

Étude de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons et la survenue de complications infectieuses et métaboliques en service de réanimation et surveillance continue pédiatrique

Édouard Lacotte

► **To cite this version:**

Édouard Lacotte. Étude de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons et la survenue de complications infectieuses et métaboliques en service de réanimation et surveillance continue pédiatrique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02495605

HAL Id: dumas-02495605

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02495605>

Submitted on 2 Mar 2020

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2018/2019

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 21 octobre 2019

par

M LACOTTE Edouard
Né le 08/11/1990 à Valognes (*Manche*)

**Etude de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons et la
survenue de complications infectieuses et métaboliques en service de réanimation et
surveillance continue pédiatrique**

Président : Madame le Professeur PIQUET Marie-Astrid

Membres : Madame le Docteur DUPONT Claire

Madame le Docteur GOYER Isabelle

Monsieur le Docteur ALEXANDRE Joachim

Monsieur le Docteur BROSSIER David

Directeurs de thèse : Dr BROSSIER David et Dr GOYER Isabelle

Année Universitaire 2018/2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie

Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie – réanimation et médecine péri-opératoire
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie – réanimation et médecine péri-opératoire
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie – réanimation et médecine péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAU de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie

M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie
----	-----------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

Année Universitaire 2018 / 2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle Éméritat jusqu'au 31/08/2019	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie Éméritat jusqu'au 31/10/2020	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	LE BAS François (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19)	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGER Sophie (fin 31/08/2021)	Médecine générale

Remerciements

Merci au Pr Piquet Marie-Astrid qui en plus d'avoir accepté d'être le président de ce jury, a participé à ma formation en hépato-gastro-entérologie en m'accueillant dans son service avec le Pr Dao et qui grâce au « MAP BOOK » m'a permis d'aborder les gardes de spécialité plus sereinement.

Merci au Dr Alexandre Joachim de participer à ce jury et d'apporter ses connaissances et son expertise au jugement de mon travail.

Un merci spécial au Dr Dupont Claire qui m'a transmise sa passion et une partie de ses compétences en hépato-gastro-entérologie et nutrition pédiatrique. Merci Claire pour ta gentillesse, ta pédagogie et ton encadrement universitaire. Bien que nos routes se séparent de quelques kilomètres, j'espère et je pense que nous retravaillerons ensemble d'une manière ou d'une autre.

Merci beaucoup au Dr Goyer Isabelle de m'avoir accompagné dans ce travail. Merci à toi et David de nous avoir accueillis chez vous pour ses réunions de travail stimulantes. Et Félicitation pour votre bonheur récent.

Un immense merci au Dr Brossier David qui via ce travail et la pédagogie qu'il fait preuve m'a rendu fier de cette étude (et m'a presque fait aimer la rédiger). Merci à toi et à Claire aussi pour l'encadrement et la formation universitaire que vous apporter au département de pédiatrie.

Merci à Julien mon co-interne de pharmacie de m'avoir aider à collecter les données. Hâte de lire ton article.

Merci au Dr Thibon Pascal d'avoir effectuer les analyses statistiques.

Au Pr Brouard Jacques pour l'encadrement de mon cursus et la liberté que vous m'avez laissé pour explorer d'autres terrains de stage.

Aux Chefs de Clinique du département de pédiatrie qui m'ont encadré : Florence, Joseph, Maud, David, Agathe et Julien.

Merci particulier au Dr Jokic Mikaël, au service de réanimation pédiatrique, son personnel médical et paramédical, le stage le plus formateur de mon cursus sur le plan humain et médical. Merci chaleureux à Manon, ma co-interne pendant ce stage.

Aux autres services de pédiatrie du CHU de Caen et du CH de Cherbourg.

Aux PH des différents services du département de pédiatrie à Caen et à Cherbourg.

Au service d'hépatogastro-entérologie et nutrition du Pr Dao Thong, à ses PH et assistants. Un stage qui m'a initié à cette spécialité et à l'endoscopie digestive.

Au service d'hépatogastro-entérologie et maladies métaboliques pédiatriques du CHU de Toulouse du Dr Broué Pierre.

Merci à tous mes co-internes de pédiatrie, de gastro adultes et de gastro pédiat.

Merci particulier à Charlotte, Mickael, Amandine, Henry, Hélène, Eliel, Coline, Guillaume, Gwendoline, Sandrine, Pauline et Manon.

A Jeff depuis l'externat la bu, les fives et les parties de Squash.

A mes parents grâce à qui j'ai pu faire mes études sans me soucier de rien d'autre. Qui ont toujours été là quand j'en avais besoin et qui le seront toujours.

A mon frère Damien même s'il a tendance à m'agacer, je le sais comme pour mes parents sera toujours là pour moi et inversement.

A ma belle-sœur Tiaré d'avoir rendu heureux mon frère grâce à ce que tu es et par tes magnifiques enfants que j'aime: Manoa, Tao, Vaea et Ihoa.

A mes amis de toujours, le SMH, la Boukisteam (oui la Boukisteam est citée dans une thèse).

A toi Florian mon meilleur ami qui ne m'a pas oublié à l'autre bout du monde. Ça été un honneur d'être ton taxi.

A toi Chloé d'avoir été là dans les bons et mauvais moments.

A toi Soraya, merci d'être là, de ton soutien, de ton amour et tout ce que tu m'apportes depuis notre rencontre. A tout ce que l'on a construit et ce que l'on va construire... Je t'aime.

Abréviations

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments
CTINILS	Comité Technique des Infections Nosocomiales et des infections liées aux soins
H2RA	Antihistaminiques H2
IN	Infection Nosocomiale
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
NSN	Nombre de Sujets Nécessaires
PRISM	Pediatric Risk of Mortality
PNDS	Protocole Nationaux de Diagnostic et de Soins
SA	Semaines d'Aménorrhée
VNI	Ventilation Non Invasive

Tableaux et figures

Liste des tableaux

- Tableau 1 : Indications, posologies et durée de traitement par IPPs chez l'enfant selon AFSSAPS (2008)
- Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée
- Tableau 3 : Sites des INs entre les groupe IPP et non-IPP
- Tableau 4 : Risques relatifs INs en fonction des facteurs de risques de celles-ci
- Tableau 5 : Analyse multivariée des facteurs de risques associés à la survenue d'IN
- Tableau 6 : Répartition des critères de prophylaxie d'ulcère de stress par groupe

Liste des figures

- Figure 1 : Diagramme de flux
- Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier estimant le temps de survenue d'IN en fonction du groupe

Sommaire

Introduction	1
Matériel et Méthode	4
1. Type d'étude	4
2. Population	4
3. Protocole de l'étude	4
4. Critères de jugement	5
5. Modalité de recueil	6
6. Analyse statistique	6
Résultats	8
1. Caractéristiques de la population	8
2. Complications	10
a. Infections nosocomiales	10
b. Hyponatrémies	12
3. Modalité de prescription des IPPs	12
Discussion	12
Conclusion	16
Bibliographie	17
Annexes	20

Introduction

Durant leur séjour en réanimation, les patients peuvent subir un stress important possiblement responsable de gastrites ou ulcères, dits de stress. Afin d'en réduire la survenue, un traitement antiacide est souvent prescrit. Les classes les plus utilisées sont les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) ou les anti-histaminiques H2 (H2RA)(1). Toutefois, l'effet bénéfique de ces traitements sur la prévention de l'ulcère de stress est source de controverse (2-8) et aucune recommandation officielle en pédiatrie n'en préconise l'utilisation systématique dans ce contexte. Même si certains facteurs de risque majeurs d'hémorragie digestive ont été identifiés par Chaibou et al. (4) : un score de PRISM (Pediatric Risk of Mortality) >10 (Annexe 1), les patients ayant une coagulopathie et ceux souffrant d'une insuffisance respiratoire, les publications sur ce sujet restent peu nombreuses et n'ont pas permis d'extraire une pratique clinique claire (5). Il a même été décrit, dans 3 essais rapportant des saignements macroscopiques ou importants chez les enfants, qu'il n'y avait aucune différence entre les enfants recevant une prophylaxie et ceux n'en recevant pas (6,7,8).

Les discordances scientifiques dans ce contexte sont à l'origine d'une surutilisation de ces traitements et d'un non respect de leurs recommandations d'utilisation (tableau 1), tant chez l'adulte (9,10) qu'en pédiatrie (11).

Cette surutilisation est particulièrement préoccupante considérant que les IPPs sont source d'effets délétères potentiellement sévères qu'ils soient pris chroniquement (complications infectieuses (infection à *Clostridium Difficile* notamment), trouble de l'absorption digestive responsable d'hypomagnésémie ou hypovitaminose B12, atteinte rénale et même des cas de démences chez l'adulte) (12) ou en contexte aigu (11,13-15). En réanimation, les principales préoccupations sont l'augmentation du risque de complications infectieuses nosocomiales : pneumonie acquise sous ventilation mécanique (11,13), pneumopathie aiguë chez les patients hospitalisés (14,15), ainsi que la survenue d'hyponatrémie qui est un facteur de morbi-mortalité reconnu dans la prise en charge des patients adultes (16) et pédiatriques (17) en réanimation.

Tableau 1 : Indications, posologies et durée de traitement par IPPs chez l'enfant selon AFSSAPS (2008) :

<i>Molécule</i>	<i>Age AMM</i>	<i>Indication</i>	<i>Posologie</i>	<i>Durée du traitement</i>
<i>Omeprazole</i>	A partir de 1 an	Traitement de l'oesophagite de reflux Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-oesophagien	>10 kg <20kg : 10mg/j, dose pouvant être augmentée à 20mg/j si nécessaire >20 kg : 20mg/j, cette dose pouvant être augmentée à 40mg/j si nécessaire	4 à 8 semaines 2 à 4 semaines
	A partir de 4 ans	Eradication de l'Helicobacter Pylori	De 15 à 30kg : 10 mg x 2 /jour >30kg : 20 mg x 2/jour	1 semaine
<i>Esomeprazole</i>	De 1 à 11 ans	Traitement de l'oesophagite érosive par reflux Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien	>10 kg <20 kg : 10mg/j >20 kg : 10 ou 20 mg/j 10 mg / jour	8 semaines 8 semaines
	A partir de 4 ans	Eradication de l'Helicobacter Pylori	<30 kg : 10mg x 2/j >30 kg : 20 mg x 2/j	1 semaine
	A partir de 12 ans	Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien	20 mg/j	4 semaines
		Traitement de l'oesophagite érosive par reflux Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien	40 mg/j 20 mg/j	4 à 8 semaines Traitement au longs cours
<i>Pantoprazole</i>	A partir de 12 ans	Traitement de l'oesophagite érosive par reflux Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien	20 mg/j 20 mg/j	4 à 8 semaines 2 à 4 semaines
		Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien	20 mg/j voire 40 mg/j en cas de récurrence	Traitement au long cours

Il y a bien sûr un substrat scientifique physiopathologique pour expliquer ces complications. Tout d'abord, les infections sont favorisées, par le rôle antiacide des IPPs : Craven et al. (18) ont montré que l'augmentation du pH gastrique à un niveau supérieur ou égal à 4 favorise la multiplication et la colonisation microbienne du milieu notamment à bacilles gram négatif. Constat pouvant expliquer la survenue de surinfections pulmonaires chez les patients ventilés (19). Une perturbation de la flore gastrique est également responsable d'une prédisposition à des infections entériques (20) : Salmonelle, Campylobacter et à Clostridium Difficile. De plus, in vitro, au niveau cellulaire, il a été démontré

qu'une exposition aux IPPs altère la fonction des polynucléaires neutrophiles: chimiotactisme, production de produits toxiques, phagocytose (21).

Quant à l'hyponatrémie, nous retrouvons dans la littérature des cas sévères et symptomatiques, rapidement régressifs à l'arrêt du traitement sans que le mécanisme physiopathologique ne soit clair. L'hyponatrémie modérée quant à elle semble liée plutôt à une prise chronique chez le sujet âgé. Ce que nous retenons c'est que les IPPs exerceraient une action antidiurétique propre ou potentialisatrice d'une sécrétion réactionnelle d'hormone antidiurétique dans des circonstances favorisantes comme dans des déplétions sodées. Il a été évoqué également que le blocage de la pompe à protons pourrait déséquilibrer le rapport $K^+/H^+/Na^+$. La diminution d'excrétion de protons dans l'estomac via les cellules pariétales gastriques augmenterait le passage de ceux-ci vers le milieu extra-cellulaire entraînant le passage inverse du sodium vers la cellule, responsable d'hyponatrémie (22).

A l'heure de la mise en place de protocole d'uniformisation des pratiques (23,24), l'état actuel des connaissances, nous fait nous interroger sur la balance bénéfice / risque de l'utilisation des IPPs en prévention de l'ulcère de stress et de l'hémorragie digestive en réanimation pédiatrique.

L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'association entre la prise d'IPP et la survenue d'infections nosocomiales (IN) et d'hyponatrémie en réanimation pédiatrique. L'objectif secondaire était de vérifier le respect des indications d'utilisation des IPPs et les modalités de prescriptions de cette classe médicamenteuse en réanimation pédiatrique.

Matériel et Méthode

1. Type d'étude :

Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective analytique et évaluative monocentrique au sein du service de réanimation et surveillance continue pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire de Caen entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2018. Il s'agit d'un service de réanimation et surveillance continue pédiatrique médico-chirurgical (hors chirurgie cardiaque) de 12 lits qui accueille les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 18 ans.

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé du CHU de Caen le 24 avril 2019.

2. Population :

Tous les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans hospitalisés dans l'une des deux unités du service sur la période ont été inclus dans l'étude. Les patients de plus de 18 ans et ceux dont l'hospitalisation était programmée par un réanimateur dans le cadre d'un suivi (exemple : réglage de ventilation non invasive (VNI)) étaient non-inclus. Nous avons exclu secondairement les séjours d'une durée de moins de 12h (simple surveillance post-opératoire, les patients décédés avant leur arrivée ou dans la demi-journée suivant leur arrivée).

3. Protocole de l'étude :

Les patients ont été sélectionnés rétrospectivement à partir d'un listing des patients hospitalisés tenu par le personnel para-médical du service.

Les patients ont été répartis rétrospectivement en 2 groupes IPP et non-IPP définis logiquement par la prescription ou non d'IPP au cours de leur séjour.

Excepté l'utilisation d'IPP, l'ensemble des patients était pris en charge selon les standards de pratique du service en termes de monitoring, de support ventilatoire, de support nutritionnel, d'antibiothérapie, d'analgésie et de sédation. La prise en charge était laissée à la discrétion de l'équipe médicale responsable du patient et était guidée par l'évaluation clinique et paraclinique du pédiatre réanimateur en charge. En l'absence de comorbidité, la sortie du service vers une unité de pédiatrie

standard était généralement effectuée dans les 24 heures suivant l'obtention d'un état respiratoire, hémodynamique et neurologique stables et satisfaisants sans support.

4. Critères de jugement :

Le critère de jugement principal était la survenue d'INs selon la définition du Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS) : une infection est liée aux soins si elle survient au décours d'une prise en charge d'un patient et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de cette prise en charge avec un délai entre l'admission et début de l'infection de 48-72h pour les infections bactériennes et quand elles concernaient l'infection d'un site opératoire.

Les critères de jugements secondaires étaient :

- la survenue d'hyponatrémie définie comme une concentration plasmatique en sodium inférieure à 136 mmol/l.
- la proportion de prescriptions d'IPPs jugées pertinentes au regard des différentes recommandations. La prescription d'IPPs était considérée comme pertinente si elle satisfaisait aux indications de l'AFSSAPS de 2008 (Annexe 1) ou aux indications de prophylaxie de l'ulcères de stress de réanimation en pédiatrie.

L'indication de la prophylaxie antiulcéreuse était définie par l'association d'au moins deux des trois facteurs de risque identifiés dans la littérature (4) en 1998 et réadaptés aux connaissances actuelles et aux problématique du recueil rétrospectif. Ces trois facteurs de risques comprenaient :

- L'insuffisance respiratoire ; que nous avons, pour le besoin de l'étude, définie par la nécessité d'une ventilation mécanique qu'elle soit invasive ou non.
- La coagulopathie ; identifié par la présence d'au moins d'un des critères suivants : un taux plaquettaire $< 100\ 000/\text{mm}^3$, la concentration en fibrinogène $< 4.4\ \mu\text{mol/L}$ (1,5g/L), ou un INR $> 1,5$.
- Et un score de PRISM > 10 . Pour cette étude nous avons utilisé la troisième version du score (annexe 3).

5. Modalité de recueil :

Les données ont été recueillies par consultation des dossiers médicaux. Les données ont été colligées sur une fiche de recueil (annexe 2) puis saisies au sein d'un classeur Excel®. Souhaitant volontairement étudier les séjours, chaque nouvelle hospitalisation était comptée comme une inclusion dans l'étude. Ainsi un même patient a pu être inclus plusieurs fois dans l'étude dès lors qu'il répondait aux critères d'inclusion et avait moins de 18 ans lors de l'admission concernée. Chaque admission était traitée de façon indépendante.

Pour chaque inclusion, nous avons recueilli les données démographiques (âge, poids, antécédents personnels), des données sur la prise en charge médicale, notamment la présence de matériel invasif (sonde urinaire, cathéter central, ventilation mécanique) et pharmacologique, avec l'idée de recherche des facteurs de risque d'infections nosocomiales ou d'hyponatrémie et la durée du séjour dans l'unité et au sein du CHU de Caen.

En ce qui concerne spécifiquement l'évaluation de la prescription d'IPPs nous avons recueilli le type de molécule prescrite, la posologie, le mode d'administration et l'indication. Nous avons retenu la prophylaxie de l'ulcère de stress comme indication devant un faisceau d'arguments (post-opératoire, jeûne prolongé, score de PRISM élevé) et quand aucune autre indication n'était mentionnée.

6. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels R (version 3.5.2) et graphpad PRISM (version 8.1.12).

Le calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN), a été réalisé après une revue de la littérature de réanimation pédiatrique qui a mis en exergue une prévalence d'INs de l'ordre de 20% (23.6% en Europe (25), 14-26,3% en France (26), 19,5% au Pérou (27)). A partir de cette analyse de la littérature et adaptation à notre expérience locale (unité de surveillance continue associée, absence de réanimation néonatale dans notre population), nous avons donc estimé une prévalence théorique dans notre cohorte sécuritaire maximale à 5% et une augmentation à 10% dans le groupe IPP (Nous avons doublé notre estimation d'INs dans le groupe IPP sur les données de la littérature adulte (30)) avec

une puissance à 80% et un risque alpha à 0,05. Ainsi le NSN était de 424 sujets par groupe soit un total 848 sujets. Nous avons anticipé d'atteindre ce NSN sur une durée d'étude de 2 à 3 ans.

Les variables continues ont été exprimés en moyenne (+/- écart-type) ou médiane avec écarts interquartiles selon la distribution des variables (test de Shapiro-Wilk). Les variables discontinues ont été exprimées en nombre avec pourcentage.

Les tests de comparaison ont été réalisés en fonction du type de variables : les données continues ont été comparées selon leur distribution par un test T de Student ou un test de Mann-Whitney et les variables discontinues par un test de Chi2 ou un test exact de Fisher.

La durée de séjour en réanimation avant survenue d'une IN en fonction des groupes a été représentée avec des courbes de Kaplan-Meier et comparée avec un test de log Rank.

Les facteurs de risque d'IN et d'hyponatrémie ont été analysés en univariée et les variables ayant une liaison statistiquement significative (avec $p < 0,1$) ainsi qu'une pertinence clinique ont été incluses dans l'analyse multivariée effectuée par régression logistique.

Pour ce modèle multivarié, nous avons créé une variable composite appelée DI-chir qui rassemblait les variables associées à un risque d'IN en lien avec la présence d'au moins un dispositif invasif (voie veineuse centrale, ventilation mécanique et cathéter vésical) ou le fait d'avoir été opéré.

Le degré de signification statistique retenu était $p < 0.05$.

Résultats

1. Caractéristiques de la population

Nous avons inclus 768 patients pour 876 hospitalisations du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2018 (figure 1). Le principal motif de non-inclusion de patients était les hospitalisations programmées par un réanimateur pour une évaluation de suivi notamment dans le cadre de programmation de VNI (n = 83). Le principal motif d'exclusion était la durée de séjour de moins de 12 heures (n=16) : 1 pour pose de gastrostomie par voie endoscopique sous sédation vigile, 2 pour réalisation de soins sous sédation vigile, 4 pour exsanguino-transfusion, 2 pour cure d'immunoglobulines par manque de place en onco-immunologie pédiatrique, 7 pour surveillance brève post-opératoire et 1 pour surveillance post-réalisation IRM. Il restait donc 768 séjours analysables.

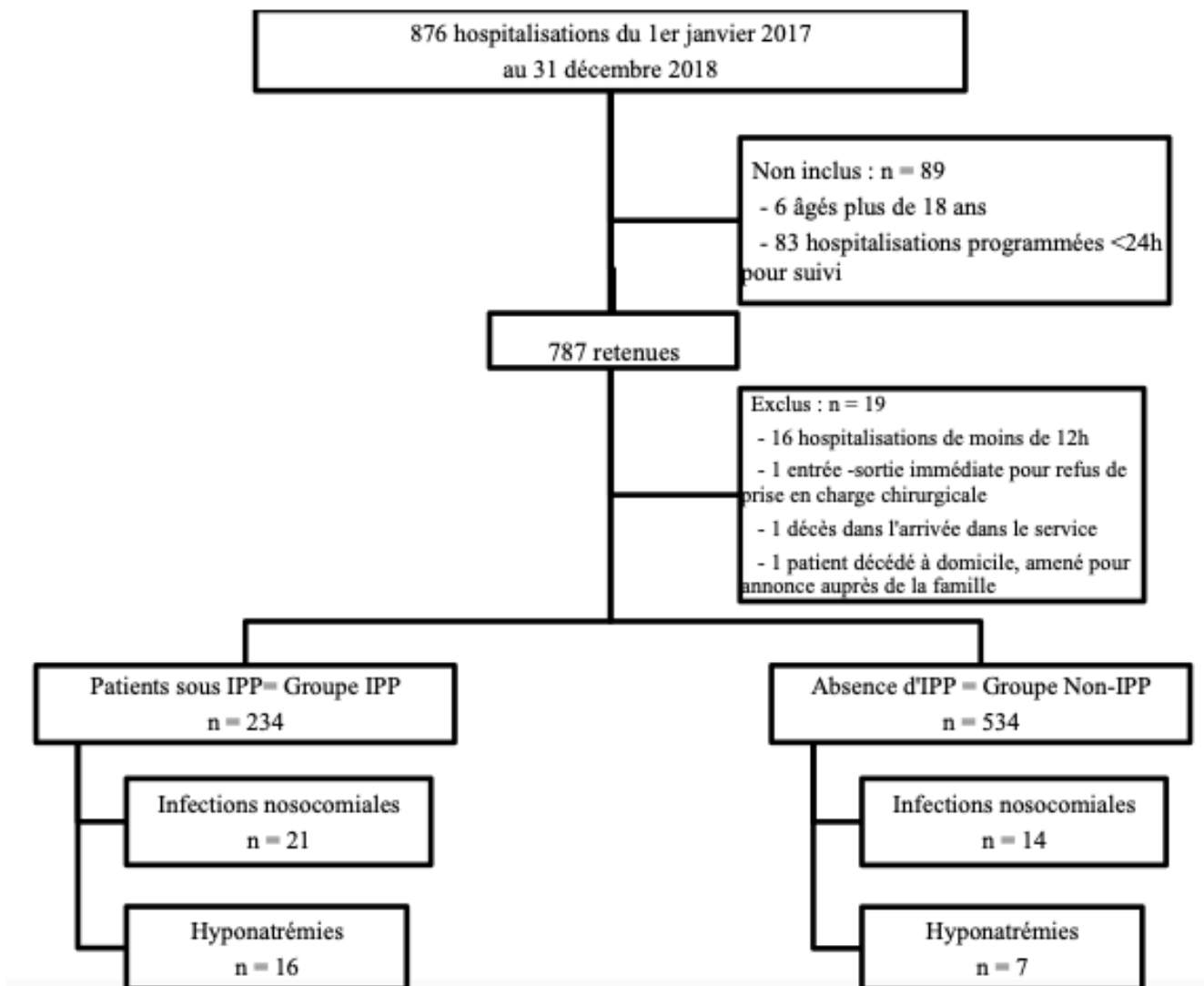


Figure 1 : Diagramme de flux

Les caractéristiques démographiques des différents patients inclus dans l'étude sont représentées dans le tableau 2. Les deux groupes étaient comparables en terme de gravité à l'admission, évaluée par le score PRISM.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée

<i>Données démographiques</i>	<i>Groupes</i>		<i>p-Value</i>
	IPP	Non-IPP	
<i>Nombres de sujets par groupes (n (%))</i>	234 (30,4 %)	534 (69,6 %)	
<i>Sexe masculin (n (%))</i>	134 (57 %)	323 (60,5 %)	0,71
<i>Âge médian [IQR] en années</i>	9,68 [1,2 – 15,26]	2,26 [0,33 – 11,07]	<0,05
<i>Poids médian [IQR] en kg</i>	30,5 [10 – 48]	12 [5,8 - 32,25]	<0,05
<i>Antécédent de prématurité (n (%))</i>	42 (17,9 %)	98 (18 %)	0,99
<i>Coagulopathie (n (%))</i>	18 (7,6 %)	20 (3,7%)	<0,05
<i>Score de PRISM médian [IQR]</i>	2 [0 - 7]	1 [0 - 6]	0,27
<i>Motif d'hospitalisation</i>			
<i>Médecine</i>	97 (41 %)	335 (62,7 %)	<0,05
<i>Traumatologie</i>	32 (13,6 %)	76 (14,2 %)	0,94
<i>Chirurgie programmée</i>	86 (36,7 %)	91 (17 %)	<0,05
<i>Chirurgie en urgence</i>	19 (8,1 %)	32 (5,9 %)	0,32
<i>Facteurs de risque d'infections nosocomiales</i>			
<i>1. Durée de séjour en réanimation médian [IQR] en jours</i>	6 [4 – 11]	4 [2 – 6]	<0,05
<i>2. Immunodépression/suppression (n (%))</i>	80 (34,2 %)	263 (49,2 %)	< 0,05
<i>< 2 ans (n (%))</i>	62 (26,5 %)	240 (44,9%)	
<i>Immunodépression héréditaire (n (%))</i>	0	3 (0,6%)	
<i>Greffé (n (%))</i>	0	0	
<i>Pathologie tumorale (n (%))</i>	15 (6,4 %)	11 (2,1 %)	
<i>Asplénie (n (%))</i>	0	0	
<i>Maladie systémique (n (%))</i>	0	0	
<i>Corticothérapie (n (%))</i>	2 (0,8 %)	0	
<i>Diabète (n (%))</i>	0	9 (1,7 %)	
<i>Autre (n (%))</i>	1 (0,4 %)	0	
<i>3. Voie veineuse centrale (n (%))</i>	45 (19,2 %)	15 (2,8 %)	<0,05
<i>Cathéter épicutanéocave (n (%))</i>	31 (13,2 %)	9	
<i>Port-a cath (n (%))</i>	7 (2,9 %)	3	
<i>Broviac (n (%))</i>	1 (0,4 %)	0	
<i>Picc-line (n (%))</i>	6 (2,6 %)	3	
<i>4. Nutrition parentérale (n (%))</i>	19 (8,1 %)	5 (0,9 %)	<0,05
<i>5. Ventilation mécanique (n (%))</i>	110 (47 %)	205 (38,4 %)	<0,05
<i>Ventilation invasive (n (%))</i>	37 (15,8 %)	71 (13,3 %)	
<i>Ventilation non-invasive (n (%))</i>	73 (31,2 %)	134 (25,1 %)	
<i>6. Cathéter vésical (n (%))</i>	82 (35 %)	55 (10,3 %)	<0,05
<i>7. Chirurgie (n (%))</i>	98 (41,8 %)	126 (23,6 %)	<0,05

2. Complications

a. INs

Dans le groupe IPP, 22 patients (9,4 %) ont développé une IN contre 12 (2,2 %) dans le groupe non-IPP avec $p < 0,001$.

La répartition des sites des INs en fonction du groupe est représentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Sites des INs entre les groupe IPP et non-IPP

<i>Site de l'IN</i>	<i>Groupe IPP (n = 22)</i>	<i>Groupe non-IPP (n = 12)</i>	<i>p-value</i>
<i>Infection pulmonaire (n (%))</i>	10 (29,4 %)	4 (11,7%)	<0,05
<i>Bactériémie (n (%))</i>	3 (13,6 %)	1 (2,9 %)	0,09
<i>Infection urinaire (n (%))</i>	4 (11,7%)	1 (2,9 %)	<0,05
<i>Infection du site opératoire (n (%))</i>	3 (8,8 %)	2 (5,9 %)	0,16
<i>Conjonctivite (n (%))</i>	0	4 (11,7%)	0,31
<i>Colite (n (%))</i>	1 (2,9 %)	0	0,30
<i>Otite (n (%))</i>	1 (2,9 %)	0	0,30

% par rapport au nombre total d'INs

En analyse univariée, le risque relatif de survenue d'IN associée à la prise d'IPP était de 3,40 (IC95% 1,76 – 6,57) avec $p < 0,05$.

Nous avons également pu identifier en analyse univariée, les autres facteurs de risques significativement associés à la survenue d'IN dans notre cohorte (Tableau 4).

Tableau 4 : Risques relatifs d'IN

<i>FDR d'IN</i>	<i>Risque Relatif d'IN</i>	<i>Intervalle de Confiance à 95%</i>	<i>p-value</i>
<i>Immunodépression acquise/innée</i>	1,14	0,59 – 2,17	0,73
<i>Voie veineuse centrale</i>	6,97	3,68 – 12	<0,05
<i>Nutrition parentérale</i>	6,15	2,81 – 13,5	<0,05
<i>Ventilation mécanique</i>	2,75	1,39 – 5,45	<0,05
<i>Cathéter vésical</i>	3,87	2,04 – 7,34	<0,05
<i>Chirurgie</i>	2,03	1,03 – 4,01	<0,05

Le risque relatif d'IN associé à la présence de la variable DI-chir était de 5,40 (IC95% 1,67 – 17,5, $p < 0,05$).

Il n'y avait pas d'association statistique entre le risque d'IN et le sexe, l'âge, le poids et le score de PRISM.

L'analyse multivariable en régression logistique est représentée dans le tableau 5. Elle objective l'association indépendante entre la prise d'IPPs et la survenue d'IN.

Tableau 5 : Analyse multivariée des facteurs de risque associés à la survenue d'IN

	<i>ORa</i>	<i>Intervalle de Confiance à 95%</i>	<i>p-value</i>
<i>IPP</i>	2,42	1,17 – 5,14	0,02
<i>Durée du séjour en réanimation pédiatrique</i>	1,03	1,02 – 1,05	<10⁻³
<i>Dispositif invasif ou chirurgie</i>	5,52	2,07 – 19,33	0,02

Analyse multivariée par régression logistique ; ORa = Odds Ratio ajusté ; IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons ORa pour augmentation d'une journée.

Les courbes de survie illustrant le délai avant survenue d'une IN en fonction du groupe sont présentées dans la figure 2. Le Hazard Ratio était de 2,05 (IC95% 1,05 – 4,00) avec une p à 0,02.

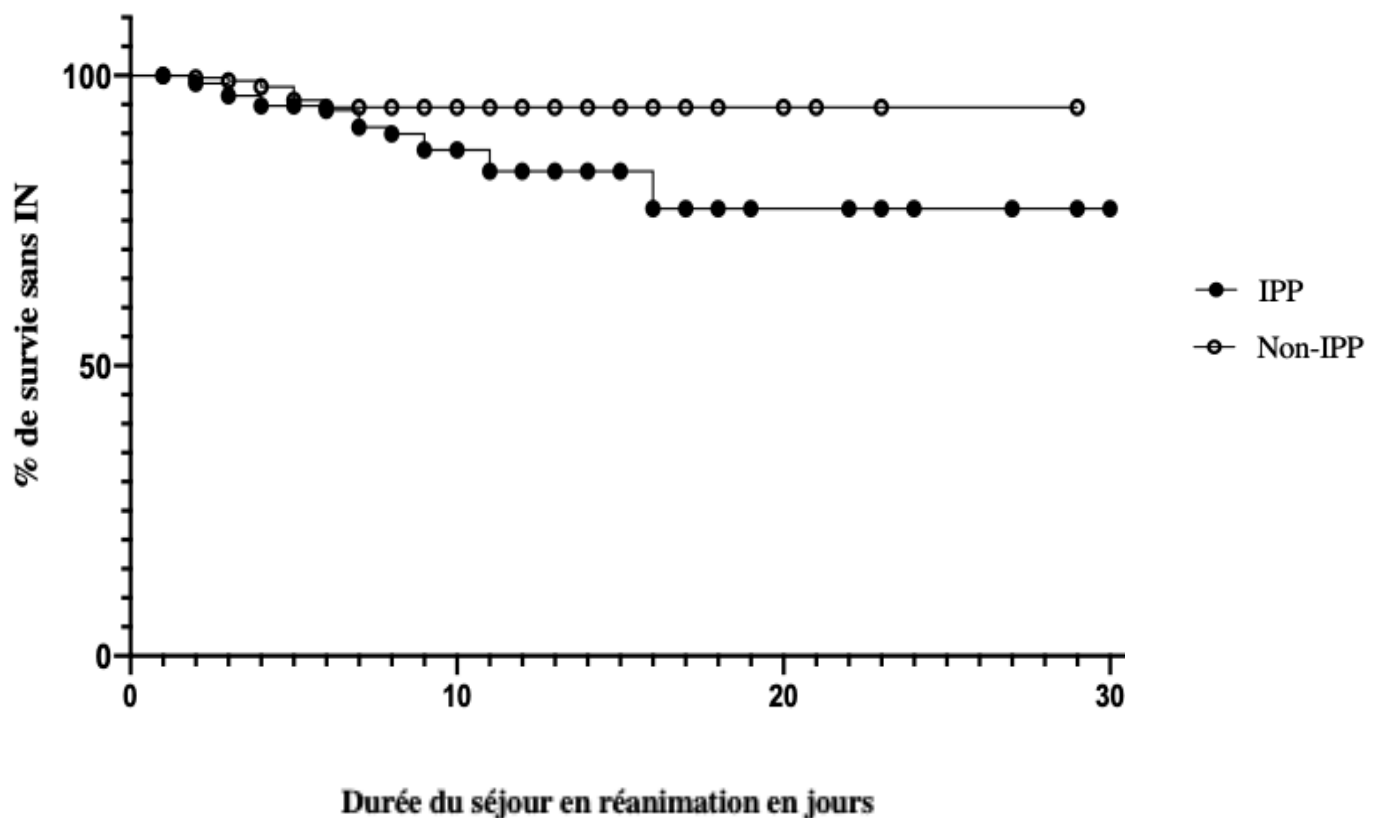


Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier estimant le délai avant survenue d'une IN en fonction du groupe

b. Hyponatrémie

Une hyponatrémie a été retrouvée chez 16 (6,8%) patients dans le groupe IPP et 7 (1,3%) dans le groupe non-IPP, $p < 0,05$. Les médianes des natrémies chez les patients hyponatrémiques étaient équivalentes dans les deux groupes (133 mmol/l [128 – 134] vs 132 mmol/l [131 – 134], $p = 0,85$).

Dans le groupe IPP, 7 (43%) hyponatrémies étaient associées à des médicaments hyponatrémisants (contre 0 dans le groupe non-IPP, $p = 0,06$) et aucune à l'utilisation de soluté hypotonique (contre 4 (57%) dans le groupe sans IPP, $p < 0,05$)

En univariée, le risque relatif d'hyponatrémie était de 5,18 [IC95% 2,16 – 12,43] avec $p < 0,05$.

3. Modalité de prescription des IPPs

La spécialité la plus prescrite était l'ésoméprazole (INEXIUM®) chez 225 sujets (96%). L'oméprazole (MOPRAL®, ZOLTUM®) a été prescrit 7 fois (2,9%) et le lanzoprazole (LANZOR®, OGAST®, OGASTORO®) chez 2 sujets (0,8%).

L'indication majoritaire était la prophylaxie de l'ulcère de stress ($n = 178$, 76,1%). Nous avons retrouvé 22 sujets avec antécédents de reflux gastro-oesophagien traités par IPP (9,4%). 5 patients ayant une mucoviscidose (2,1%), 2 avaient un antécédent d'atrésie de l'œsophage (0,8%), 5 pour suspicion d'hémorragie digestive (2,1%). 5 prescrit par un ORL dans des contextes de stridor (2,1%) et 17 pour des causes non retrouvées (7,3%).

Selon nos critères basés sur la littérature et adaptés aux difficultés du recueil rétrospectif, la prophylaxie de l'ulcère de stress n'était pas indiquée chez 156 patients ayant reçu des IPPs pour cette indication. (20,3% des séjours dans notre suivi, alors qu'elle était indiquée, selon nos critères, pour 2,9% des sujets).

Discussion

Notre étude a mis en évidence une association entre la prise d'IPP et la survenue d'INs en réanimation pédiatrique, ce même après ajustement ($ORa = 2,42$, IC95% 1,17 – 5,14, $p < 0,05$), ainsi qu'avec la survenue d'hyponatrémie: 5,18 IC95% 2,16 – 12,43 avec $p < 0,05$. Enfin nous avons

observé une proportion élevée de prescriptions d'IPP dans le cadre d'une prévention de l'ulcère de stress qui ne respectaient pas les indications (156/178) (4).

Ce travail s'inclut dans une mouvance en faveur d'une rationalisation de la prescription des IPPs notamment en réanimation pédiatrique (23,24). En effet, cette classe médicamenteuse apparaît de plus en plus associée à des effets indésirables en ce qui concerne l'association entre la prise d'IPP et la survenue d'INs (12,28) mais aussi entre la prise d'IPP et la survenue d'hyponatrémies (22,35), alors que parallèlement la pertinence de maintenir une prévention des hémorragies digestives est remise en question.

Si les effets délétères des IPPs sont majoritairement décrits dans la littérature lors d'une prise chronique (12,22), certains auteurs ont, comme nous, retrouvé des résultats comparables en contexte de prise aiguë (28,29). Dans une méta-analyse de 2015, Lambert et al. (30) avaient regardé la durée d'utilisation des IPPs et la survenue de pneumopathies communautaires chez des patients adultes et il en était ressorti une association significative plus importante dans le groupe ayant moins d'un mois de traitement que dans les autres groupes avec des expositions plus longues avec un OR 2,10 IC95% 1,39 – 3,16. Dans notre étude, l'utilisation d'IPP est associée avec la survenue de tout type d'INs, mais on constate que c'est effectivement la survenue d'INs pulmonaires qui est majoritaire. Un lien avait aussi été retrouvé en 2018 par Vijay *et al.* (13) entre la prévention d'ulcère de stress et les INs, dans une population d'enfants intubés en réanimation (OR 5,2 IC95% 1,1 – 24,3). Même si, dans cette étude de 2018, la classe médicamenteuse utilisée n'était pas clairement identifiée, cela semble parfaitement cohérent avec l'action pro-prolifération bactérienne gastrique favorisée par la suppression acide (18,19) et l'effet dysimmunitaire (21,31) des IPPs. En dehors de cette étude, il est difficile de trouver, en pédiatrie, un lien entre pneumopathies et prophylaxie de l'ulcère de stress chez les patients ventilés (8,32). Ce n'est pas le cas en littérature adulte où de nombreuses études tendent à confirmer cela. Ainsi, la méta-analyse de Alhazzani *et al.* (33) en 2018 retrouvait une tendance à l'augmentation de pneumonies sous IPP versus H2RA (OR 1.27; 95% CI 0.96 - 1.68). Cette méta-analyse soulevait donc la question de l'alternative aux IPPs représentée par les H2RA. Ces données étaient d'ailleurs concordantes avec celles Lambert et al. (30) concernant les pneumopathies communautaires chez

l'adulte. Cette méta-analyse ne retrouvait pas d'association statistique entre la prise d'H2RAs et la survenue de pneumopathie. Toutefois, les bénéfices des H2RAs sont tempérés du fait d'une possible meilleure efficacité des IPPs sur la réduction du risque de saignements digestifs en réanimation chez l'adulte (33,34).

Cette étude n'a pas été conçue pour évaluer l'efficacité des IPPs en prévention de la survenue d'hémorragies digestives. Nous avons noté 5 patients (0,6% de la population) ayant eu une hémorragie digestive (modalités diagnostiques non détaillées) au cours de l'étude, tous faisaient partie du groupe IPP. Toutefois, aucune conclusion ni association ne peut être tirée de ce résultat, exceptée la seule rareté des hémorragies digestives dans notre population.

Avec ou sans alternative thérapeutique, nos résultats soulignent le besoin de recommandations claires en ce qui concerne la prophylaxie anti-acide de l'ulcère de stress en réanimation. En effet, au-delà des complications associées à l'utilisation des IPPs, leur usage excessif questionne. Dans notre étude 173 patients, soient 73,9% des prescriptions des IPPs, ne relèvent d'aucune indication, soit une prescription excessive de prévention de l'ulcère de stress. Cette sur-utilisation des IPPs a déjà été observée avec des conséquences cliniques et économiques délétères (23,36). Conséquences économiques que l'on peut deviner dans notre service étant donné la précocité de survenue d'INs dans le groupe IPP. La comparaison des 2 groupes montre en effet que les INs sont plus précoces dans le groupe IPP (figure 2) et comme celles-ci prolongent la durée de séjour, elles augmentent les coûts de santé. Il est logique de penser que cette précocité a un impact significatif dans un service dont la durée de séjour médiane est courte (tableau 2). Nous envisageons d'ailleurs de réaliser un travail complémentaire visant à étudier la relation entre ce mésusage et les complications observées.

Par ailleurs, les posologies pédiatriques recommandées pour les IPPs ont été déterminées dans des indications autres chez des patients en bon état de santé non hospitalisés. Ces posologies sont difficilement extrapolables à une population réanimatoire dont l'inflammation systémique influence à la fois la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des IPPs, pouvant résulter en une efficacité au site d'action discutable et chez certains patients, une élimination erratique et changeante avec des conséquences cliniques inconnues (35).

De plus, cette étude permet de soulever la question de la place de la prescription d'IPP en cas de jeûne. Le jeûne n'est pas clairement montré dans la littérature comme étant un facteur de risque d'hémorragie digestive en réanimation pédiatrique. Dans l'étude de Chaibou *et al.* (4) l'analyse des variables « gastric tube » et « major surgery » pouvant correspondre aux patients à jeun n'étaient pas associées à un sur-risque d'hémorragie digestive. Nous devons ainsi nous demander si le jeûne seul mérite une prophylaxie sans qu'il soit associé aux facteurs identifiés (PRISM>10, insuffisance respiratoire et coagulopathie).

A notre connaissance, notre étude est la première élaborée spécifiquement pour rechercher l'association entre la prescription d'IPP et la survenue d'INs ou d'hyponatrémie en réanimation pédiatrique (16, 17, 25). La méthode employée sur cette étude est adéquate dans l'objectif de montrer l'association de la prise d'IPP et la survenue d'INs ainsi que la recherche de FDR d'INs, notamment en monocentrique. Une étude en cas-témoin nous aurait apporté moins de détails.

Toutefois, le design rétrospectif et monocentrique constitue une limite importante. Afin de satisfaire au calcul de puissance et d'assurer un recueil conséquent de patients sur un centre, avec un nombre limité d'investigateurs rétrospectivement, il a été nécessaire de restreindre le nombre de données recueillies. Ainsi, nous avons manqué de données et de puissances pour évaluer statistiquement en multivariée l'association entre IPP et hyponatrémie. Par ailleurs, même si le nombre de patients inclus était plutôt conséquent en comparaison à d'autres études réalisées avec un devis et un objectif comparables (37), nous avons manqué de puissance et dû avoir recours à une variable composite pour pouvoir réaliser l'analyse multivariée, limitée à 3 variables. Toutefois, en respectant le calcul de puissance réalisé préalablement sur notre critère de jugement principal, il nous a été possible de démontrer une association entre IPPs et INs en analyse uni et multivariée. Enfin, les résultats ne reflètent que les pratiques de prise en charge des patients et de gestion des IPPs propres à notre service. Néanmoins, notre cohorte est issue d'un service qui semble représentatif des autres services de réanimation et surveillance continue francophones du point de vue du nombre de lits, de la tranche d'âge concernée et de la pratique (38, 39).

Conclusion

Notre étude suggère une augmentation significative des risques d'INs et d'hyponatrémie chez les patients exposés à des IPPs en réanimation pédiatrique. Cette étude met en lumière la sur-utilisation et la dangerosité des IPPs en l'absence de recommandation concernant la prescription de cette classe médicamenteuse en réanimation pédiatrique. Dans ce contexte, nous attendons les résultats d'une étude prospective randomisée en cours de recrutement au Canada, afin de conclure avec davantage de certitude sur les risques associés aux IPPs en réanimation pédiatrique.

Bibliographie

1. Costarino AT, Dai D, Feng R, Feudtner C, Guevara JP. Gastric Acid Suppressant Prophylaxis in Pediatric Intensive Care: Current Practice as Reflected in a Large Administrative Database. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(7):605–12.
2. French National Agency for the Safety of Medicines and Health products. Good practice guidelines for the use of gastric anti-secretory agents in children issued in June 2008. http://www.omedithautenormandie.fr/Files/110_recommandations_antisecretoire_enfants.pdf. Accessed 2016
3. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1999;56(4):347–79.
4. Chaïbou M, Tucci M, Dugas MA, Farrell CA, Proulx F, Lacroix J. Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *Pediatrics*. 1998;102(4 Pt 1):933–8.
5. Reveiz L, Guerrero-Lozano R, Camacho A, Yara L, Mosquera PA. Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: a systematic review. *Pediatr Crit Care*. 2010;11(1):124–32.
6. Lacroix J, Infante-Rivard C, Gauthier M, Rousseau E, van Doesburg N. Upper gastrointestinal tract bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: prophylaxis trial with cimetidine. *J Pediatr*. 1986;108(6):1015–8.
7. López-Herce J, Dorao P, Elola P, Delgado MA, Ruza F, Madero R. Frequency and prophylaxis of upper gastrointestinal hemorrhage in critically ill children: a prospective study comparing the efficacy of almagate, ranitidine, and sucralfate. The Gastrointestinal Hemorrhage Study Group. *Crit Care Med*. 1992;20(8):1082–9.
8. Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole. *J Crit Care*. 2002;17(4):240–5.
9. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol*. 2012;5(4):219–32.
10. Barletta JF, Kanji S, MacLaren R, Lat I, Erstad BL, American-Canadian consortium for Intensive care Drug utilization (ACID) Investigators. Pharmacoepidemiology of stress ulcer prophylaxis in the United States and Canada. *J Crit Care*. 2014;29(6):955–60.
11. Araujo TE, Vieira SMG, Carvalho PRA. Stress ulcer prophylaxis in pediatric intensive care units. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(6):525–30.
12. Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(2):114–21.
13. Vijay G, Mandal A, Sankar J, Kapil A, Lodha R, Kabra SK. Ventilator Associated Pneumonia in Pediatric Intensive Care Unit: Incidence, Risk Factors and Etiological Agents. *Indian J Pediatr*. 2018; 85(10):861-866

14. Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, Schneeweiss S, Gagne JJ, Polinski JM, et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5416.
15. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010;38(11):2222–8.
16. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med*. 2009;122(9):857–65.
17. Luu R, DeWitt PE, Reiter PD, Dobyens EL, Kaufman J. Hyponatremia in children with bronchiolitis admitted to the pediatric intensive care unit is associated with worse outcomes. *J Pediatr*. 2013;163(6):1652-1656.e1.
18. Craven DE, Daschner FD. Nosocomial pneumonia in the intubated patient: role of gastric colonization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8(1):40–50.
19. Heyland D, Mandell LA. Gastric colonization by gram-negative bacilli and nosocomial pneumonia in the intensive care unit patient. Evidence for causation. *Chest*. 1992;101(1):187–93.
20. Hafiz RA, Wong C, Paynter S, David M, Peeters G. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2018;52(7):613–22.
21. Agastya G, West BC, Callahan JM. Omeprazole inhibits phagocytosis and acidification of phagolysosomes of normal human neutrophils in vitro. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2000;22(2):357–72.
22. Paul LPS, Martin J, Buon M, Gaillard C, Fedrizzi S, Mosquet B, et al. Nouvel effet indésirables fréquents des IPP chez le sujet âgés : l’hyponatrémie modérée. *Thérapie*. 2014;69(2):157–62.
23. Joret-Descout P, Dauter S, Bellaïche M, Bourdon O, Prot-Labarthe S. Guidelines for proton pump inhibitor prescriptions in paediatric intensive care unit. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(1):181–6.
24. Duffett M, Choong K, Foster J, Gilfoyle E, Lacroix J, Cook DJ. Need for a Randomized Controlled Trial of Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Children: A Canadian Survey. *Can J Hosp Pharm*. 2017;70(4):288–93.
25. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(4):260–3.
26. Branger B, Comité technique des infections nosocomiales (CTIN) et le Réseau d’alerte d’investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) avec les centres de coordination des comités de lutte contre les infections nosocomiales (C.CLIN). [2001 national survey of nosocomial infection prevalence among newborns and under-eighteen children and adolescents in France]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2005;12(7):1085–93.
27. Becerra MR, Tantaleán JA, Suárez VJ, Alvarado MC, Candela JL, Urcia FC. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatr*. 2010;10:66.
28. Cunningham R, Jones L, Enki DG, Tischhauser R. Proton pump inhibitor use as a risk factor for Enterobacteriaceal infection: a case-control study. *J Hosp Infect*. 2018;100(1):60–4.

29. Shiba S, Sugiura K, Ebata A, Kagaya T, Tomori G, Marumo F, et al. Hyponatremia with consciousness disturbance caused by omeprazole administration. A case report and literature review. *Dig Dis Sci.* 1996;41(8):1615–7.
30. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(6)
31. Ohara T, Arakawa T. Lansoprazole decreases peripheral blood monocytes and intercellular adhesion molecule-1-positive mononuclear cells. *Dig Dis Sci.* 1999;44(8):1710–5.
32. Gautam A, Ganu SS, Tegg OJ, Andresen DN, Wilkins BH, Schell DN. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary paediatric intensive care unit: a 1-year prospective observational study. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med.* 2012 Dec;14(4):283–9.
33. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, Heels-Ansdell D, Brignardello-Petersen R, Alquraini M, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2018;44(1):1–11.
34. Barkun AN, Bardou M, Pham CQD, Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):507–20; quiz 521.
35. Pettersen G, Mouksassi M-S, Théorêt Y, Labbé L, Faure C, Nguyen B, et al. Population pharmacokinetics of intravenous pantoprazole in paediatric intensive care patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(2):216–27.
36. Barletta JF, Sclar DA. Use of proton pump inhibitors for the provision of stress ulcer prophylaxis: clinical and economic consequences. *PharmacoEconomics.* 2014;32(1):5–13.
37. Patel JC, Mollitt DL, Pieper P, Tepas JJ. Nosocomial pneumonia in the pediatric trauma patient: a single center's experience. *Crit Care Med.* 2000;28(10):3530–3
38. Brossier D, Villedieu F, Charpentier C, Flandrois M, Letouzé N, Pinto Da Costa N, et al. Politique des unités de réanimation pédiatrique francophones concernant l'admission des adolescents. *Anesth Réanimation.* 2015;1(6):540-6.
39. Martinot A, Leteurtre S, Grandbastien B, Duhamel A, Leclerc F. Caractéristiques des patients et utilisation des ressources dans les services de réanimation pédiatrique français. *Arch Pédiatrie.* 1997;4(8):730-6.
40. Dellon ES, Gonsalves S, Hirano I, Furuta FT, Liacouras CA, Katzka DA et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *American Journal of Gastroenterology.* 2013;108(5):679-92; quiz 693.
41. Lachaux A, Mas E, Breton A. Consensus en endoscopie digestive : prise en charge des œsophagites caustiques. *Acta Endoscopica;*41:303–8.
42. Haute Autorité de santé. 2018. Atrésie de l'œsophage. Centre de référence des affections chroniques et malformatives de l'œsophage (CRACMO). Protocole National de Diagnostic et de Soins pour les maladies rares. <http://www.has-sante.fr>.
43. Haute Autorité de santé. 2012. Hernie diaphragmatique congénitale. Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. <http://www.has-sante.fr>.

Annexes

Annexe 1 : Inhibiteurs de la pompe à protons en pédiatrie : indications, non indications, posologies

Indications retenues selon l’AFFSAPS (2008) :

<i>Molécule</i>	<i>Age AMM</i>	<i>Indication</i>	<i>Posologie</i>	<i>Durée du traitement</i>
<i>Omeprazole</i>	A partir de 1 an	Traitement de l’oesophagite de reflux Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-oesophagien	>10 kg <20kg : 10mg/j, dose pouvant être augmentée à 20mg/j si nécessaire >20 kg : 20mg/j, cette dose pouvant être augmentée à 40mg/j si nécessaire	4 à 8 semaines 2 à 4 semaines
	A partir de 4 ans	Eradication de l’Helicobacter Pylori	De 15 à 30kg : 10 mg x 2 /jour >30kg : 20 mg x 2/jour	1 semaine
<i>Esomeprazole</i>	De 1 à 11 ans	Traitement de l’oesophagite érosive par reflux	>10 kg <20 kg : 10mg/j >20 kg : 10 ou 20 mg/j	8 semaines
		Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien	10 mg / jour	8 semaines
	A partir de 4 ans	Eradication de l’Helicobacter Pylori	<30 kg : 10mg x 2/j >30 kg : 20 mg x 2/j	1 semaine
	A partir de 12 ans	Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien Traitement de l’oesophagite érosive par reflux Traitement d’entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d’une oesophagite par reflux gastro-oesophagien	20 mg/j 40 mg/j 20 mg/j	4 semaines 4 à 8 semaines Traitement au longs cours
<i>Pantoprazole</i>	A partir de 12 ans	Traitement de l’oesophagite érosive par reflux	20 mg/j	4 à 8 semaines
		Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien	20 mg/j	2 à 4 semaines
		Traitement d’entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d’une oesophagite par reflux gastro-oesophagien	20 mg/j voire 40 mg/j en cas de récurrence	Traitement au long cours

Autres indications en gastro-entérologie pédiatrie (AFFSAPS et PNDS):

- Mucoviscidose : peut être instauré afin d’améliorer l’efficacité des enzymes pancréatiques impliquées dans l’absorption des graisses chez les enfants présentant une stéatorrhée persistante malgré des doses élevées d’extraits pancréatiques.
- Hémorragies digestives uniquement si les lésions gastroduodénales sont objectivées endoscopiquement
- Oesophagites à éosinophiles (40) : Omeprazole ou équivalent à 1 à 2 mg/kg/j en une ou 2 prises quotidiennes, réévaluation efficacité Au bout de 8 à 12 semaines de traitement.

- Oesophagite caustiques (41) : Traitement entrepris par voie veineuse, relayé dès que possible per os, durée de 6 semaines
- Atrésie de l'œsophage (42) : IPP initié dès la prise en charge chirurgicale pendant au moins 1 an hors AMM, pH-Impédancemétrie à 1 an pour envisager l'arrêt du traitement. Traitement pouvant être prolongé au long cours.
- Hernie congénitale diaphragmatique (43) : IPP initié dès la prise en charge chirurgicale pendant au moins 1 an hors AMM, pH-Impédancemétrie à 1 an pour envisager l'arrêt du traitement. Traitement pouvant être prolongé au long cours.

Non indiqués :

- Reflux gastro-oesophagien simple
- Coliques ou pleurs isolés du nourrisson
- Dyspepsie du grand enfant
- Malaise du nourrisson
- Prise d'AINS
- Hémorragie de faible abondance induite par des vomissements itératifs, sauf en cas de prise d'AINS
- Varices oesophagiennes
- Prévention des hémorragies liées au stress en réanimation (selon AFFSAPS (2008) (2))

Annexe 2 : Formulaire de recueil des données :

Numéro de séjour : _____

Initiales : __/__/__

Caractéristiques du patient :

Date de naissance : __/__/____

Admis sur la période du 01/01/2016 au 31/12/2018 : Oui

Prématuré : Oui Non

Non

Poids à l'admission : _____

Date d'admission à l'hôpital : __/__/____

Sexe : M // F

Date d'admission en réanimation pédiatrique :

Décès Oui Non

____/____/____

Date de décès : __/__/____

Date de sortie de réanimation pédiatrique : __/__/____

Date de sortie de l'hôpital : __/__/____

Motif d'hospitalisation :

Traumatologie Médecine

Chirurgie programmée Chirurgie en urgence

Autre :

Score de gravité PRISM 4 à l'admission si indiqué : ____

Facteurs de risque :

- Immunodépression /suppression :

o <2 ans

o Déficit immunitaire héréditaire

o Déficit immunitaire acquis :

Pathologie tumorale Greffé Asplénie Maladies systémiques Corticothérapie Diabète

Autre _____

- Voie veineuse centrale : Oui Non

o Si oui :

▪ Type de voie : Picline /Broviac / port-a-cath /KTC

▪ Date de début : __/__/____ // Date de fin : __/__/____

▪ Type de voie : Picline /Broviac / port-a-cath /KTC

▪ Date de début : __/__/____ // Date de fin : __/__/____

▪ Type de voie : Picline /Broviac / port-a-cath /KTC

▪ Date de début : __/__/____ // Date de fin : __/__/____

- Nutrition parentérale

o Si oui : Date de début : __/__/____ // Date de fin : __/__/____

o Si oui : Date de début : __/__/____ // Date de fin : __/__/____

o Si oui : Date de début : __/__/____ // Date de fin : __/__/____

- Ventilation mécanique :

o Invasive

▪ Date de début : __/__/____ // Date de fin : __/__/____

▪ Date de début : __/__/____ // Date de fin : __/__/____

▪ Date de début : __/__/____ // Date de fin : __/__/____

o Non invasive

▪ Date de début : __/__/____ // Date de fin : __/__/____

▪ Date de début : __/__/____ // Date de fin : __/__/____

▪ Date de début : __/__/____ // Date de fin : __/__/____

- Sonde vésicale

o Si oui : Date de début : __/__/____ // Date de fin : __/__/____

- Chirurgie (infection du site opératoire ISO)

Infection nosocomiale : Oui Non

Définition : IAS si elle survient au décours d'une PEC d'un patient et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la PEC. Délai entre admission et début infection de 48-72h (infections bactériennes)

- Infection **bactérienne**
- **Infection fongique**
- Absente à l'admission
- Délai > 48h après admission
- Date de diagnostic : ___/___/_____

Si oui à tout = infection nosocomiale retenue = Localisation :

- Pulmonaire
- Urinaire
- Sepsis
- *C. difficile*
 - Si *C.difficile* antibiothérapie une semaine avant l'apparition (molécule + date d'introduction : _____)
- Infection du site opératoire
- Autre _____

IPP :

- Prescrit : Oui Non
- ***Si oui :***
 - Molécule : Esoméprazole / Pantoprazole / Lansoprazole / autre _____
 - Posologie : ___ mg/jour
 - Voie d'administration : PO IV
 - Date de début : ___/___/_____
 - Date de fin : ___/___/_____
- Poursuite du traitement à la sortie de l'unité
- Poursuite du traitement à la sortie à domicile
- Indication :
 - RGO
 - Prophylaxie de l'ulcère de stress
 - Atrésie œsophagienne congénitale
 - Hernie diaphragmatique congénitale
 - Hémorragie intestinale / digestive
 - Eradication d'*Helicobacter pylori*
 - Œsophagite confirmée par endoscopie
 - Prescription par ORL / Gastro
 - Mucoviscidose
 - Autre _____
- Prescription d'un autre anti acide ou pansement gastrique :
Gaviscon / Cimetidine / Ranitidine / Pylera / Gelox / Dimeticone / Sucralfate
- Interaction médicamenteuse : prescription concomitante de :
 - Clopidogrel / Aspirine / warfarine
 - Ciclosporine / tacrolimus / mycophénolate mofétil (cellcept®)
 - Méthotrexate / Imatinib
 - kétoconazole VO / Itraconazole VO / posaconazole VO

Prophylaxie de l'ulcère de stress :

Au moins 2 critères/3 : Oui Non

- Défaillance respiratoire : Need for nonelective invasive or noninvasive mechanical ventilation Oui Non (1 seul critère)
- Coagulopathie : (1 seul critère) : Oui Non
 - o INR > 1.5
 - o Fibrinogène < 4.4 µmol/L (1,5g/L)
 - o Plaquettes < 100000/mm³
- PRISM > 10

Troubles hydroélectrolytiques :

- Au minimum 48 heures après la prescription de l'IPP et avant la fin de la prescription :
 - o Natrémie minimale : _____ mmol/L
 - Date : ___/___/___
 - Soluté perfusé : hypotonique / isotonique (0.8%-0.9%) / hypertonique
 - Débit : _____
 - Poids du patient 48h péri anomalie (avant) : _____
 - Poids du patient 48h péri anomalie (après) : _____
 - o Médicaments potentiellement hyponatrémiants : oui non
 - IEC
 - Sartans
 - Inhibiteur de la rénine
 - Diurétiques
 - AINS
 - Analgésique opioïde (tramadol et morphiniques)
 - Neuroleptiques
 - Carbamazépine / Oxcarbamazépine
 - Prégabaline / gabapentine
 - Acide valproïque et valproate
 - ISRS et INSRS
 - Tricycliques
 - Inhibiteurs de la monoamine oxydase
 - Desmopressine
 - Propafénone
 - Anitmitotiques
 - Laxatifs

Annexe 3 : Score de PRISM

Items du score PRISM	Valeur		Points
Pression Artérielle Systolique (mmHg)	>160	> 200	6
	130 - 160	150 - 200	2
	55 - 65	65 - 75	2
	40 - 54	50 - 64	6
	< 40	< 50	7
Pression Artérielle Diastolique (mmHg)	> 110		6
Fréquence Cardiaque (battements/min)	< 160	> 150	4
	< 90	< 80	4
Fréquence Respiratoire	61 - 90	51 - 70	1
	> 90	> 70	5
	Apnées	Apnées	5
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	200 - 300		2
	< 200		3
PaCO ₂ (mmHg)	51 - 65		1
	> 65		5
TP/TCK	> 1,5 x le témoin		2
Bilirubine	> 60 µmol/l (âge > 1 mois)		6
Calcémie	< 1,75 mmol/l		6
	1,75 – 2 mmol/l		2
	3 – 3,75 mmol/l		2
	> 3,75 mmol/l		6
Kaliémie	< 3 mEq/l		5
	3 – 3,5 mEq/l		1
	6,5 – 7,5 mEq/l		1
	> 7,5 mEq/l		5
Glycémie	< 2,22 mmol/l		8
	2,22 – 3,33 mmol/l		4
	12,5 – 22,2 mmol/l		4
	> 22,2 mmol/l		8
HCO ₃	< 16 mEq/l		3
	> 32 mEq/l		3
Réaction pupillaire	Asymétriques ou dilatées		4
	Dilatées non réactives		10
Score de Glasgow	< 8		6

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : LACOTTE EDOUARD

TITRE DE LA THESE : Etude de l'association entre l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons sur la survenue de complications infectieuses et métaboliques en service de réanimation et surveillance continue pédiatrique

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Objectif : Evaluer le rôle des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans la survenue d'infections nosocomiales (IN) et d'hyponatrémie.

Méthode : Etude de cohorte rétrospective monocentrique au sein du service de réanimation et surveillance continue du CHU de Caen de patients pédiatriques (<18 ans) inclus du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2018 et répartis en 2 groupes : prise d'IPP et non-IPP.

Résultats : 768 patients ont été inclus : 234 patients avaient reçu des IPPs (30,6%) contre 534 (60,6%). Après ajustement pour les facteurs de risques d'IN identifiés dans notre cohorte par analyse multivariable, l'ORa (Odds-Ratio ajusté) est de 2,42, IC95% 1,17 – 5,14, $p < 0,05$. Le risque relatif d'hyponatrémie sous IPP est de 5,18 IC95% 2,16 – 12,43 avec $p < 0,05$. Le taux de patients sous IPP pour prophylaxie de l'ulcère de stress était de 178, dont 22 (12.4%) répondaient aux facteurs de risque d'ulcère de stress.

Conclusion : Nous avons montré une association significative et indépendante entre la survenue d'INs et la prise d'IPP en réanimation pédiatrique. Ces résultats sont en faveur d'une amélioration nécessaire du contrôle des prescriptions d'IPP en réanimation pédiatrique, notamment pour la prophylaxie de l'ulcère de stress dont les indications ne sont pas claires.

MOTS CLES : Inhibiteur de la pompe à protons, infection nosocomiale, hyponatrémie, prophylaxie de l'ulcère de stress.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS: Association between the use of proton pump inhibitors and the occurrence of infectious and metabolic complications in the pediatric intensive care unit

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Objective: To evaluate the association of Proton Pump Inhibitors (PPIs) with the occurrence of nosocomial infections (NI) and hyponatremia in the pediatric intensive care unit (PICU).

Method: A retrospective monocentric cohort study in the pediatric intensive care of the University Hospital of Caen. All pediatric patients (<18 years old) admitted in the PICU from January 1st, 2017 to December 31st, 2018 were included and divided into 2 groups: PPI intake and non-PPI.

Results: 768 patients were included: 234 patients received PPIs (30.6%) versus 534 (60.6%). After adjusting for confounding risk factors of NI multivariate analysis found and aOR (adjusted Odds-Ratio) of 2.42, 95% CI 1.17 - 5.14, $p < 0.05$. The relative risk of hyponatremia with PPI was 5.18 95% CI 2.16-12.43, $p < 0.05$. 178 patients received PPIs for stress ulcer prophylaxis (76.1%) when 22 patients (12.4%) had objective risk factors for stress ulcers.

Conclusion: This study shows a significant and independent increase in the risk of NIs with the use of PPIs in the PICU. PPI prescriptions should be rationalized in the PICU especially for stress ulcer prophylaxis where the risk – benefit ratio is doubtful.

KEY WORDS: Proton Pump Inhibitor, Nosocomial Infection, Hyponatremia, Stress ulcer Prophylaxis