

Revue de l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons en réanimation pédiatrique et exploration des complications associées

Julien Montreuil

▶ **To cite this version:**

Julien Montreuil. Revue de l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons en réanimation pédiatrique et exploration des complications associées. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03608298

HAL Id: dumas-03608298

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03608298

Submitted on 14 Mar 2022

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

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

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

THESE

(Spécialité DES Pharmacie Hospitalière)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 2019

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Revue de l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons en réanimation pédiatrique et exploration des complications associées

Présentée par

Julien MONTREUIL

Soutenue publiquement le 6 Septembre 2021
devant le jury composé de

Mme le Docteur Véronique ANDRE	Maitre de Conférence des Universités, Biochimie, Toxicologie, UR ABTE EA4651, ER ToxEMAC**,** Université de Caen Normandie	Président du jury
Mme le Docteur Isabelle GOYER	Praticien hospitalier, docteur en pharmacie, CHU de Caen	Directrice de thèse
M le Docteur David BROSSIER	Maitre de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier, Université de Caen Normandie, CHU de Caen	Examinateur
Mme le Docteur Alexandra MUZARD	Praticien hospitalier, docteur en pharmacie, CHU de Caen	Examinateur
M le Professeur Joachim ALEXANDRE	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Université de Caen Normandie, CHU de Caen	Examinateur
Mme le Docteur Sonia PROT-LABARTHE	Praticien hospitalier, docteur en pharmacie, CHU de Nantes	Examinateur

Thèse dirigée par Isabelle GOYER

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) **– HDR**	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

À Madame le Docteur Véronique ANDRE, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse pour terminer mon cursus, après l'avoir initié lorsque vous m'avez dispensé mon tout premier cours à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques. Merci.

À Monsieur le Professeur Joachim ALEXANDRE, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury,

À Madame le Docteur Sonia PROT-LABARTHE, recevez toute ma reconnaissance pour avoir accepté de faire partie de mon jury,

À Madame le Docteur Alexandra MUZARD, merci de faire partie de mon jury et merci pour tout ce que tu m'as appris durant mon internat,

À Monsieur le Docteur David BROSSIER, merci de faire partie de mon jury et merci de l'aide que tu m'as apportée lors de la genèse de l'étude,

À Madame le Docteur Isabelle GOYER, pour avoir accepté de diriger ma thèse, pour le soutien que tu m'as apporté lors de la rédaction de ce mémoire, à tout ce que tu m'as apporté pendant mon internat tant au niveau des connaissances qu'au niveau méthodologique,

À Pascal Thibon et Anaïs Briand, pour tout le travail que vous avez effectué du point de vue méthodologique et statistique,

À Edouard, merci de ton aide pour le recueil des données,

À tous mes co-internes, pharmaciens et médecins avec qui j'ai eu la chance de travailler,

À tous mes amis, la Boséteam, Clément, Margot, Val, Marion, Amaury, Lucille, Morgane, Benjamin, Seb, Margot (et Elena), à tous ceux que j'ai pu oublier, j'ai une chance inouïe de vous avoir dans ma vie,

À mes Parents, merci pour votre soutien et pour tout ce que vous m'avez apporté,

À Aline, merci pour tout, pour ton soutien inconditionnel, pour ton amour, j'ai hâte de partager chaque moment de ma vie à tes côtés.

SOMMAIRE

Liste des abréviations : 1
Liste des Figures : 2
Liste des Tableaux : 3
I. Préambule : 4
II. Introduction : 7
1. Définition de l'ulcère de stress : 7
2. Epidémiologie de l'ulcère de stress : 7
3. Physiopathologie de l'ulcère de stress : 8
a. Conséquences de l'ulcère de stress : 8
b. Facteurs de risques de l'ulcère de stress : 11
d. Effets indésirables des IPP : 15
e. Mécanisme de toxicité des IPP : 15
f. Risque infectieux des IPP : 15
III. Matériel et méthodes : 17
1. Description de l'étude : 17
2. Population : 17
3. Définition des variables : 17
4. Méthode de relevé : 20
5. Critères de jugement : 20
6. Méthodes Statistiques : 22
IV. Résultats : 24
1. Caractéristiques de la population : 24
2. Prescriptions et indication des IPP : 26
3. Complications associées : 28
4. Propensity score matching analysis : 30
V. Discussion : 33
VI. Conclusion : 38
Bibliographie 39
Annexes 44

LISTE DES ABREVIATIONS :

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

H2RA : Antagoniste du Récepteur à l'Histamine H2

HAS : Haute Autorité de Santé

IC95% : intervalle de confiance à 95%

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

NSN : Nombre de Sujets Nécessaires

OR : Odds Ratio

ORa : Odds Ratio ajusté

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

VNI : Ventilation Non Invasive

PRISM : Pediatric RIsk Score of Mortality

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Régulation de l'acidité gastrique et mécanisme d'action des médicaments associés..... 4

Figure 2 : Indication des IPP en pédiatrie selon l'AFSSAPS, 2008. 21

Figure 3 : Diagramme de Flux 24

Figure 4 : Résultats du "matching" de la cohorte 30

Figure 5 : Classement des patients selon le risque de saignement de l'ulcère de stress. 37

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée 25

Tableau 2 : Schéma de prescription des IPP 26

Tableau 3 : Indication des IPP 27

Tableau 4 : Infections nosocomiales observées 28

Tableau 5 : Risque relatif d'infection nosocomiale 29

Tableau 6 : Analyse multivariée des facteurs de risque associés à la survenue d'infection nosocomiale et la prise d'IPP 29

Tableau 7 : caractéristiques de la population après « matching » 31

Tableau 8 : Association entre IPP et infection nosocomiale / Durée médiane de séjour 31

I. Préambule :

L'estomac de l'être humain sécrète, quotidiennement, 2.5L de liquide permettant la digestion du bol alimentaire. Ce liquide est majoritairement composé d'eau, d'acide chlorhydrique et de pepsinogène. Le pH de l'estomac est donc acide, il est compris entre 1 et 3. Grâce à ce milieu acide, le pepsinogène va s'activer en pepsine, permettant le début de la digestion, les protéines vont être lysées et cette acidité a un rôle dans la destruction des bactéries ingérées.

Une autre substance est aussi sécrétée par certaines cellules de l'estomac, le mucus. Celui-ci, avec l'action des bicarbonates, va permettre de protéger la paroi de l'estomac de son contenu.

Une protéine, la gastrine, va permettre de réguler ce système. Lorsque l'estomac est distendu, contient des protéines, ou s'alcalinise, cette hormone est sécrétée par les cellules G de l'estomac. Dans un premier temps, la gastrine, grâce aux cellules entérochromaffines, va induire la libération d'histamine qui va se fixer sur les récepteurs H2 des cellules pariétales, activer les pompes à protons présentes dans la lumière gastrique et induire la libération d'acide chlorhydrique (Figure 1).

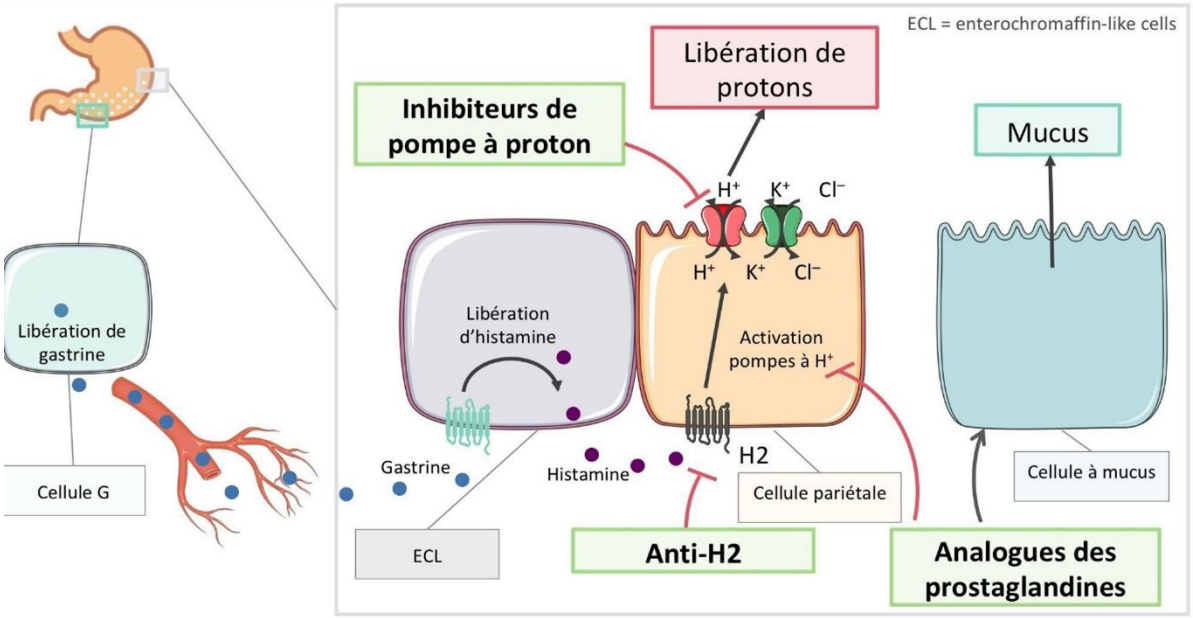


Figure 1 : Régulation de l'acidité gastrique et mécanisme d'action des médicaments associés, D'après Pharmacomédicale.com

Différents médicaments vont pouvoir modifier l'acidité gastrique :

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : inhibition spécifique et irréversible de la pompe H+/K+ ATPase responsable de la sécrétion des protons dans la lumière gastrique.
- Les antihistaminiques H2 (H2RA) : antagonistes compétitifs des récepteurs H2 à l'histamine au niveau basolatéral des cellules pariétales de l'estomac. Bloquent la sécrétion acide par inhibition de l'expression des pompes à protons.
- Analogues des prostaglandines : augmentent la sécrétion de mucus et de bicarbonates dans la lumière gastrique.

D'autres classes de médicaments sont aussi disponibles, avec une action locale au niveau de l'estomac, sans être absorbés par l'organisme.

- Le sucralfate : association d'un sel d'aluminium et d'un sucre porteur de huit fonctions sulfates. C'est un pansement sélectif par polymérisation et formation d'un gel anionique se fixant aux protéines cationiques de la zone ulcérée. Il neutralise aussi les protons grâce à l'aluminium.
- Les pansements non sélectifs, permettent la formation d'un film sur la muqueuse digestive :
    - Argiles : silicate d'aluminium et de magnésium (BEDELIX®, SMECTA®)
    - Silicones : diméticone (PEPSANE®, POLYSILANE®)
- Les antiacides, neutralisent les protons et permettent donc une augmentation du pH dans l'estomac :
    - Sels d'aluminium
    - Sels insolubles d'aluminium et de magnésium (MAALOX®)
    - Sels solubles de sodium (Carbonate de sodium®)
    - Sels solubles de sodium associé à un alginate (GAVISCON®)
    - Sels solubles de calcium (Carbonate de calcium®)

Concernant les indications de ces classes médicamenteuses, elles vont être similaires pour les IPP et les H2RA :

- Traitement de l’ulcère gastroduodénal évolutif, positif ou non à *Helicobacter pylori*
- Traitement d'entretien de l’ulcère gastroduodénal
- Traitement d'entretien de l’ulcère gastrique
- Traitement et prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d’AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- Traitement symptomatique du RGO (Reflux Gastro-Œsophagien)
- Traitement de l’œsophagite due au RGO
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Les IPP sont aussi utilisés dans le traitement des hémorragies digestives, et également en prévention de ces dernières chez les patients critiquement malades, et cela, hors AMM (40).

Les modificateurs de l’acidité gastrique sont donc une classe de médicaments ayant de nombreuses indications, y compris en réanimation pédiatrique. Dans cette catégorie de patients, une étude a montré que cette classe thérapeutique était la 6ème prescrite après les analgésiques, les sédatifs, les diurétiques, les électrolytes et les antibiotiques. (65)

Les IPP sont considérés comme des médicaments relativement sûrs par les cliniciens, mais de nombreuses études, qui seront détaillées par la suite, remettent en cause le profil de sécurité de ceux-ci.

II. Introduction :

1. Définition de l’ulcère de stress :

L'ulcère de stress est défini comme une ulcération de la partie supérieure du tractus digestif (œsophage, estomac ou duodénum) qui se produit au décours d’une hospitalisation. Il ne faut pas le confondre avec un saignement gastro-intestinal qui peut provoquer une hospitalisation. La prévention de cet ulcère de stress, au cours de l'hospitalisation, est appelée "prophylaxie de l'ulcère de stress".

L'ulcère de stress peut être classé de la façon suivante (1) :

- Asymptomatique (ulcération sans saignement)
- Avec saignement occulte (saignement non extériorisé, diagnostiqué par fibroscopie ou test de Gaiac positif (détection de sang dans les selles)
- Avec saignement extériorisé (hématémèse, méléna, sang dans l'aspiration rhinopharyngée)
- Avec saignement cliniquement significatif correspondant à un saignement extériorisé avec au moins un des signes suivants associé:
    - Une diminution de la pression artérielle systolique (PAS) ou de la pression artérielle diastolique de 20 mmHg dans les 24 heures suivant le diagnostic de saignement
    - Une augmentation de la fréquence cardiaque de 20 battements par minute et PAS augmentée de 10 mmHg
    - Une diminution du taux d’hémoglobine circulante de 2g/L en 24 heures
    - Une transfusion de deux culots de globules rouges en 24 heures
    - Un besoin de vasopresseurs
    - Un besoin d’une intervention chirurgicale

2. Epidémiologie de l’ulcère de stress :

Chez l’adulte hospitalisé dans une unité de soins intensifs et ne recevant pas de prophylaxie (1) :

- 75 % développent des ulcères de stress asymptomatiques

- 15 à 50 % développent des ulcères de stress avec saignements occultes
- 1.5 à 8.5 % développent des ulcères de stress avec saignements macroscopiques
- 1 à 3 % développent des ulcères de stress avec saignement cliniquement significatif
- 1% perforent leur ulcère.

3. Physiopathologie de l'ulcère de stress :

Le mécanisme de l'apparition de l'ulcère de stress est multifactoriel. L'hypovolémie, l'augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, ainsi que la vasoconstriction causée par une augmentation de la sécrétion de catécholamines, provoquent une hypoperfusion des organes thoraciques et abdominaux, dont l'estomac.

Cela provoque une diminution de la sécrétion des ions bicarbonates, qui neutralisent normalement l'acidité gastrique, une ischémie des artères irriguant la muqueuse gastrique, une diminution de la motilité gastro-intestinale, ainsi que le reflux du contenu de la partie proximale de l'intestin. Tous ces effets ajoutés peuvent aboutir à une atteinte de la muqueuse gastro-intestinale, puis à un ulcère de stress (2).

L'ulcère de stress est préoccupant chez les patients admis en réanimation, car il peut provoquer une hémorragie digestive.

a. Conséquences de l'ulcère de stress :

En **réanimation adulte**, *Cook et al.* ont montré en 1994 que, même si la proportion de patients (1.5%, n=2252) ayant un saignement lié à un ulcère de stress est peu important, l'apparition de celui-ci provoque une augmentation de la mortalité (48.5%) (3). En 2001, ils ont montré qu'un saignement gastro-intestinal était un facteur de risque de décès (risque relatif compris entre 1 (IC95% = [0.6 – 1.7]) et 4 jours (IC95% = [2.6 – 6.5]) selon la méthode statistique utilisée) et de prolongation du séjour en réanimation de 4 jours (IC95% = [-0.01 – 7.6]) à 8 jours (IC95% = [1.4 – 14.4]), aussi selon la méthode statistique utilisée (4).

Mais, ces résultats sont controversés. En effet, une cohorte observationnelle internationale de sept jours en 2014, effectuée sur 1034 patients, dans 97 unités de réanimation différentes, a montré que le fait d'avoir une hémorragie digestive était un facteur de risque de décès à 90 jours. 27 patients (2.61%) ont développé une

hémorragie gastro-intestinale. 15 patients (55.6%) de ce groupe sont décédés à 90 jours contre 256 (25.4%) dans l'autre groupe. L'Odds ratio (OR) est de 3.72 (IC95% = [1.72 – 8.04]). Toutefois, en analyse ajustée sur différents paramètres tels que l'âge, les comorbidités ou encore la survenue de défaillances multi-viscérales, cet ORa (Odds Ratio ajusté) n'était plus significatif (1.7 ; IC95% = [0.68 – 4.28]) (5).

Dans ces trois études, l'incidence réelle de l'hémorragie digestive haute liée à l'apparition d'un ulcère de stress ne peut être estimée car, 30%, 75% et 37% des patients avaient reçu un ou plusieurs médicaments (IPP, H2RA, sucralfate) pour prévenir l'apparition de celui-ci.

Dans ces trois études, l'incidence de l'apparition d'un saignement gastro-intestinal en cours d'hospitalisation en réanimation est estimée entre 1 et 3%.

A ce jour, les études en **réanimation pédiatrique** sont moins nombreuses, on a donc une moins bonne idée de l'incidence de l'ulcère de stress, mais *Chaïbou et al*. ont montré, en 1998, que l'incidence des saignements gastro-intestinaux hauts était de 10.2% (n=1006). 1.6% des patients (n=1006) ont présenté un saignement gastro-intestinal cliniquement significatif. Pour *Chaïbou et al*., le saignement gastro-intestinal haut a été diagnostiqué de façon uniquement clinique, de par la présence d'une hématémèse, de sang dans une sonde gastrique ou de tout évènement pouvant faire penser à une hémorragie digestive. Aucune fibroscopie n'a été réalisée. Un saignement était classé comme significatif si une des six complications suivantes apparaissait :

- Transfusion de culots globulaires
- Baisse de 2g/dL de l'hémoglobine
- Hypotension
- Défaillance multiviscérale
- Nécessité de chirurgie digestive ou gastrique
- Décès du patient

110 patients (11%) ont reçu une prophylaxie de l'ulcère de stress et 10 parmi eux ont développé un saignement gastro-intestinal cliniquement significatif.

Dans le groupe des patients ayant présenté un saignement digestif cliniquement significatif, la mortalité était de 55.2% (n=16 ; p<0.001).

Dans cette étude, les cliniciens étaient libres de prescrire une prophylaxie de l'ulcère de stress si le patient présentait des facteurs de gravité, comme un syndrome de défaillance multiviscérale, un score de PRISM (Pediatric RIsk Score of Mortality) > 10, une coagulopathie ou un traumatisme crânien. Sachant cela, il est logique de penser que les patients ayant reçu une prophylaxie de l'ulcère de stress étaient cliniquement plus inquiétants que les patients n'en ayant pas reçu.

De plus, le groupe ayant présenté un saignement gastro-intestinal haut avait une durée d'hospitalisation de 16 jours contre 4.7 jours dans le groupe n'en ayant pas présenté ($p<0.0001$) (6).

En 1992, *Lacroix et al*. ont montré que 6.4% (n=984) des patients admis en réanimation pédiatrique présentaient un saignement gastro-intestinal et 0,4% (n = 4) présentaient un saignement gastro-intestinal cliniquement significatif. Un saignement gastro-intestinal était diagnostiqué par la présence d'un épisode de saignement (hématémèse, aspiration de sang par une sonde gastrique). Ce saignement était classé comme cliniquement significatif si le patient présentait en parallèle une hypotension, une nécessité de transfusion de culots globulaires ou un décès.

Dans cette étude, 286 patients ont reçu une prophylaxie de l'ulcère de stress et 698 n'en ont pas reçu. Parmi ceux ayant reçu une prophylaxie de l'ulcère de stress, 27 (9.4%) ont présenté un saignement gastro-intestinal contre 36 (5.2%) dans le groupe n'en ayant pas reçu.

Le score de PRISM à l'admission était significativement plus élevé dans le groupe des patients qui ont présenté un saignement gastro intestinal (12.4 contre 6.9 ; $p<0.0001$) (28).

Une étude observationnelle a été effectuée aux Etats-Unis dans un hôpital pédiatrique de janvier 2018 à mars 2019. Les auteurs ont inclus dans l'étude tous les patients de moins de 18 ans séjournant plus d'un jour en réanimation pédiatrique. Ils ont relevé tous les saignements cliniquement significatifs étant définis soit selon la définition de la société internationale d'hémostase (saignement causant le décès, baisse du taux d'hémoglobine de 2g/dl, saignement requérant une opération chirurgicale ou saignement de localisation pulmonaire, rétropéritonéale, intracrânienne ou au niveau du système nerveux central), soit selon l'évaluation du clinicien. 405 patients ont été inclus dans l'étude. Selon la définition de la société internationale d'hémostase, 7 patients (1,7%) ont présenté un saignement gastro-intestinal cliniquement significatif

et 2 (0,5%) non significatif. Selon l'appréciation des cliniciens, 5 (1,2%) ont présenté un saignement gastro-intestinal significatif, 4 (1%) non significatif. De plus, 7,3% des patients dans le groupe « saignement cliniquement significatif » (n=41) sont décédés, contre 2,5% (n=364) dans le groupe sans saignement. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Par contre, la durée de séjour en réanimation était allongée dans le groupe « saignement cliniquement significatif », 7 jours contre 4 jours dans l'autre groupe. (8)

Ce risque de complication est donc rare, car le risque de survenue d'un saignement cliniquement significatif est compris entre 0.4 et 1.6% et le risque de saignement gastro-intestinal est compris entre 6.4 et 10.2% d'après les études de *Chaibou et al.* et de *Lacroix et al*. De plus, du fait de la prophylaxie de l'ulcère de stress, réalisée chez un grand nombre de patients, 11% dans l'étude de *Chaïbou et al*. et 29% dans l'étude de *Lacroix et al*., Il devient plus compliqué d'avoir une idée de l'incidence réelle de cet évènement.

b. Facteurs de risques de l'ulcère de stress :

En **réanimation pédiatrique**, *Chaïbou et al*. ont montré que la ventilation mécanique, une coagulopathie et un score de PRISM (9) supérieur ou égal à 10 étaient des facteurs de risque de développer un saignement gastro-intestinal cliniquement significatif (6).

Une étude prospective de *Deerojanawong et al*. a inclus 110 patients de réanimation pédiatrique nécessitant une ventilation mécanique pendant plus de 48 heures. Ils ont relevé la survenue d'un saignement gastro-intestinal haut (défini comme la présence de sang dans la sonde nasogastrique, une hématémèse ou un méléna). 57 patients de cette cohorte (51,8%) ont développé un saignement digestif cliniquement significatif. 18 d'entre eux, soit 31% ont reçu une prophylaxie de l'ulcère de stress. Dans l'autre groupe, sans survenue de saignement gastro-intestinal, 20 patients soit 37,7% ont reçu une prophylaxie de l'ulcère de stress. Les facteurs de risques identifiés, statistiquement significatifs, dans cette étude et dans cette population sont : la défaillance d'organes et la haute pression de ventilation mécanique, supérieure à 25 cmH_2O. (10)

c. Prophylaxie de l'ulcère de stress, options disponibles et posologie :

Les IPP et les H2RA ne traitent pas la cause du saignement mais ils modifient suffisamment le pH gastrique, pour permettre une cicatrisation optimale.

En réanimation, le patient peut potentiellement être en état de choc hémodynamique qui induit une hypoperfusion des tissus. Si la paroi gastrique est mal perfusée, le système de régularisation du pH gastrique va être perturbé. Il y a donc un risque accru de lésion gastrique, voire d'hémorragie. (11)

En **réanimation adulte**, en France, il n'existe aucune recommandation officielle émise, ni de la part de la HAS, ni de l'ANSM, quant à la prévention médicamenteuse de l'ulcère de stress.

En revanche, il existe un document émis par l'AFSSAPS en 2008 sur les « Recommandations de bonne pratique concernant les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte ». Ce document stipule qu'aucun médicament n'a d'AMM dans le « traitement préventif des lésions gastroduodénales dans les situations de stress », mais que les principaux facteurs de risque de l'ulcère de stress sont une intubation avec ventilation mécanique dont la durée prévisible est supérieure à 48 heures et la présence de troubles de la coagulation. Ils ajoutent ensuite que « même en présence de facteurs de risque, les données supportant l'intérêt des anti-sécrétoires dans cette indication sont quasi inexistantes et, dans ce contexte, il n'est pas possible de recommander préférentiellement l'utilisation d'un IPP ou d'un H2RA ». Pour finir, ils ne recommandent pas l'utilisation ni d'un IPP, ni d'un H2RA, en dehors de la présence des facteurs de risque cités. (12)

La HAS a publié en décembre 2009 une fiche de bon usage des IPP. Elle n'y mentionne pas l'indication de la prophylaxie de l'ulcère de stress. (13)

La HAS a publié en novembre 2020 le rapport de la commission de transparence concernant les IPP. Ils stipulent que les IPP ne sont pas recommandés dans la prophylaxie des ulcères de stress chez les patients hospitalisés en soins intensifs sans facteurs de risque d'hémorragie ou d'ulcère (14).

Enfin, la société de réanimation de langue française a publié des recommandations concernant la « Prise en charge par le réanimateur des hémorragies digestives de l'adulte et de l'enfant. » en 2012. (15) Elle a émis des recommandations « fortes » concernant la prophylaxie de l'ulcère de stress dans les cas suivants :

- Haut risque de saignement digestif haut chez les patients admis en réanimation, présentant un antécédent d'ulcère gastroduodénal
- L'alimentation entérale précoce est une mesure efficace pour prévenir l'hémorragie digestive sur un ulcère de stress
- Il faut considérer à risque d'hémorragie digestive sur ulcère de stress, les patients justifiant d'une ventilation mécanique de plus de 48 heures et ne pouvant être alimentés par voie entérale
- Il faut considérer à risque d'hémorragie digestive sur ulcère de stress les patients admis en réanimation et présentant une insuffisance rénale et/ou un traitement antiagrégant plaquettaire et/ou une coagulopathie
- Il ne faut pas réaliser de prophylaxie médicamenteuse systématique de l'ulcère de stress chez le patient de réanimation alimenté par voie entérale
- Il ne faut pas utiliser les traitements antiacides pour prévenir l'hémorragie digestive par ulcère de stress
- Les H2RA et les IPP ont probablement une efficacité faible mais comparable pour prévenir l'hémorragie digestive sur ulcère de stress
- Les H2RA et les IPP ont probablement le même profil vis-à-vis du risque de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

En résumé, **chez l'adulte**, selon les recommandations francophones, la prophylaxie de l'ulcère de stress n'est pas recommandée chez les patients recevant une nutrition entérale. Chez les patients n'en recevant pas, il convient de débuter un traitement par IPP ou H2RA s'ils présentent des facteurs de risque de saignement digestifs hauts provoqués par un ulcère de stress. Les IPP et les H2RA auraient le même profil d'efficacité et de tolérance.

En **réanimation pédiatrique**, il n'y a pas de recommandations explicitant clairement les indications de prescription de la prophylaxie médicamenteuse de l'ulcère de stress.

Néanmoins, la société de réanimation de langue française dans son article sur la « Prise en charge par le réanimateur des hémorragies digestives de l'adulte et de l'enfant. » (15) préconise que « chez l'enfant, un score PRISM supérieur à 10 associé à une défaillance respiratoire et/ou une coagulopathie nécessite probablement une prophylaxie de l'ulcère de stress ».

Concernant les études internationales présentes dans la littérature, *Duffett et al*. ont effectué une étude de cohorte multicentrique en réanimation pédiatrique. Ils ont inclus, sur une période de six semaines, les patients recevant une ventilation mécanique invasive ou non-invasive pendant plus de six heures, c'est-à-dire 378 patients. 167 d'entre eux (44,2%), ont reçu une prophylaxie de l'ulcère de stress, soit par IPP, H2RA, antiacide ou sucralfate, débutée dans les deux jours après le début de la ventilation mécanique. La prophylaxie de l'ulcère de stress a été débutée chez les patients n'ayant pas de traitement par antiacide, ni de saignement gastro-intestinal objectivé. 7% des patients qui ont reçu une prophylaxie de l'ulcère de stress ont présenté un saignement gastro intestinal, contre 4% dans l'autre groupe. Cette différence n'était pas statistiquement différente. Les auteurs remettent en cause l'utilisation de la prophylaxie de l'ulcère de stress. D'autant plus que celle-ci ne diminue ni la mortalité, ni la durée de séjour en réanimation de manière significative. (16)

Wen Jie Yao et al. ont conduit une méta analyse publiée en 2021 incluant 17 études comptabilisant au total 340763 patients de réanimation pédiatrique. Les études éligibles étaient des études pédiatriques, comparant différents médicaments (IPP, H2RA, sucralfate et antiacides) contre placebo ou pas de traitement. Ils en ont conclu qu'il n'y a pas de bénéfice clair à l'instauration d'une prophylaxie de l'ulcère de stress. (17)

Jensen et al. ont aussi effectué une méta analyse publiée en 2021 sur 7 essais cliniques en réanimation pédiatrique, avec un total de 507 patients. Les essais analysés comparaient les IPP ou les H2RA contre un placebo ou pas de prophylaxie. Ils n'ont pas observé de modification significative de la mortalité lorsqu'une prophylaxie de l'ulcère de stress était instaurée (18).

Devant tous ces éléments, on peut donc remettre en cause l'efficacité de la prophylaxie de l'ulcère de stress et son rapport bénéfice/risque chez l'enfant hospitalisé en réanimation pédiatrique. La recommandation internationale de la « Surviving Sepsis Campaign » (19) de 2016 recommande de ne pas instaurer systématiquement de prophylaxie de l'ulcère de stress et de faire « au cas par cas » selon les facteurs de risques de chaque patient.

Concernant les posologies en pédiatrie, il n'existe aucune recommandation officielle guidant la posologie des IPP dans l'indication de la prophylaxie de l'ulcère de stress. Dans les deux méta-analyses présentées ci-dessus, la posologie des IPP utilisés n'était pas toujours décrite. Les posologies ont été détaillées dans deux cas :

oméprazole 1 mg/kg/j en deux prises (20) et lansoprazole 1 à 2 mg/kg/j (21). Il n'y avait pas de référence quant à la documentation de ces posologies.

d. Effets indésirables des IPP :

A court terme, en réanimation, les principaux effets indésirables observés sont la pneumopathie associée aux soins (22-23), la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (24) et l'hyponatrémie (RCP). Ces évènements sont des facteurs de risque de mortalité en réanimation pédiatrique (25).

e. Mécanisme de toxicité des IPP :

Les IPP ont plusieurs mécanismes de toxicité. Premièrement, les patients sous IPP et ventilés mécaniquement sont plus à risque d'être colonisés par des bactéries Gram négatif au niveau gastrique à cause de l'augmentation du pH de l'estomac (26). Les IPP favorisent ainsi la colonisation du tractus digestif par des bactéries Gram négatives telles que *Salmonella* et *Camphylobacter.* (27) Enfin il a été montré, *in vitro*, que les IPP ont la capacité d'inhiber la fonction de phagocytose des polynucléaires neutrophiles et augmenteraient la fréquence d'apoptose de ces cellules (28-29).

In vivo, il a aussi été montré que la composition du microbiote intestinal changeait de façon significative chez les patients utilisateurs d'IPP, avec une augmentation de la présence d'espèces bactériennes pourvoyeuses d'infections comme les entérocoques, staphylocoques, Escherichia coli ou encore streptocoques. (30)

f. Risque infectieux des IPP :

Les IPP, de par les mécanismes présentés ci-dessus, peuvent augmenter le risque d'infection chez les patients.

Van der Sande et al. ont montré (n=410 197 patients) en 2021 que les IPP augmentaient de façon significative le risque de pneumopathie communautaire, avec un risque plus important lorsque la durée du traitement était supérieure à 211 jours (comparé à une durée de traitement de moins de 31 jours). De plus, le risque de pneumopathie reste présent jusqu'à sept mois après l'arrêt du traitement. (31)

Yao et al. ont montré que l'instauration d'une prophylaxie de l'ulcère de stress par IPP, H2RA ou sucralfate augmente le taux de pneumopathie nosocomiale (MHRD, 5.3%; 95% CI, 3.5%-7.0%; I2 = 0%) (17).Jensen et al. ont observé une tendance, non significative, d'augmentation de la fréquence de pneumopathie chez les patients

recevant une prophylaxie de l'ulcère de stress par IPP ou H2RA en réanimation pédiatrique (18).

Plus récemment en 2020, *Almario et al*. ont montré que la prise d'IPP augmentait de façon significative le risque d'avoir un test positif au COVID-19, de façon dose dépendante ; plus la dose est élevée, plus le risque est grand (32). Encore en 2020, *Lee et al*. ont montré que la prise d'IPP augmentait de façon significative le risque de COVID-19 sévère, de façon dose dépendante (33).

Devant le fait qu'il n'y ait pas de consensus sur l'utilisation des IPP dans la prophylaxie de l'ulcère de stress, que ceux-ci soient pourvoyeurs d'effets indésirables significatifs et qu'il n'y ait pas de preuve formelle de l'efficacité de cette classe pharmacologique dans la prophylaxie de l'ulcère de stress, il convient de s'interroger sur leur utilisation dans cette indication.

L'objectif principal de notre étude est de décrire l'utilisation des IPP en réanimation pédiatrique (prescriptions, indication, population exposée). L'objectif secondaire est de décrire l'association entre l'exposition à cette classe thérapeutique et d'éventuelles complications telles que la survenue d'infections nosocomiales ou d'hyponatrémie.

III. Matériel et méthodes :

1. Description de l'étude :

Etude de cohorte rétrospective monocentrique effectuée entre le 1er Janvier 2017 et le 31 décembre 2018 dans le service de réanimation médico-chirurgicale et de surveillance continue pédiatrique du CHU de Caen. Etude approuvée par le CLERS (Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé) du CHU de Caen.

2. Population :

Patients de moins de 18 ans, hospitalisés dans le service de réanimation pédiatrique (500 admissions par an, réanimation pédiatrique et chirurgicale de niveau 3 de 12 lits). Chaque patient inclus dans l'étude correspond à un numéro, qui correspond à un séjour. Un même patient a donc pu être inclus plusieurs fois dans l'étude.

Les critères d'exclusion sont les suivants : âge supérieur à 18 ans, séjour de moins de 24 heures (décès, surveillance post opératoire), séjour nocturne planifié pour réglage de VNI.

3. Définition des variables :

Pour chaque séjour, les données relevées sont les suivantes :

- Attribution d'un numéro
- Date de naissance
- Antécédent de prématurité
- Poids
- Sexe
- Date d'admission à l'hôpital
- Date d'admission dans le service de réanimation pédiatrique
- Date de sortie du service de réanimation pédiatrique, permet de calculer la durée du séjour en réanimation pédiatrique
- Date de sortie de l'hôpital, permet de calculer la durée du séjour hospitalier
- Décès du patient (et la date)

- Motif d'hospitalisation (4 motifs prédéfinis : traumatologie, médecine, chirurgie programmée, chirurgie en urgence et un motif « autre » laissant le champ libre à l'intitulé du séjour)
- Score de PRISM (version 3) à l'admission (indiqué dans le dossier patient ou calculé) (https://sfar.org/scores/prism.php)
- Recueil des facteurs de risque d'infection nosocomiale :
    - Facteurs de risques d'immunodépression (moins de deux ans, déficit immunitaire héréditaire, greffé, pathologie tumorale, asplénie, maladie systémique, corticothérapie, diabète ou autre)
    - Présence d'une voie veineuse centrale :
        - Piccline, cathéter central, broviac, port-a-cath
        - Date de pose et date de retrait, permettant de calculer la durée d'exposition
    - Présence d'une nutrition parentérale :
        - Date de début, de fin, permettant de calculer la durée d'exposition
    - Présence d'une ventilation mécanique :
        - Invasive ou non invasive
        - Date de début et de fin, permettant de calculer la durée d'exposition
    - Présence d'une sonde urinaire :
        - Date de début et de fin, permettant de calculer la durée d'exposition
    - Acte de chirurgie pendant l'hospitalisation : Oui ou Non
- Présence d'une infection nosocomiale (infection associée aux soins) pendant le séjour, selon les critères de la Haute Autorité de Santé :
    - Diagnostic plus de 48 heures après l'admission : oui ou non
    - Pas d'infection à l'admission : oui ou non
    - Infection bactérienne ou fongique
    - Date de diagnostic

    - Localisation et pathogène
- Concernant les IPP :
    - Posologie journalière : permettant le calcul de la posologie en mg/kg/jour
    - Voie d'administration
    - Date de début et de fin permettant de calculer la durée de traitement
    - Présence d'une prescription à la sortie de l'unité
    - Présence d'une prescription à la sortie de l'hôpital
    - Indication de la prescription de l'IPP (prophylaxie de l'ulcère de stress, RGO, atrésie œsophagienne congénitale, hernie diaphragmatique congénitale, hémorragie intestinale ou digestive, éradication *d'Helicobacter pylori,* œsophagite confirmée par endoscopie, prescription par un spécialiste, mucoviscidose, douleur épigastrique, ou autre)
- Présence de la prescription d'un autre antiacide
- Présence d'un médicament pouvant interagir avec les IPP
- Présence de facteurs de risque de développement d'un ulcère de stress
    - Ventilation invasive
    - Coagulopathie (INR > 1.5, fibrinogène < 4.4 µmol/L (=1.5g/L), ou plaquettes < 100.000/mm3)
    - Score de PRISM supérieur à 10.
- Hyponatrémie (Au minimum 48 heures après la prescription de l'IPP et avant la fin de la prescription, < 135 mmol/L)
    - Date de l'hyponatrémie, permettant de calculer le délai d'apparition
    - Quel soluté était perfusé à ce moment
    - Débit du soluté
    - Poids du patient avant l'hyponatrémie
    - Poids du patient après l'hyponatrémie
    - Présence de médicaments pouvant provoquer une hyponatrémie

4. Méthode de relevé :

Le relevé a été effectué avec un formulaire de recueil (annexe 1) établi en amont de la collecte de données.

Le relevé a été effectué par deux internes en consultant :

- Le dossier papier du patient (observations, prescriptions, antécédents)
- Le dossier informatisé du patient (compte rendu d'hospitalisation)
- Le dossier du laboratoire du patient
- Ordonnance de sortie
- Prescriptions dans le service de sortie
- Prescriptions à la sortie de l'hôpital

5. Critères de jugement :

Le critère de jugement principal était la survenue d'infection nosocomiale.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La survenue d'une hyponatrémie, définie comme étant un taux de sodium plasmatique inférieur à 135 mmol/L
- La pertinence de prescription des IPP :
    - Les indications étaient considérées comme pertinentes si elles étaient conformes aux indications émises par l'AFSSAPS de 2008 ci-dessous (*NB* : *Ce document n'est plus disponible en ligne. Il était disponible sur le site de l'omédit Haute Normandie. Sachant que les omédit de la Basse et Haute Normandie ont fusionné, le document a été supprimé)* (Figure 2) :

Molécule	*Age AMM*	*Indication*	*Posologie*	*Durée du traitement*
Omeprazole	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
Esomeprazole	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	20 mg/j	4 semaines
		Traitement de l'oesophagite érosive par reflux	40 mg/j	4 à 8 semaines
		Traitement d'entretien et prévention des récidives après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien	20 mg/j	Traitement au longs cours
Pantoprazole	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 récidives après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien	20 mg/j voire 40 mg/j en cas de récidive	Traitement au long cours

Figure 2 : Indication des IPP en pédiatrie selon l'AFSSAPS, 2008. NB : n'est plus disponible à ce jour sur internet

- D'autres indications ont aussi été retenues comme :
  - La mucoviscidose : instauration pour augmenter l'efficacité des enzymes pancréatiques impliquées dans l'absorption des graisses, malgré une posologie élevée d'extraits pancréatiques, avec une stéatorrhée persistante
  - Les hémorragies digestives
  - Les œsophagites à éosinophiles (34)
  - Les œsophagites caustiques (35)
  - L'atrésie de l'œsophage (36)
  - La hernie congénitale diaphragmatique (37)

Selon ce même document, n'étaient pas indiqués en pédiatrie :

- Le reflux gastro-œsophagien simple
- Les coliques ou pleurs isolés du nourrisson
- La dyspepsie du grand enfant
- Les malaises du nourrisson
- La prise d'AINS
- Les hémorragies de faible abondance, induites par des vomissements itératifs, sauf en cas de prise d'AINS concomitante
- Les varices œsophagiennes

Concernant la pertinence de prescription des IPP dans l'indication de la prophylaxie de l'ulcère de stress, nous nous sommes basés sur l'étude de *Chaïbou et al.* principalement, et de la littérature décrite dans l'introduction pour définir les critères cliniques nécessaires pour introduire une prophylaxie de l'ulcère de stress (9), soit au moins 2 critères présents parmi les suivants :

- Ventilation mécanique
- Coagulopathie (INR > 1.5, fibrinogène < 4.4 µmol/L (=1.5g/L), ou plaquettes < 100.000/mm3)
- Score de PRISM supérieur à 10.

6. Méthodes Statistiques :

Les statistiques descriptives ont été effectuées grâce à R version 3.5.2.

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'infections nosocomiales de l'ordre de 20% (23.6% en Europe (38), 14-26,3% en France (39), 19,5% au Pérou (40)). 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 avions 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'infections nosocomiales dans le groupe IPP sur les données de la littérature adulte (41). Avec une puissance à 80% et un risque alpha à 0,05, 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.

Les facteurs de risque d'infection nosocomiale et d'hyponatrémie ont été analysés en univarié. 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) et/ou le fait d'avoir été opéré.

Concernant le propensity score matching analysis qui a été effectué, nous avons choisi d'appareiller un patient traité par IPP avec un patient du groupe non traité par IPP.

Nous avons appareillé, avec une différence moyenne standardisée comprise entre -0,1 et 0,1, nos patients sur les critères suivants : âge, sexe, prématurité, score de PRISM à l'admission, motif d'admission chirurgical, immunodépression, présence d'une voie veineuse centrale, d'une nutrition parentérale, d'une ventilation mécanique, d'une sonde urinaire et de l'occurrence d'une chirurgie pendant l'hospitalisation.

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

IV. Résultats :

1. Caractéristiques de la population :

Nous avons inclus 754 patients pour 876 hospitalisations du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2018.

Les principaux motifs de non-inclusion de patients étaient les hospitalisations programmées par un réanimateur pour une évaluation de suivi notamment dans le cadre de programmation de ventilation non invasive (n = 83) et l'âge ; 11 patients étaient âgés de plus de 18 ans.

Le principal motif d'exclusion était la durée de séjour de moins de 24 heures (n=28) : 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 intraveineuses par manque de place en onco-immunologie pédiatrique, 18 pour surveillance brève post-opératoire et 1 pour surveillance post-réalisation IRM. Il restait donc 754 séjours analysables, représentés dans le diagramme de flux ci-après. (Figure 3)

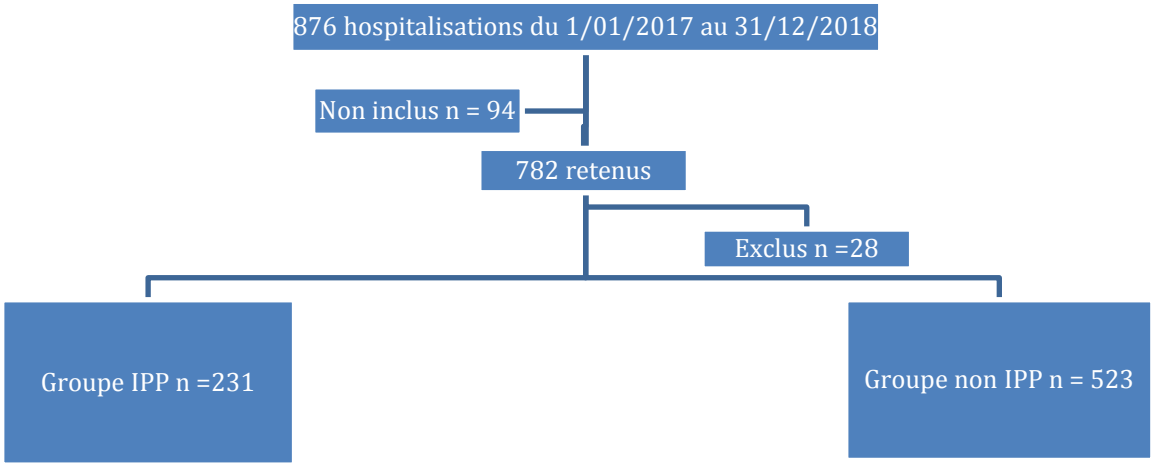


Figure 3 : Diagramme de Flux

Les caractéristiques de la population étudiée sont décrites dans le tableau n°1 exposé ci-dessous.

Caractéristiques de la population		Groupes				p-value
		IPP (n=231)		Non IPP (n=523)		
Age	med [IQR]	10	1-15	2	0-11	**<.0001**
Age < 2 ans	n(%)	65	28,1	252	48,1	**<.0001**
Sexe féminin	n(%)	100	43,3	206	39,4	0,3145
Poids (kg)	med [IQR]	31	10-48	12	6-32	**<.0001**
Prématurité	n(%)	42	18,2	98	18,7	0,8563
PRISM à l'admission	med [IQR]	2	0-7	1	0-6	0,3256
Immunodépression	n(%)	81	35,1	270	51,6	**<.0001**
Motif d'hospitalisation	n(%)					**<.0001**
Chirurgie programmée		87	37,7	89	17,2	
Chirurgie urgente		19	8,2	31	5,9	
Médecine		94	40,7	328	62,7	
Traumatologie		31	13,4	75	13,3	
Motif chirurgical	n(%)	137	59,3	195	37,3	**<.0001**
Dispositifs invasifs						
Voie veineuse centrale	n(%)	46	19,9	15	2,9	**<.0001**
Nutrition parentérale	n(%)	20	8,7	3	0,6	**<.0001**
Ventilation mécanique	n(%)	107	46,3	202	38,6	**0,0476**
Sonde urinaire	n(%)	80	34,6	54	10,3	**<.0001**
Au moins un dispositif implantable	n(%)	159	68,3	239	45,7	**<.0001**
Chirurgie	n(%)	122	52,8	124	23,7	**<.0001**
Durée de séjour en réanimation	med (IQR)	6	4-11	4	2-6	**<.0001**
Durée de pose de dispositif implantable (dans la population complète)						
Voie veineuse centrale	med [IQR]	0	0-0	0	0-0	**<.0001**
Ventilation mécanique	med [IQR]	0	0-3	0	0-2	**0,0482**
Sonde urinaire	med [IQR]	0	0-4	0	0-0	**<.0001**
Nutrition parentérale	med [IQR]	0	0-0	0	0-0	**<.0001**
Durée de pose de dispositif implantable (dans la population avec un dispositif implantable)						
Voie veineuse centrale (n=61)	med [IQR]	8	4-13	4	3-9	**0,0363**
Ventilation mécanique (n=309)	med [IQR]	4	2-8	3	2-6	**0,5812**
Sonde urinaire (n=134)	med [IQR]	5	4-8	3	2-5	**<.0001**
Nutrition parentérale	med [IQR]	10	7-20	5	2-9	**0,0906**

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée (avec med : médiane et IQR : écart interquartile)

Dans le tableau de caractéristiques de la population, on observe tout d'abord que les populations du groupe IPP et du groupe non IPP ne sont pas comparables. En effet,

le groupe IPP est significativement plus âgé, plus lourd, contient plus de patients de sexe féminin et est moins immunodéprimé. Concernant le motif d'admission, il n'est pas équivalent dans les deux groupes, le groupe IPP contient plus de patients ayant un motif d'admission chirurgical (qu'il soit urgent ou programmé) ou de traumatologie.

Les patients du groupe IPP ont plus de dispositifs médicaux invasifs que ce soit la mise en place d'une ventilation mécanique, d'une voie veineuse centrale, d'une nutrition parentérale ou d'une sonde urinaire. Leur séjour en réanimation est aussi plus long.

2. Prescriptions et indication des IPP :

Dans le tableau présenté ci-dessous (tableau 2), les différents IPP prescrits ainsi que la voie d'administration, la posologie moyenne, la durée moyenne de traitement sont répertoriés :

IPP Prescrit	**Esomeprazole**	**Pantoprazole**	**Lansoprazole**	**Oméprazole**	**Total**
N (%)	221 (95,7)	7 (3)	2 (0,9)	1 (0,4)	231 (100)
Voie Intraveineuse (n (%))	122 (55,2)	6 (85,7)	0	1 (100)	129 (55,8)
Posologie (mg/kg/jour)	1,02	0,94	---	0,54	---
Durée moyenne (jours)	7,39	10,17	---	3	7,49
Voie Orale (n (%))	99 (44,8)	1 (14,3)	2 (100)	0	102 (47,8)
Posologie (mg/kg/jour)	0,95	0,68	0,29		---
Durée moyenne (jours)	10,04	8	7		9,96

Tableau 2 : Schéma de prescription des IPP

Dans ce tableau, on observe que l'IPP prescrit majoritairement est l'ésoméprazole avec 95,7% des prescriptions. La voie préférentielle d'administration est la voie intraveineuse. La durée moyenne de traitement est de 7,5 jours pour la voie intraveineuse et de 10 jours pour la voie orale. La posologie moyenne utilisée est de 1 mg/kg/j.

Concernant les indications, celles-ci sont répertoriées dans le tableau n°3 présenté ci-dessous :

Indication	N = 231 (%)
Prophylaxie de l'ulcère de stress	**177 (76,6%)**
Reflux gastro intestinal	20 (8,6%)
Mucoviscidose	5 (2,1%)
Stridor	5 (2,1%)
Atrésie œsophagienne	2 (0,9%)
Inconnue	17 (7,3%)
Saignement gastro intestinal	5 (2,1 %)

Tableau 3 : Indication des IPP

On peut observer que l'indication majoritaire est la prophylaxie de l'ulcère de stress avec 76,6% des prescriptions, suivie par le reflux gastro œsophagien avec 8,6% des prescriptions. L'indication était inconnue dans 7,3% des cas.

Concernant la pertinence de prescription dans l'indication de la prophylaxie de l'ulcère de stress, dans le groupe IPP, seulement 42 patients (23,7%) avaient une indication de prophylaxie de l'ulcère de stress. Dans le groupe n'ayant pas reçu d'IPP, 58 patients (11%) avaient une indication à la prescription d'une prophylaxie de l'ulcère de stress.

Deux interactions médicamenteuses ont été identifiées chez deux patients, dans le groupe IPP (0,9%). L'un a reçu de manière concomitante du voriconazole et de l'ésoméprazole par voie orale dans le cadre d'une prophylaxie de l'ulcère de stress. Les inhibiteurs de la pompe à protons, de par leur mécanisme d'action, augmentent le pH gastrique. Cette augmentation du pH diminue l'absorption du voriconazole, donc sa biodisponibilité et par conséquent, son efficacité.

L'autre patient a reçu du tacrolimus et de l'ésoméprazole dans le cadre d'une mucoviscidose.

Pour finir, deux patients ont reçu du Gaviscon en association à de l'ésoméprazole par voie intraveineuse.

161 patients (70%) ont vu leur traitement par IPP être renouvelé à la sortie de l'unité. Parmi ces 161 patients, 90 d'entre eux (38,9%) ont vu leur traitement être poursuivi à domicile.

3. Complications associées :

Dans le tableau n°4 ci-dessous sont présentées les différentes infections nosocomiales observées dans les groupes IPP et non IPP :

	Groupe IPP (n=231)	**Groupe non IPP (n=523)**	**P-value**
Infection nosocomiale (n (%))	**19 (8,2)**	**9 (1,7)**	**<.001**
Pneumopathie	10	4	---
Infection urinaire	4	2	---
Infection du site opératoire	3	2	---
Sepsis	2	1	---
Autres (une candidose et une colite)	2	0	---

Tableau 4 : Infections nosocomiales observées

Dans le groupe IPP, en analyse univariée, 21 patients, soit 9,1% de la population de ce groupe ont développé une infection nosocomiale durant leur séjour contre 9 soit 1,7% dans le groupe non IPP. Cette différence est statistiquement significative ($p<0.001$)

Dans notre cohorte, en analyse univariée, nous avons pu calculer les risques relatifs des autres facteurs de risque pouvant conduire à une infection nosocomiale. Les résultats sont présentés dans le tableau n°5 ci-dessous :

Facteur de risque d'infection nosocomiale	Risque relatif d'infection nosocomiale	Intervalle de confiance à 95%	p-value
Immunodépression acquise/innée	1,14	0,59 - 2,17	0,73
Voie veineuse centrale	**6,97**	3,68 – 12	**<0,05**
Nutrition parentérale	**6,15**	2,81 – 13,5	**<0,05**
Ventilation mécanique	**2,75**	1,39 – 5,45	**<0,05**
Cathéter central	**3,87**	2,04 – 7,34	**<0,05**
Chirurgie	**2,03**	1,03 – 4,01	**<0,05**
Sonde urinaire	**3,87**	2,04 – 7,33	**<0,05**
Dispositif Invasif + chirurgie	**5,4**	1,67-17,5	**<0,05**

Tableau 5 : Risque relatif d'infection nosocomiale

Dans le tableau ci-dessus, on peut voir que le fait d'avoir une voie veineuse centrale, une nutrition parentérale, une ventilation mécanique, d'avoir un cathéter central, une sonde urinaire, une chirurgie et la variable composite dispositif invasif et/ou chirurgie sont des facteurs de risque significatifs de développer une infection nosocomiale.

Le sexe, l'âge, le poids et le score de PRISM à l'admission ne sont pas des facteurs de risque de développer une infection nosocomiale.

Dans le tableau n°6 ci-dessous, voici les résultats de l'analyse multivariée :

Facteur de risque d'infection nosocomiale	ORa	Intervalle de confiance à 95%	p-value
IPP	**2,42**	1,17 – 5,14	**0,02**
Durée de séjour en réanimation pédiatrique	**1,03**	1,02 – 1,05	**<0,001**
Dispositif invasif ou chirurgie	**5,52**	2,07 - 19,33	**<0,02**

Tableau 6 : Analyse multivariée des facteurs de risque associés à la survenue d'infection nosocomiale et la prise d'IPP ; ORa : Odds Ratio ajusté

On peut voir dans ce tableau que la prise d'IPP a été associée, de façon indépendante et statistiquement significative, à la survenue d'infections nosocomiales pendant le séjour ; tout comme la durée de séjour en réanimation pédiatrique et la présence d'un dispositif invasif ou une chirurgie.

La prise d'IPP a aussi été associée avec la survenue d'une hyponatrémie en analyse univariée, avec un risque relatif de 5,18 et un intervalle de confiance à 95% de [2,16 – 12,43].

4. Propensity score matching analysis :

Nous avons aussi fait une analyse grâce à la méthode du « Propensity score matching analysis ».

Dans la figure n°4 ci-dessous est présentée la pseudo-randomisation de la cohorte :

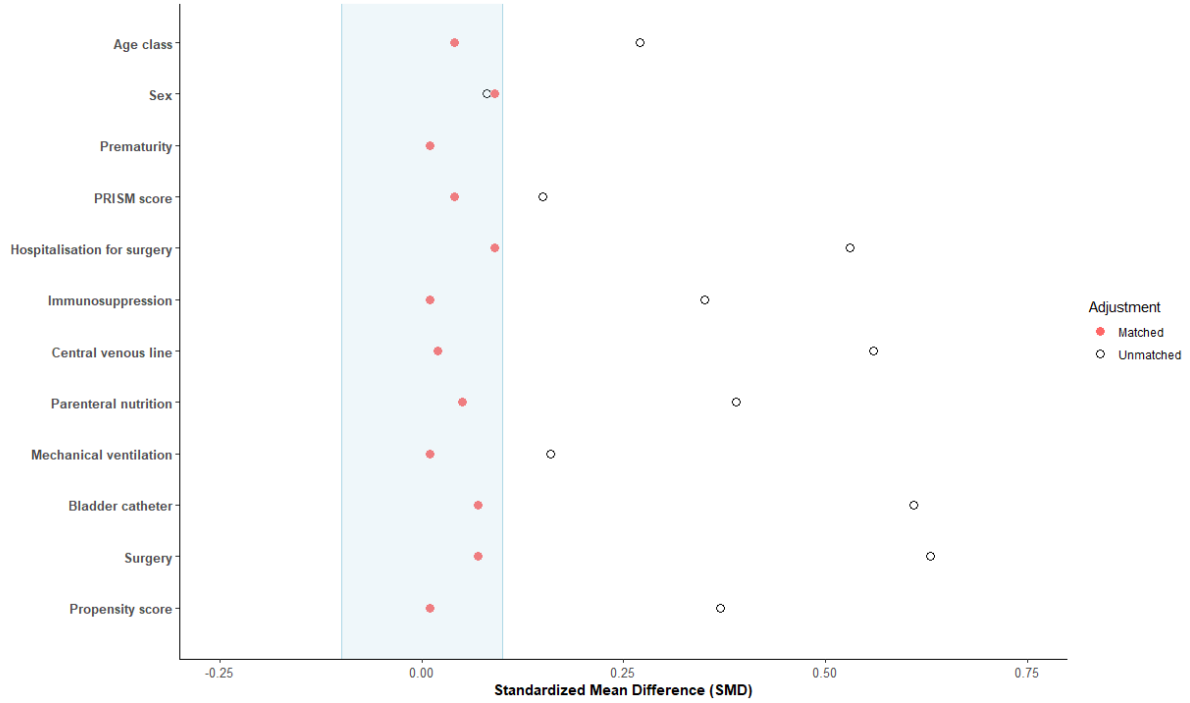


Figure 4 : Résultats du "matching" de la cohorte

183 patients ont pu être « matchés » sur l'âge, le sexe, la prématurité, le score de PRISM à l'admission, le motif d'admission chirurgical, l'immunodépression, la voie veineuse centrale, la nutrition parentérale, la ventilation mécanique, le fait d'avoir une sonde urinaire et une chirurgie pendant l'hospitalisation.

Voici le tableau n°7 ci-dessous, présentant les caractéristiques de la population « matchée » :

Caractéristiques de la population		Groupes				SMD
		IPP (n=183)		No IPP (n=183)		
Age	med [IQR]	8,5	0,8 – 14,9	3,7	0,8 – 12,2	0,28
Age < 2 ans	n(%)	59	32	62	34	**0,04**
Sexe Masculin	n(%)	105	57	113	62	**0,09**
Poids (kg)	med [IQR]	29	8,6 - 46	16	8,2 – 35	**0,26**
Prématurité	n(%)	35	19	34	19	**0,01**
PRISM à l'admission	med [IQR]	2	0 - 5	0	0 – 5	**0,04**
Immunodépression	n(%)	70	38	71	39	**0,01**
Motif d'hospitalisation	n(%)					
Chirurgie programmée		67	37	61	33	**0,09**
Chirurgie urgente		15	8	17	9	
Médecine		82	45	82	45	
Traumatologie		19	10	23	13	
Dispositifs invasifs						
Voie veineuse centrale	n(%)	16	9	15	8	**0,02**
Nutrition parentérale	n(%)	2	1	3	2	**0,05**
Ventilation mécanique	n(%)	81	44	82	45	**0,01**
Sonde urinaire	n(%)	44	24	39	21	**0,07**
Chirurgie	n(%)	87	48	93	51	**0,07**
Propensity score	med [IQR]	0,36	(0,2 – 0,49)	0,36	(0,2 – 0,48)	**0,01**

Tableau 7 : caractéristiques de la population après « matching ». SMD : Différence moyenne standardisée

Nous observons dans ce tableau que les populations dans le groupe IPP et non IPP sont comparables, après « matching » sur les critères suivants : âge inférieur à deux ans, sexe, poids, antécédent de prématurité, score de PRISM à l'admission, immunodépression, motif d'hospitalisation pour chirurgie programmée, dispositifs invasifs (voie veineuse centrale, nutrition parentérale, ventilation mécanique, sonde urinaire) et le fait d'avoir une chirurgie pendant l'hospitalisation.

Dans le tableau n°8 ci-dessous, sont présentés les résultats d'association entre IPP et infection nosocomiale après matching :

	IPP (n=183)	Non IPP (n = 183)	P value
Infection nosocomiale (n (%))	12 (7)	3 (2)	**0,031**
Durée d'hospitalisation en jours, médiane, [IQR]	11 (6 – 20)	7 (4 – 11)	**< 0,001**

Tableau 8 : Association entre IPP et infection nosocomiale / Durée médiane de séjour

On peut voir dans ce tableau, qu'après pseudo-randomisation et « matching » de la cohorte pour les facteurs confondants, la prise d'IPP est significativement associée avec la survenue d'infection nosocomiale.

V. Discussion :

Dans cette revue rétrospective des prescriptions d'IPP en réanimation pédiatrique, presque un tiers (30,5%) de nos patients (231/754) ont été exposés à un IPP, 23,5% dans l'indication de la prophylaxie de l'ulcère de stress (177/754). Ce résultat contraste avec ceux présents dans la littérature. Dans une étude de *Costarino et al.* concernant la prophylaxie de l'ulcère de stress en réanimation pédiatrique, effectuée sur une cohorte de 336.010 patients issus de la base de données publique des patients américains (42), 60% (n=201.532) ont été exposés à un H2RA (70.4% de ces 201.532 patients) ou à un IPP (17.8%) dans cette indication. 11.8% des patients ont été exposés aux deux agents. Nous avons donc observé dans notre étude une exposition moindre aux antiacides en général, IPP et H2RA confondus.

De plus, une étude française de *Joret-Descout et al*. a observé que, sur une population de 77 patients admis en réanimation pédiatrique 51% (n=39) avaient reçu un IPP. L'indication principale de cette prescription était la prophylaxie de l'ulcère de stress (59%, n=23) (43). Dans notre étude, nous avons une exposition inférieure aux IPP mais 76,6% de nos patients ont reçu un IPP pour une prophylaxie de l'ulcère de stress.

La différence observée entre notre étude les études présentées ci-dessus peuvent s'expliquer par le fait que chaque clinicien et chaque pays a ses propres pratiques de prescription et qu'il n'y a pas de consensus à ce sujet.

Nous avons ensuite observé que l'IPP majoritairement prescrit était l'ésoméprazole, à 95,7% (221/231). La voie intraveineuse a été préférée à la voie orale (122 prescriptions contre 99) avec une posologie moyenne de 1,02 mg/kg/j contre 0,95 mg/kg/j. La durée moyenne de traitement était de 7,4 jours pour la voie IV contre 10 jours pour la voie orale. Dans l'étude de *Joret-Descout et al*. la posologie moyenne observée était de 1,5mg/kg/j. Dans l'étude de *Costarino et al*. la durée moyenne d'exposition à un IPP en réanimation pédiatrique était de 5,3 jours. En comparaison à ces deux études, nous avons une exposition similaire en termes de posologie et de durée de traitement.

A notre connaissance, il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'autre d'étude concernant l'utilisation des IPP dans la prophylaxie de l'ulcère de stress sur une population « générale » de réanimation pédiatrique. Que ce soit dans l'étude de Chaïbou et al. ou encore dans les méta-analyses de *Yao et al*. ou *Jensen et al*., les populations étudiées sont des populations sélectionnées sur des critères de gravité tels qu'une ventilation

mécanique de plus de 48 heures ou encore un état de choc. Nous ne pouvons donc pas nous référer à d'autres études que celles présentées ci-dessus.

Concernant la posologie à utiliser en réanimation pédiatrique, une étude de *Solana et al.* a comparé l'oméprazole avec deux posologies, 0.5 et 1 mg/kg/j en une prise dans la prophylaxie de l'ulcère de stress. (44) Leur principal objectif était de vérifier si le pH gastrique était supérieur à 4 (facteur protecteur de saignement gastro-intestinal) pendant 48 h après l'administration de la première dose d'IPP. Avec la dose de 1 mg/kg/j, le pH était supérieur à 4 pendant 84.5% du temps contre 65.5% du temps dans l'autre groupe. Ce qui est insuffisant pour prévenir l'apparition d'un ulcère de stress selon les auteurs.

Ces mêmes auteurs ont par la suite effectué une autre étude sur la pharmacocinétique de l'oméprazole chez les patients en réanimation pédiatrique. Ils suggèrent, afin d'avoir une efficacité optimale, une posologie de 1 mg/kg deux fois par jour. (45)

Une étude de pharmacocinétique chez les patients en réanimation pédiatrique a montré qu'une posologie de 1mg/kg d'oméprazole était équivalente à une dose de 20mg chez l'adulte en termes d'aire sous la courbe (46).

Devant le manque d'études sur le sujet et le fait que la population en réanimation pédiatrique soit différente d'un point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique par rapport à la population pédiatrique générale, à cause d'une inflammation systémique, on peut donc se poser la question de savoir quelle est réellement la posologie efficace en réanimation pédiatrique.

En pratique, à l'heure actuelle, la posologie à utiliser est donc laissée à l'appréciation du clinicien.

Nous avons relevé que l'ésoméprazole était la molécule la plus prescrite et administrée dans notre cohorte. Or, entre début 2017 et fin 2018, l'ésoméprazole injectable n'était pas référencé au CHU de Caen. Aucune dispensation d'ésoméprazole n'a été effectuée en réanimation pédiatrique sur cette période. L'IPP injectable référencé et délivré dans les services sur cette période était le pantoprazole. Il existe donc une discordance entre le médicament prescrit et le médicament administré pour 100% des prescriptions d'ésoméprazole injectable sur cette période. Ceci peut être considéré comme une erreur médicamenteuse. La communication entre les services de soins et le pharmacien référent du service est donc essentielle. Une meilleure coordination

entre nos deux services, et plus particulièrement concernant les changements de marché dans ce cas précis, aurait pu permettre d'éviter ces erreurs d'administration.

Concernant les indications des prescriptions, seulement 42 patients (23,7%) ayant reçu des IPP dans une indication de prévention d'ulcère de stress, auraient dû en recevoir, selon nos critères basés sur la littérature. Dans le groupe non IPP, 58 patients (11%) avaient les critères pour démarrer une prophylaxie de l'ulcère de stress. Nous observons donc un mésusage des IPP en réanimation pédiatrique dans notre population. Sachant que l'incidence des saignements gastro-intestinaux hauts est faible dans la population pédiatrique comme expliqué dans l'introduction, que l'efficacité de la prophylaxie de l'ulcère de stress pour prévenir cette complication n'est pas démontrée (17-18) et que les IPP sont un facteur de risque pour les patients concernant la survenue de pneumopathies nosocomiales (17) ou communautaires (31), on peut remettre en cause la place des IPP dans l'arsenal thérapeutique de réanimation.

Notre étude va dans ce sens. Nous avons montré que les IPP augmentaient potentiellement le risque d'infection nosocomiale en général, pas uniquement de pneumopathie, que ce soit en analyse univariée ($p<0,001$), multivariée ($p = 0,02$) ou grâce au « propensity score matching analysis » ($p=0,031$). Sous IPP, 10 enfants (4,3%) ont développé une pneumopathie nosocomiale, 4 (1,7%) une infection urinaire, 3 (1,3%) une infection du site opératoire, 2 (0,86%) un sepsis et nous avons aussi observé une candidose (0,43%) ainsi qu'une colite (0,43%) contre 4 pneumopathies (0,76%), 2 infections urinaires (0,4%), 2 infections du site opératoire (0,4%) et un sepsis (0,2%) dans le groupe non exposé.

Conformément au RCP, la prise d'IPP est potentiellement associée à la survenue d'hyponatrémie ($p=0,05$).

Mais les risques à court terme ne sont pas les seuls. A long terme, on retrouve de multiples complications à l'utilisation des IPP en pédiatrie : fractures, modifications du microbiote intestinal, infections, ostéoporose, réactions d'hypersensibilité ou encore augmentation du risque d'allergies (47-48). On peut donc s'interroger sur les conséquences du maintien du traitement par IPP chez ces 90 patients (38,9%) à domicile. Ce résultat est à nuancer car nous n'avons pas relevé les patients qui avaient un traitement par IPP à leur entrée. Néanmoins, avec les indications relevées on peut estimer le nombre d'instaurations effectuées pendant leur séjour. Pour 35 d'entre eux, l'indication était soit la mucoviscidose (n=3), un reflux gastro-œsophagien (n=19), une

douleur épigastrique (n=2), une atrésie œsophagienne congénitale (n=1), un traitement concomitant à une corticothérapie (n=1) ou encore une prescription d'un spécialiste pour une indication non relevée (n=5). Le reste des patients (n=55, 23,8%) a donc peut-être eu une prophylaxie de l'ulcère de stress dans le service de réanimation, qui a été renouvelée à domicile.

Il y a néanmoins de multiples biais à notre étude. Le fait que celle-ci soit rétrospective implique un biais de confusion, d'information et d'indication. Concernant le biais de confusion, sachant que nous voulions observer l'association entre IPP et infections nosocomiales, nous avons relevé les facteurs de risques d'infections nosocomiales connus tels que la chirurgie ou la présence d'un dispositif invasif. Il n'est pas exclu qu'un évènement non relevé interfère entre la prise d'IPP et la survenue d'une infection nosocomiale. Concernant le biais d'information, le relevé des données a été fait grâce au dossier patient. Malgré le fait que celui-ci ait été simplifié au maximum, il y a toujours place à l'interprétation dans le relevé des données. Concernant le biais d'indication, le fait de prescrire un IPP était laissé à l'appréciation du clinicien. Nous avons mis en évidence que ceux-ci prescrivaient les IPP aux patients les plus critiques. Nous ne pouvions donc pas réellement comparer nos deux groupes. C'est pour cela que la pseudo-randomisation, grâce au « propensity score matching analysis », a été effectuée, pour limiter l'influence de ce biais.

De plus, notre étude est monocentrique et reflète, logiquement, des pratiques locales de prescription et un taux d'infection nosocomiale local qui est peut-être sous-estimé car le service de réanimation contient un service de surveillance continue, avec un taux d'infections nosocomiales plus faible.

La réalisation d'une étude observationnelle en réanimation pédiatrique pour déterminer le risque hémorragique dans cette catégorie de patients pourrait être intéressante. Cela pourrait aboutir à une stratification du risque et permettre des recommandations en conséquence. De telles études existent dans la population adulte. Une méta analyse a été effectuée par *Ye et al.* (49) en 2020. Ils ont, dans un premier temps, stratifié le risque de saignement gastro-intestinal en fonction des facteurs de risque que présentait le patient (figure 5), puis émis des recommandations concernant les différentes thérapeutiques étudiées et leur risque potentiel.

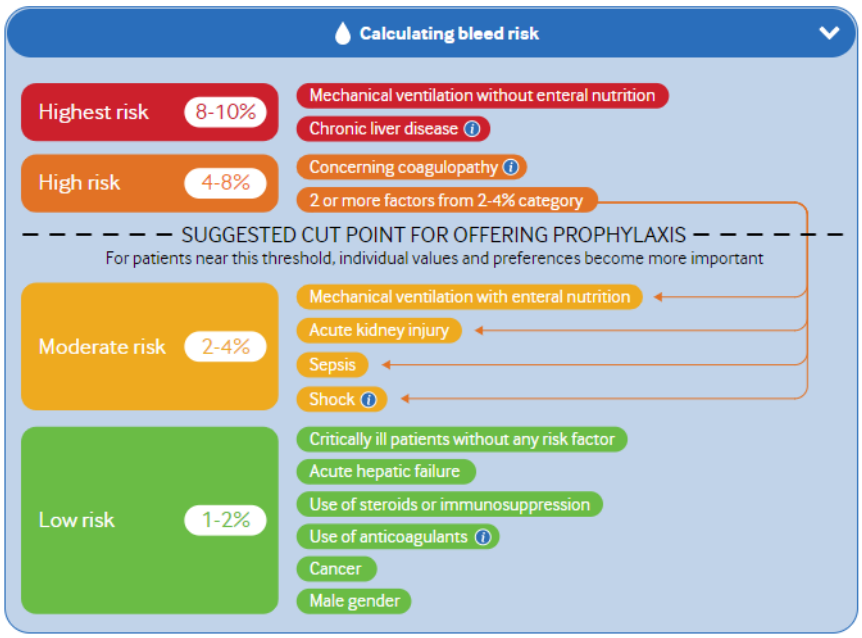


Figure 5 : Classement des patients selon le risque de saignement de l'ulcère de stress, selon Ye et al.

En résumé, selon cette méta-analyse, le profil d'efficacité du sucralfate n'est pas établi, mais il semble inférieur aux IPP et aux H2RA. Les auteurs ont émis une recommandation d'utilisation des IPP et des H2RA « forte » (consensus des experts) comparé au sucralfate. Concernant les IPP et les H2RA, les auteurs ont émis une recommandation « faible » en faveur des IPP. On observe que le risque de présenter une pneumopathie est plus élevé si on reçoit un IPP ou un H2RA mais que la durée d'hospitalisation n'est pas modifiée par l'administration de ce traitement. Les auteurs recommandent donc d'administrer une prophylaxie de l'ulcère de stress par IPP ou H2RA chez les patients ayant un risque hémorragique « très haut » ou « haut ». La balance risque-bénéfice chez l'adulte est donc maintenant établie et une recommandation guide les cliniciens réanimateurs dans leur pratique quotidienne. Ce type de recommandations est impossible à faire pour le moment en pédiatrie, considérant le manque de données.

Une étude prospective, auprès de la population pédiatrique à risque d'hémorragie gastrique cliniquement significative en réanimation permettrait d'évaluer l'efficacité réelle des IPP dans l'indication de la prophylaxie de l'ulcère de stress.

Toutefois, afin d'en établir le profil de sécurité, des études multicentriques sur de larges populations seraient nécessaires.

VI. Conclusion :

Les IPP sont donc à utiliser avec parcimonie en réanimation pédiatrique. Les recommandations officielles prônent l'utilisation des IPP uniquement chez les enfants avec des facteurs de risque d'hémorragie gastrique significative. Des méta-analyses récentes ont montré que les IPP n'avaient pas forcément leur place dans la stratégie thérapeutique de la prophylaxie de l'ulcère de stress, étant peu efficaces et pouvant potentiellement provoquer des pneumopathies nosocomiales, une augmentation de la durée de séjour et une augmentation de la mortalité en réanimation pédiatrique. Notre étude confirme, avec ses limites, le mésusage des IPP, que ce soit au niveau des indications ou de la posologie, et sa potentielle implication dans la survenue d'infections nosocomiales et d'hyponatrémies. On peut donc remettre en question la balance bénéfice risque des IPP dans cette indication.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2506-2516. doi: 10.1056/NEJMra1605507. PMID: 29949497.

2. Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. J Crit Care. 2005 Mar;20(1):35-45.

3. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med. 1994 Feb 10;330(6):377-81.

4. Deborah J Cook, Lauren E Griffith, Stephen D Walter, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care. 2001; 5(6): 368–375.

5. Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. Intensive Care Med 2015; 41:833–845.

6. Mahamadou Chaïbou, Marisa Tucci, Marc-André Dugas. Clinically Significant Upper Gastrointestinal Bleeding Acquired in a Pediatric Intensive Care Unit: A Prospective Study. PEDIATRICS Vol. 102 No. 4 October 1998

7. Lacroix J, Nadeau D, Laberge S, Gauthier M, Lapierre G, Farrell CA. Frequency of upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. Crit Care Med. 1992 Jan;20(1):35-42. doi: 10.1097/00003246-199201000-00013. PMID: 1729041.

8. Greenway T, Eysenbach L, Shabanova V, Faustino EVS. Bayesian analysis of the epidemiology of bleeding in critically ill children. J Crit Care. 2021 Jun;63:133-138.

9. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. Crit Care Med. 1988 Nov;16(11):1110-6.

10. Deerojanawong J, Peongsujarit D, Vivatvakin B, Prapphal N. Incidence and risk factors of upper gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated children. Pediatr Crit Care Med. 2009 Jan;10(1):91-5.

11. Nendaz, M., Pfaender, S., Perrier, A. . 'Prévention primaire de l'ulcère gastro-duodénal: quelles évidences?', Rev Med Suisse 2006; volume -8. no. 083, 2337 – 2343

12. AFSSAPS. 2007. Recommandations de bonne pratique : Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte [internet].Consulté le 02/06/2021. https://www.snfge.org/download/file/fid/341

13. Haute Autorité de Santé. 2009. Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte [internet]. Consulté le 02/06/2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf

14. Haute Autorité de Santé. 2020. Rapport de la commission de transparence de l'HAS sur les IPP [internet]. Consulté le 02/06/0201 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf

15. Osman, D., Djibré, M., Da Silva, D. et al. Prise en charge par le réanimateur des hémorragies digestives de l'adulte et de l'enfant. Réanimation 21, 477–492 (2012).

16. Duffett M, Chan A, Closs J, McGloin R, McKelvie G, Pong S, et al. Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Children: A Multicenter Observational Study. Pediatr Crit Care Med. 2020 Feb;21(2):e107-e113. doi: 10.1097/PCC.0000000000002202. PMID: 31821206.

17. Yao DWJ, Ong C, Eales NM, Sultana R, Wong JJ, Lee JH. Reassessing the Use of Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Antagonists in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pediatr. 2021 Jan;228:164-176.e7. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.011. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32916144.

18. Jensen MM, Marker S, Do HQ, Barbateskovic M, Perner A, Møller MH. Prophylactic acid suppressants in children in the intensive care unit: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Acta Anaesthesiol Scand. 2021 Mar;65(3):292-301. doi: 10.1111/aas.13731. Epub 2020 Nov 22. PMID: 33147375.

19. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101605.

20. 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 Dec;17(4):240-5. doi: 10.1053/jcrc.2002.36761. PMID: 12501151.

21. Sahin S, Ayar G, Yazici MU, Koksal T, Akman AO, Gunduz RC, et al. Stress induced gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit: which risk factors should

necessitate prophylaxis? Minerva Pediatr. 2016 Feb;68(1):19-26. Epub 2014 Sep 29. PMID: 25263241.

22. Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. BMJ. 2013;347:f5416. Published 2013 Sep 19.

23. 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 Nov;38(11):2222-8.

24. 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.

25. Luu R, DeWitt PE, Reiter PD, Dobyns 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.

26. Craven DE, Daschner FD. Nosocomial pneumonia in the intubated patient: role of gastric colonization. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989 Jan;8(1):40-50.

27. 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 Jul;52(7):613-622.

28. Agastya G, West BC, Callahan JM. Omeprazole inhibits phagocytosis and acidification of phagolysosomes of normal human neutrophils in vitro. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2000 May;22(2):357-72.

29. Capodicasa E, Cornacchione P, Natalini B, Bartoli A, Coaccioli S, Marconi P, et al. Omeprazole induces apoptosis in normal human polymorphonuclear leucocytes. Int J Immunopathol Pharmacol. 2008 Jan-Mar;21(1):73-85.

30. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork Let al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. Gut. 2016 May;65(5):740-8.

31. Van der Sande LJTM, Jöbsis Q, Bannier MAGE, van de Garde EMW, Coremans JJM, de Vries F,et al. The risk of community-acquired pneumonia in children using gastric acid suppressants. Eur Respir J. 2021 Mar 18:2003229.

32. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. Am J Gastroenterol. 2020 Oct;115(10):1707-1715.

33. Lee SW, Yang JM, Yoo IK, Moon SY, Ha EK, Yeniova AÖ, et al. Proton pump inhibitors and the risk of severe COVID-19: a post-hoc analysis from the Korean nationwide cohort. Gut. 2020 Dec 10:gutjnl-2020-323672.

34. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA.. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). Am J Gastroenterol. 2013 May;108(5):679-92; quiz 693.

35. Lachaux A, Mas E, Breton A. Consensus en endoscopie digestive : prise en charge des œsophagites caustiques. Acta Endoscopica;41:303–8.

36. 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 [internet]. Consulté le 07/05/2021. http://www.has-sante.fr.

37. Haute Autorité de santé. 2012. Hernie diaphragmatique congénitale. Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares [internet]. Consulté le 07/05/2021. http://www.has-sante.fr.

38. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000 Apr;21(4):260-3.

39. 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). Enquête de prévalence nationale 2001 des infections nosocomiales chez les nouveau-nés et des enfants et adolescents de moins de 18 ans [2001 national survey of nosocomial infection prevalence among newborns and under-eighteen children and adolescents in France]. Arch Pediatr. 2005 Jul;12(7):1085-93.

40. 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 Sep 10;10:66.

41. 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 Jun 4;10(6):e0128004.

42. 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 Sep;16(7):605-12.

43. Joret-Descout P, Dauger S, Bellaiche M, Bourdon O, Prot-Labarthe S. Guidelines for proton pump inhibitor prescriptions in paediatric intensive care unit. Int J Clin Pharm. 2017 Feb;39(1):181-186.

44. Solana MJ, López-Herce J, Sánchez A, Sánchez C, Urbano J, López D, et al. 0.5 mg/kg versus 1 mg/kg of intravenous omeprazole for the prophylaxis of gastrointestinal bleeding in critically ill children: a randomized study. J Pediatr. 2013 Apr;162(4):776-782.e1.

45. Solana MJ, López-Herce J. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in critically ill paediatric patients. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Apr;66(4):323-30.

46. Solana MJ, Colom H, López-Herce J, Urbano J, González R, López J, et al.Population pharmacokinetics of omeprazole in critically ill pediatric patients. Ther Drug Monit. 2014 Aug;36(4):519-27.

47. Pasman EA, Ong B, Witmer CP, Nylund CM. Proton Pump Inhibitors in Children: the Good, the Bad, and the Ugly. Curr Allergy Asthma Rep. 2020 Jun 10;20(8):39.

48. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H, Pasternak B. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Fracture in Children. JAMA Pediatr. 2020 Jun 1;174(6):543-551.

49. Ye Z, Reintam Blaser A, Lytvyn L, Wang Y, Guyatt GH, Mikita JS, et al. Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline. BMJ. 2020 Jan 6;368:l6722. doi: 10.1136/bmj.l6722. PMID: 31907223.

ANNEXES

Annexe 1: Case Report Form

Case Report Form – Etude RP-IPP:

Numéro de séjour : _____ Initiales : __/__

Caractéristiques du patient :

Date de naissance : ___/___/_____
Prématuré : Oui ☐ Non ☐
Poids à l'admission : _____
Sexe : M ☐ // F ☐
Décès Oui ☐ Non ☐
Date de décès : ___/___/_____

Admis sur la période du 01/01/2016 au 31/12/2018 : Oui ☐ Non ☐
Date d'admission à l'hôpital : ___/___/_____
Date d'admission en réanimation pédiatrique : ___/___/_____
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 :
  - <2 ans ☐
  - Déficit immunitaire héréditaire ☐
  - Déficit immunitaire acquis :

Pathologie tumorale ☐ Greffé ☐ Asplénie ☐ Maladies systémiques ☐ Corticothérapie ☐ Diabète ☐

Autre ☐ _____

- Voie veineuse centrale : Oui ☐ Non☐
  - Si oui :
    - Type de voie : Piccline ☐/Broviac ☐ / port-a-cath☐ / KTC☐
    - Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____
    - Type de voie : Piccline ☐/Broviac ☐ / port-a-cath☐ / KTC☐
    - Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____
    - Type de voie : Piccline ☐/Broviac ☐ / port-a-cath☐ / KTC☐
    - Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____
- Nutrition parentérale Oui ☐ Non☐
  - Si oui : Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____
  - Si oui : Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____
  - Si oui : Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____
- Ventilation mécanique :
  - Invasive Oui ☐ Non☐
    - Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____
    - Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____
    - Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____

- Non invasive Oui ☐ Non☐
  - Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____
  - Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____
  - Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____
- Sonde vésicale Oui ☐ Non☐
  - Si oui : Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____
  - Si oui : Date de début : ___/___/_____ // Date de fin : ___/___/_____
  - 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 + posologie en mg/j : _____ _____ _____)
- 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 ☐
- Douleur épigastrique ☐
- Autre ☐ _____

- Prescription d'un autre anti acide ou pansement gastrique :

Gaviscon ☐ / Cimetidine ☐ / Ranitidine ☐ / Pylera ☐ / Gelox ☐ / Dimeticone☐ / Sucralfate ☐ / Autre ☐ _____

- 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 ☐

- Coagulopathie : (1 seul critère) : Oui ☐ Non ☐
  - INR > 1.5 ☐
  - Fibrinogène < 4.4 µmol/L (1,5g/L) ☐
  - Plaquettes < 100000/mm3 ☐

Troubles hydroélectrolytiques :

- Au minimum 48 heures après la prescription de l'IPP et avant la fin de la prescription :
  - Natrémie minimale : _____ mmol/L (<135 mmol/L)
    - Date : ___/___/_____
    - Soluté perfusé : hypotonique☐ / isotonique ☐ (0.8%-0.9%)/ hypertonique☐
      - Débit : _____ (unité ?)
    - Poids du patient 48h péri anomalie (avant) : _____
    - Poids du patient 48h péri anomalie (après) : _____
  - Médicaments potentiellement hyponatrémiant : 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 ☐

Annexes :
PRISM : aide au calcul https://sfar.org/scores/prism.php

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE

DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Année de soutenance

2021

TITRE

REVUE DE L'UTILISATION DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS EN REANIMATION PEDIATRIQUE ET EXPLORATION DES COMPLICATIONS ASSOCIEES

Résumé

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (IPP) SONT UTILISES EN REANIMATION PEDIATRIQUE DANS LA PROPHYLAXIE DE L'ULCERE DE STRESS (SUP), POUR PREVENIR L'APPARITION DE SAIGNEMENTS GASTRO INTESTINAUX HAUTS (UGIB).

LA VENTILATION MECANIQUE, UN SCORE DE PRISM (PAEDIATRIC RISK OF MORTALITY) > 10, OU UNE COAGULOPATHIE SERAIT DES FACTEURS DE RISQUE (FDR) D'UGIB.

L'EFFICACITE DES IPP DANS LA SUP EST REMISE EN CAUSE ET SERAIT ASSOCIE A UNE AUGMENTATION DU RISQUE DE PNEUMOPATHIE NOSOCOMIALE.

NOTRE OBJECTIF PRINCIPAL EST D'ANALYSER LES PRESCRIPTIONS D'IPP ET DE RELEVER LES POTENTIELLES COMPLICATIONS.

NOUS AVONS REALISE UNE ETUDE MONOCENTRIQUE RETROSPECTIVE EN REANIMATION PEDIATRIQUE SUR UNE PERIODE DE DEUX ANS, DU 1ER JANVIER 2017 AU 31 DECEMBRE 2018.

754 PATIENTS ONT ETE INCLUS. 231 (30,6%) ONT RECU UN IPP. CES PATIENTS ETAIENT PLUS AGES, PLUS LOURDS, ONT EU PLUS DE CHIRURGIE, DE VOIE VEINEUSE CENTRALE, DE NUTRITION PARENTERALE, DE COAGULOPATHIE, DE VENTILATION MECHANIQUE ET SONT RESTES PLUS LONGTEMPS EN REANIMATION (P<0,05). L'INDICATION LA PLUS FREQUENTE EST LA SUP (N=177, 77%) MAIS SEULEMENT 12% (N=22) PRESENTAIENT LES CRITERES POUR RECEVOIR UN IPP. IL Y A EU 8,2% D'INFECTIONS NOSOCOMIALES (IN) DANS LE GROUPE IPP CONTRE 1,7% DANS L'AUTRE GROUPE. CETTE DIFFERENCE EST STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIVE EN ANALYSE UNIVARIEE (RR=3,40 [IC95% 1.76-6.57], p<0.05), MULTIVARIEE (ORa=2.42 [IC95% 1.17-5.14], p=0.02) ET GRACE AU PROPENSITY SCORE MATCHING ANALYSIS (P = 0,031). L'EXPOSITION AUX IPP EST AUSSI UN FDR DE DEVELOPPER UNE HYPONATREMIE (RR=5.18 [IC95% 2.16-12.43], p<0.05).

NOUS AVONS DONC OBSERVE UN MESUSAGE DES IPP EN REANIMATION PEDIATRIQUE, AVEC UN RISQUE ASSOCIE D'IN ET D'HYPONATREMIE

Nom et Prénom de l'auteur : Julien MONTREUIL

Année de soutenance

2021

TITLE

PROTON PUMP INHIBITORS PRESCRIPTION PATTERNS AND EXPLORATION OF ASSOCIATED COMPLICATIONS IN THE PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

Summary

PROTON PUMP INHIBITORS (PPI) ARE PRESCRIBED IN THE PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT (PICU) FOR STRESS ULCER PROPHYLAXIS (SUP) AND ASSOCIATED UPPER GASTRO-INTESTINAL BLEEDING (UGIB).

MECHANICAL VENTILATION, PRISM (PEDIATRIC RISK OF MORTALITY) SCORE > 10 OR COAGULOPATHY ARE ASSOCIATED WITH A HIGHER RISK OF UGIB.

PPI PRESCRIPTION FOR SUP IS BEING QUESTIONED BECAUSE OF THE LACK OF EVIDENCE REGARDING EFFICACY AND THE POTENTIAL EFFECT ON NOSOCOMIAL PNEUMONIAE.

WE REALISED A SINGLE CENTER RETROSPECTIVE STUDY IN THE PICU OVER A 2 YEARS PERIOD, FROM JANUARY 1ST 2017 TO DECEMBER 31ST 2018.

754 PATIENTS WERE INCLUDED. 231 (30.6%) RECEIVED A PPI. PATIENTS WHO RECEIVED PPI WERE OLDER, WEIGHTED MORE AND WERE MORE LIKELY TO HAVE HAD SURGERY, A CENTRAL VENOUS ACCESS, PARENTERAL NUTRITION, COAGULOPATHY, MECHANICAL VENTILATION AND HAD A LONGER PICU-STAY ($P<0.05$). THE MOST COMMON INDICATION FOR PPI PRESCRIPTION WAS SUP (N=177, 77%); BUT ONLY 12% (N=22) HAD UGIB RISK FACTORS. 8.2% OF THE PATIENTS EXPOSED TO PPI DEVELOPPED A NOSOCOMIAL INFECTION VS 1.7% IN THE NON EXPOSED GROUP. THIS DIFFERENCE WAS STATISTICLY SIGNIFICANT (RR=3.40 [IC95% 1.76-6.57], $p<0.05$) AND REMAINED SIGNIFICANT AFTER ADJUSTING FOR POTENTIAL CONFOUNDERS (ORa=2.42 [IC95% 1.17-5.14], p=0.02) AS WELL AS WITH PROPENSITY SCORE MATCHING ANALYSIS (P = 0.031). PPI EXPOSURE WAS ALSO ASSOCIATED WITH HYPONATREMIA (RR=5.18 [IC95% 2.16-12.43], $p<0.05$).

THIS STUDY SHOWED A MISUSE OF PPI IN THE PICU WITH AN ASSOCIATED RISK OF NOSOCOMIAL INFECTION AND HYPONATREMIA THIS STUDY SHOWED A MISUSE OF PPI IN THE PICU WITH AN ASSOCIATED RISK OF NOSOCOMIAL INFECTION AND HYPONATREMIA

Mots-clés

Inhibiteurs de la pompe à protons, infections nosocomiales, réanimation pédiatrique, prophylaxie de l'ulcère de stress, revue de prescription, IPP

Nom et Prénom de l'auteur : Julien MONTREUIL