pennsylvania), for assistance in the preparation of the article.

Support was provided solely from institutional and/or departmental sources.

### Competing Interests

The authors declare no competing interests.

### Correspondence

Address correspondence to Dr. Bouvet: Service d'Anesthésie Réanimation, Groupement Hospitalier Édouard Herriot, 5 Place d'Arsonval, Lyon 69003, France. lionel.bouvet@chu-lyon.fr.

This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, [www.anesthesiology.org](http://www.anesthesiology.org).

## References

- Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, Jouglu E: Survey of anesthesia-related mortality in France. *ANESTHESIOLOGY* 2006; 105:1087-97
- Engelhardt T, Webster NR: Pulmonary aspiration of gastric contents in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 83:453-60
- El-Orbany M, Connolly LA: Rapid sequence induction and intubation: Current controversy. *Anesth Analg* 2010; 110:1318-25
- Kluger MT, Short TG: Aspiration during anaesthesia: A review of 133 cases from the Australian Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). *Anaesthesia* 1999; 54:19-26
- Warner MA, Warner ME, Weber JG: Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *ANESTHESIOLOGY* 1993; 78:56-62
- Neelakanta G, Chikyarappa A: A review of patients with pulmonary aspiration of gastric contents during anaesthesia reported to the Departmental Quality Assurance Committee. *J Clin Anesth* 2006; 18:102-7
- Weiler N, Latorre F, Eberle B, Goedecke R, Heinrichs W: Respiratory mechanics, gastric insufflation pressure, and air leakage of the laryngeal mask airway. *Anesth Analg* 1997; 84:1025-8
- Seet MM, Soliman KM, Sbeih ZF: Comparison of three modes of positive pressure mask ventilation during induction of anaesthesia: A prospective, randomized, crossover study. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26:913-6
- Weiler N, Heinrichs W, Dick W: Assessment of pulmonary mechanics and gastric inflation pressure during mask ventilation. *Prehosp Disaster Med* 1995; 10:101-5
- Ho-Tai LM, Devitt JH, Noel AG, O'Donnell MP: Gas leak and gastric insufflation during controlled ventilation: Face mask *versus* laryngeal mask airway. *Can J Anaesth* 1998; 45:206-11
- Lawes EG, Campbell I, Mercer D: Inflation pressure, gastric insufflation and rapid sequence induction. *Br J Anaesth* 1987; 59:315-8
- Paal P, Neurauder A, Loedl M, Pehböck D, Herff H, von Goedecke A, Lindner KH, Wenzel V: Effects of stomach inflation on haemodynamic and pulmonary function during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation* 2009; 80:365-71
- von Goedecke A, Voelckel WG, Wenzel V, Hörmann C, Wagner-Berger HG, Dörge V, Lindner KH, Keller C: Mechanical *versus* manual ventilation *via* a face mask during the induction of anaesthesia: A prospective, randomized, crossover study. *Anesth Analg* 2004; 98:260-3
- Joffe AM, Hetzel S, Liew EC: A two-handed jaw-thrust technique is superior to the one-handed "EC-clamp" technique for mask ventilation in the apneic unconscious person. *ANESTHESIOLOGY* 2010; 113:873-9
- von Goedecke A, Wenzel V, Hörmann C, Voelckel WG, Wagner-Berger HG, Zecha-Stallinger A, Luger TJ, Keller C: Effects of face mask ventilation in apneic patients with a resuscitation ventilator in comparison with a bag-valve-mask. *J Emerg Med* 2006; 30:63-7
- Brimacombe J, Keller C, Kurian S, Myles J: Reliability of epigastric auscultation to detect gastric insufflation. *Br J Anaesth* 2002; 88:127-9
- Bolondi L, Bertolotti M, Santi V, Calletti T, Gaiani S, Labò G: Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology* 1985; 89:752-9
- Perlas A, Chan VW, Lupu CM, Mitsakakis N, Hanbidge A: Ultrasound assessment of gastric content and volume. *ANESTHESIOLOGY* 2009; 111:82-9
- Bouvet L, Mazoit JX, Chassard D, Allaouchiche B, Boselli E, Benhamou D: Clinical assessment of the ultrasonographic measurement of antral area for estimating preoperative gastric content and volume. *ANESTHESIOLOGY* 2011; 114:1086-92
- Perlas A, Davis L, Khan M, Mitsakakis N, Chan VW: Gastric sonography in the fasted surgical patient: A prospective descriptive study. *Anesth Analg* 2011; 113:93-7
- Bouvet L, Boselli E, Chassard D, Allaouchiche B: Gastric insufflation of air related to the mode of apneic mask ventilation during general anesthesia. Paper presented at: Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, San Diego, CA, October 2010, Abstract A1530
- Langeron O, Masso E, Huraux C, Guggiari M, Bianchi A, Coriat P, Riou B: Prediction of difficult mask ventilation. *ANESTHESIOLOGY* 2000; 92:1229-36
- Bouvet L, Miquel A, Chassard D, Boselli E, Allaouchiche B, Benhamou D: Could a single standardized ultrasonographic measurement of antral area be of interest for assessing gastric contents? A preliminary report. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26:1015-9
- Hamilton WK, Eastwood DW: A study of denitrogenation with some inhalation anesthetic systems. *ANESTHESIOLOGY* 1955; 16:861-7
- Bouvet L, Stoian A, Rimmelé T, Allaouchiche B, Chassard D, Boselli E: Optimal remifentanyl dosage for providing excellent intubating conditions when co-administered with a single standard dose of propofol. *Anaesthesia* 2009; 64:719-26
- Bouvet L, Stoian A, Jacquot-Laperrière S, Allaouchiche B, Chassard D, Boselli E: Laryngeal injuries and intubating conditions with or without muscular relaxation: An equivalence study. *Can J Anaesth* 2008; 55:674-84
- Brun PM, Chenaitia H, Bessereau J, Leyral J, Barberis C, Pradel-Thierry AL, Stephan J, Benner P, Querellou E, Topin F: [Ultrasound evaluation of the nasogastric tube position in prehospital]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31:416-20
- Nam JM: A simple approximation for calculating sample sizes for detecting linear trend in proportions. *Biometrics* 1987; 43:701-5
- Cohen J: A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20:37-46
- Benjamini Y, Hochberg Y: Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1995; 57:289-300
- Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, Dionigi G, Novario R, Gregoretti C, de Abreu MG, Schultz MJ, Jaber S, Futier E, Chiaranda M, Pelosi P: Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *ANESTHESIOLOGY* 2013; 118:1307-21
- Landis JR, Koch GG: The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-74
- Ikeda A, Isono S, Sato Y, Yogo H, Sato J, Ishikawa T, Nishino T: Effects of muscle relaxants on mask ventilation in anesthetized persons with normal upper airway anatomy. *ANESTHESIOLOGY* 2012; 117:487-93
- Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna R: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: Simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *ANESTHESIOLOGY* 1997; 87:1035-43
- Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI: The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: Pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *ANESTHESIOLOGY* 2000; 92:977-84

36. Warters RD, Szabo TA, Spinale FG, DeSantis SM, Reves JG: The effect of neuromuscular blockade on mask ventilation. *Anaesthesia* 2011; 66:163–7
  37. Ahlstrand R, Thörn SE, Wattwil M: High-resolution solid-state manometry of the effect of rocuronium on barrierpressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:1098–105
  38. Hunt PC, Cotton BR, Smith G: Comparison of the effects of pancuronium and atracurium on the lower esophageal sphincter. *Anesth Analg* 1984; 63:65–8
  39. Hunt PC, Cotton BR, Smith G: Barrier pressure and muscle relaxants. Comparison of the effects of pancuronium and vecuronium on the lower oesophageal sphincter. *Anaesthesia* 1984; 39:412–5
  40. Coussa M, Proietti S, Schnyder P, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, Magnusson L: Prevention of atelectasis formation during the induction of general anesthesia in morbidly obese patients. *Anesth Analg* 2004; 98:1491–5
  41. Moriwaki Y, Sugiyama M, Toyoda H, Kosuge T, Arata S, Iwashita M, Tahara Y, Suzuki N: Ultrasonography for the diagnosis of intraperitoneal free air in chest-abdominal-pelvic blunt trauma and critical acute abdominal pain. *Arch Surg* 2009; 144:137–41
-