

Pantoprazole pour les patients des soins intensifs exposés à un risque élevé de saignements gastro-intestinaux

Van Anh Sylvie Tran^{*1,2}, Pharm.D., Lindsay Hoffman^{*1,3}, B.Sc, Pharm.D., Yu Shan Zhang^{*1,4}, Pharm.D., Lydjie Tremblay^{5,6}, B.Pharm., M.Sc.

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

³Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

⁴Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁵Professeure agrégée de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Montréal (Québec) Canada

*Van Anh Sylvie Tran, Lindsay Hoffman et Yu Shan Zhang ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article.

Reçu le 13 mai 2019; Accepté après révision par les pairs le 20 septembre 2019

Titre : *Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU.* N Engl J Med 2018;379:2199-2081.

Auteurs : Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Schefold JC et coll.

Commanditaires : Cette étude a été financée par Innovation Fund Denmark, qui n'a participé ni au protocole de recherche, ni à l'analyse des résultats, ni à la conduite de l'étude. L'étude n'a pas reçu de soutien financier commercial.

Cadre de l'étude : L'ulcère de stress est une lésion gastrique pouvant se développer en contexte de stress physiologique chez les patients aux soins intensifs (SI)². En 2002, l'incidence de signes endoscopiques de dommages à la muqueuse est élevée chez ces patients (75 à 100 %), mais la prévalence de saignements gastro-intestinaux (GI) cliniquement significatifs associés à cette complication est beaucoup plus basse^{2,3}. Une étude d'envergure publiée par Cook et coll. en 1994 a montré une incidence de saignements GI cliniquement significatifs de 1,5 %⁴. Plus récemment, en 2015, Krag et coll. ont montré une prévalence de 2,6 % de saignements GI cliniquement significatifs dans une population de patients admis aux SI⁵.

Les patients des SI sont exposés à un risque de développer des saignements GI cliniquement significatifs secondaires à l'ulcère de stress. Ces saignements peuvent se produire à la suite d'une dysfonction des mécanismes de défense et d'une ischémie de la muqueuse gastrique secondaires à un stress physiologique³. Un saignement GI cliniquement significatif se décrit comme un saignement manifeste, compliqué par des changements hémodynamiques (hypotension, tachycardie ou chute de l'hémoglobine de plus de 20 g/L) ou par le besoin de transfusions^{4,6}. Ces complications pèsent lourdement sur la morbidité du patient. Une étude effectuée auprès de 1666 patients ventilés mécaniquement pendant au moins 48 heures a montré que la survenue d'un saignement GI cliniquement significatif prolongeait la durée de séjour aux SI de huit jours et augmentait le risque de mortalité de quatre fois par rapport aux patients n'ayant pas présenté de saignement⁷.

L'étude prospective multicentrique d'envergure de Cook et coll., effectuée en 1994, a déterminé deux facteurs de risque importants et indépendants : l'insuffisance respiratoire et la coagulopathie⁴. Parmi les patients ayant présenté un facteur de risque ou les deux, 3,7 % ont subi un saignement GI cliniquement significatif comparativement à 0,1 % parmi ceux n'ayant aucun de ces facteurs de risque⁴. Toutefois, il est à noter que dans l'étude de Cook et coll., l'usage d'une prophylaxie de l'ulcère de stress n'était recommandée que chez les patients ayant subi un trauma crânien, les grands brûlés et les transplantés. Depuis 1999, les lignes directrices de l'American Society of Hospital Pharmacists recommandent une prophylaxie de l'ulcère de stress pour les patients qui nécessitent une ventilation mécanique pendant plus de 48 heures et pour ceux ayant une coagulopathie⁸. De plus petites études ont déterminé d'autres facteurs de risque, tels que l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale, les traumas crâniens et multiples, les dommages à la moelle épinière et les brûlures sur plus de 35 % de la surface corporelle⁸.

Selon une méta-analyse de 2019, la prophylaxie de l'ulcère de stress diminue de 37 % les saignements cliniquement significatifs⁹. Cependant, l'avantage sur la mortalité n'a pas été prouvé, ce qui remet en question l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) utilisés habituellement pour les patients des SI⁹. La supériorité des IPP par rapport aux antagonistes des récepteurs H2 (anti-H2) ou par rapport au placebo n'a pas été démontrée⁹. Une étude prospective à répartition aléatoire effectuée en chassé-croisé en grappe, *Proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor blockers for ulcer prophylaxis*

Pour toute correspondance : Van Anh Sylvie Tran, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 1051, rue Sanguinet, Montréal (Québec) H2X 3E4, CANADA; Téléphone : 514 890-8000; Courriel : sylvie.tran.va@gmail.com

therapy in the intensive care unit (PEPTIC), est en cours et compare l'efficacité des IPP et des anti-H2 pour la prophylaxie de l'ulcère de stress. Elle aidera à déterminer la supériorité de l'un ou de l'autre de ces agents¹⁰.

La méta-analyse de Alhazzani et coll. publiée en 2018 a remis en question l'innocuité des IPP après avoir observé une augmentation possible du taux de pneumonies secondaires à la prophylaxie de l'ulcère de stress¹¹. Les liens indirects établis entre les études de cette méta-analyse en réseau ont mené à des conclusions basées sur des résultats de qualité modérée¹¹. Ensuite, en 2019, Reynolds et coll. ont publié une méta-analyse standard qui réévaluait la pertinence de la prophylaxie de l'ulcère de stress pour les patients des SI¹². L'analyse de 34 études à répartition aléatoire contrôlées a démontré une réduction significative de tous les types des saignements¹². Aucune réduction de la mortalité n'a pu être démontrée et, contrairement aux résultats d'Alhazzani et coll., il n'y avait pas d'augmentation d'événements infectieux¹². Notons que les différences de définition clinique de la pneumonie dans les études incluses dans ces deux méta-analyses a possiblement diminué la qualité des résultats présentés et leur signification clinique. Le manque d'études de bonne qualité méthodologique laisse planer un doute sur le risque d'iatrogénisme lié à la prophylaxie de l'ulcère de stress.

L'étude *Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU* (SUP-ICU) portait sur l'évaluation de la pertinence de la prophylaxie des saignements digestifs avec le pantoprazole par rapport à un placebo et l'impact des IPP sur la mortalité, un point déterminant pour la pratique.

Protocole de recherche : Il s'agit d'un essai clinique à répartition aléatoire contrôlé à double insu en groupes parallèles portant sur les patients admis aux SI et exposés à un risque élevé de saignements GI. Cette étude multicentrique a été menée au Danemark, en Finlande, aux Pays-Bas, en Norvège, en Suisse et au Royaume-Uni. Des analyses en intention de traiter (ITT) et *per protocole* ont été effectuées. Pour permettre à l'étude d'atteindre une puissance de 90 % avec une valeur alpha de 5 %, on a estimé que 3350 sujets étaient requis pour détecter une différence de 20 % du risque relatif de décès à 90 jours. Ceci correspond à une réduction de 5 % de la mortalité en différence absolue, fondée sur la supposition qu'elle serait de 25 % dans le groupe placebo.

Patients : Les critères d'inclusion pour effectuer la sélection des participants à l'étude étaient les suivants : âge d'au moins 18 ans, admission aux SI pour une condition aiguë et au moins un facteur de risque cliniquement significatif pour les saignements GI (choc, utilisation d'anticoagulants, thérapie de remplacement rénal, ventilation mécanique [durée prévue d'au moins 24 heures], antécédent de maladie hépatique et coagulopathie).

Les principaux critères d'exclusion étaient : une contre-indication aux IPP, un traitement quotidien avec un IPP ou un anti-H2, un saignement actif d'origine GI haute ou basse durant l'hospitalisation, un ulcère peptique confirmé par endoscopie ou par une autre méthode durant l'hospitalisation, une transplantation d'organe pendant l'hospitalisation, un arrêt des traitements actifs, une grossesse ou un consentement qui n'a pas été obtenu.

Interventions : Les sujets ont été répartis de façon aléatoire dans un ratio 1:1 avec des blocs permutés de tailles variables pour recevoir le pantoprazole ou le placebo. La répartition aléatoire a été stratifiée selon les sites et selon la présence de cancer hématologique actif. Les sujets ont reçu une dose intraveineuse de pantoprazole à 40 mg ou un placebo une fois par jour pendant l'hospitalisation jusqu'au départ des SI ou au décès.

Points évalués : L'objectif primaire de l'étude consistait à évaluer la mortalité à 90 jours après la répartition aléatoire. Pour ce faire, les investigateurs prenaient directement contact avec les sujets ou consultaient les registres régionaux ou nationaux. Les objectifs secondaires comprenaient un ensemble de variables composites d'événements cliniquement importants, définis par des saignements GI cliniquement significatifs, une nouvelle pneumonie, une infection à *Clostridium difficile* ou une ischémie cardiaque. Les pneumonies étaient définies par la présence d'infiltrat, de consolidation ou de cavitation décelée par deux radiographies thoraciques (ou une radiographie si le patient n'était pas atteint de maladie pulmonaire ou cardiaque) ainsi qu'à l'aide de l'un des signes suivants : fièvre sans autre cause possible ou une leucopénie ou leucocytose et au moins deux des signes ou symptômes suivants : augmentation des sécrétions respiratoires, apparition ou aggravation de la toux, dyspnée ou tachypnée, râles, bruits bronchiques ou détérioration des échanges gazeux. Les infections à *Clostridium difficile* étaient définies par la prise d'un antibiotique (vancomycine orale, métronidazole orale ou intraveineuse ou fidaxomicine orale) pour une suspicion de *Clostridium difficile* ou une infection prouvée à cette bactérie. Les autres objectifs secondaires impliquent chaque élément du composite considéré séparément. Les saignements GI cliniquement significatifs ont été définis par des saignements GI évidents accompagnés d'au moins une des caractéristiques suivantes survenues dans les 24 heures après le saignement sans preuve de l'existence d'une autre cause : une diminution spontanée de la pression artérielle (systolique, moyenne, ou diastolique) d'au moins 20 mmHg, le début d'un traitement avec un vasopresseur ou une augmentation d'au moins 20 % de la dose de vasopresseur, une diminution de l'hémoglobine d'au moins 20 g/L ou la transfusion de deux ou de plusieurs unités de globules rouges.

Résultats : Les caractéristiques des sujets à l'étude sont rapportées au tableau I. Une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes pour la prévalence des maladies pulmonaires chroniques et des coagulopathies qui étaient plus élevées dans le groupe pantoprazole et la prévalence de chirurgie d'urgence qui était plus élevée dans le groupe placebo. L'étude comprenait 3298 sujets, dont 1645 recevant le traitement de pantoprazole et 1653 le placebo. Lors du suivi à 90 jours, 99,5 % des participants faisaient encore partie de l'étude. La durée médiane du séjour aux SI était de six jours et les groupes ont reçu le traitement qui leur avait été prescrit pendant une durée médiane de quatre jours. La fréquence de la nutrition entérale rapportée au premier jour dans le groupe pantoprazole et celui du placebo était respectivement de 58,2 % et 56,4 %.

Tableau I. Caractéristiques de base des patients^a

Caractéristiques	Pantoprazole (n = 1644)	Placébo (n = 1647)
Âge médian (IIQ), année	67 (56-75)	67 (55-75)
Sexe (homme), n (%)	1039 (63)	1067 (65)
Comorbidités, n (%)		
Maladie pulmonaire chronique	351 (21)	306 (19)
Antécédent infarctus du myocarde	156 (9)	142 (9)
Insuffisance cardiaque chronique	100 (6)	99 (6)
Usage de glucocorticoïdes	35 (2)	27 (2)
Cancer hématologique	64 (4)	55 (3)
Cancer métastatique	56 (3)	55 (3)
Syndrome d'immunodéficience acquise	6 (<1)	1 (<1)
Coagulopathie	352 (21)	299 (18)
Admission dans un hôpital universitaire, n (%)	1183 (72)	1189 (72)
Durée médiane d'admission aux SI à la répartition aléatoire (IIQ), heures	15 (5-28)	14 (6-25)
Durée médiane d'admission dans un hôpital à la répartition aléatoire (IIQ), jours	1 (1-3)	1 (1-3)
Type d'admission aux SI, n (%)		
Médical	998 (61)	941 (57)
Chirurgie urgente	490 (30)	558 (34)
Chirurgie élective	156 (9)	148 (9)
Ventilation mécanique invasive, n (%)	1273 (77)	1316 (80)
Vasopresseurs ou inotropes n (%)	1103 (67)	1093 (66)
Thérapie de remplacement rénal, n (%)	123 (7)	99 (6)
SAPS II, médiane (IIQ)	49 (39-59)	48 (37-59)
Score SOFA, médiane (IIQ)	9 (7-11)	9 (7-11)

Abréviations : IIQ : intervalle interquartile; n : nombre; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score; SI: soins intensifs; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

^aAdaptation du tableau 1 de Krag et coll, permission obtenue du N Engl J Med⁸

Aucune différence statistiquement significative relative à la mortalité à 90 jours n'est apparue entre le groupe traitement (31,1 %) et le groupe placebo (30,4 %) (risque relatif [RR] :1,02; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,91-1,13, $p = 0,76$), comme le montre le tableau II. Dans les analyses de sous-groupe, aucune hétérogénéité n'a été décelée quant à l'effet sur la mortalité à 90 jours parmi les sujets avec ou sans pathologie hépatique, coagulopathie, choc, avec ventilation mécanique ou selon les raisons d'admission aux SI. Or un taux de mortalité plus important a été observé parmi les sujets du groupe pantoprazole ayant un *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) plus élevé (supérieur à 53) comparativement à ceux ayant un score faible (inférieur ou égal à 53) (RR : 1,13; IC 95 % : 0,99-1,30).

Concernant les objectifs secondaires, le nombre total d'événements cliniquement importants aux SI était de 360 sur 1644 (21,9 %) dans le groupe pantoprazole et de 372 sur 1647 (22,6 %) dans le groupe placebo (RR : 0,96; IC 95 % : 0,83-1,11), comme l'illustre le tableau II. L'incidence de saignements GI importants du groupe pantoprazole était significativement plus faible (2,5 %) que celle du groupe placebo (4,2 %) (RR : 0,58; IC 95 % : 0,40-0,86) avec un nombre nécessaire à traiter (NNT) de 59. Les autres objectifs secondaires ont démontré des résultats similaires entre les deux groupes. La survenue d'infections majeures, telles que les pneumonies et les infections à *Clostridium difficile*, n'était pas significativement plus élevée comparativement au groupe placebo (RR : 0,99; IC 95 % : 0,84-1,16). Il n'y avait pas de valeurs p calculées en absence d'ajustement de comparaisons multiples.

Tableau II. Mesure des résultats primaires et secondaires^a

Objectifs	Pantoprazole	Placébo	Risque relatif (IC 95 %)	p
Objectif primaire: mortalité à 90 jours, n/n total (%)	510/1642 (31,1)	499/1640 (30,4)	1,02 (0,91-1,13)	0,76
Objectifs secondaires				
Un ou plus d'un événement cliniquement important, n/n total (%)	360/1644 (21,9)	372/1647 (22,6)	0,96 (0,83-1,11)	
Un ou plus d'un épisode de saignements gastro-intestinaux cliniquement importants, n/n total (%)	41/1644 (2,5)	69/1647 (4,2)	0,58 (0,4-0,86)	
Un ou plus d'un événement infectieux, n/n total (%)	276/1644 (16,8)	279/1647 (16,9)	0,99 (0,84-1,16)	
Réaction indésirable sévère, n/n total (%)	0/1644 (0)	0/1647 (0)	NA	
Pourcentage de jours en vie sans soutien mécanique externe, médiane (IIQ)	92 (60-97)	92 (65-97)	NA	

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; IIQ : intervalle interquartile ; NA : non applicable ; n : nombre

^aAdaptation du tableau 2 de Krag et coll, permission obtenue du N Engl J Med⁴

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement ? OUI. Les patients ont été répartis de façon aléatoire aux groupes de traitement selon un ratio 1:1 avec des blocs permutés de taille variable.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? NON. Les conclusions des analyses primaires et secondaires ont été basées sur une analyse de type ITT modifiée, malgré la mention d'une analyse en ITT. L'objectif primaire a également été évalué à l'aide d'une analyse de sensibilité de type per protocole.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? OUI. Parmi les 1645 sujets, 1642 (99,8 %) du groupe pantoprazole et 1640 des 1653 patients (99,2 %) du groupe placébo ont été suivis pendant 90 jours.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? NON. L'article fait mention d'une analyse en ITT; cependant, il s'agit plutôt d'une analyse en ITT modifiée, puisque 59 sujets ont été exclus de l'analyse après la répartition aléatoire, dont sept qui n'avaient pas donné leur consentement et 52 qui n'avaient pas reçu le médicament après la répartition aléatoire, parce qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion ou présentaient un ou plusieurs critères d'exclusion. Les données de 3282/3291 (99,7 %) sujets étaient disponibles pour l'analyse primaire après la prise en compte des pertes au suivi.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? OUI. Les sujets, les investigateurs, le personnel soignant et les évaluateurs des résultats ne connaissaient pas les traitements. Les fioles de pantoprazole et de placébo ainsi que les diluants étaient identiques.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? NON. Le tableau I montre que, malgré la similarité des groupes, trois caractéristiques étaient différentes. Un plus grand nombre de sujets du groupe pantoprazole étaient atteints de maladies pulmonaires chroniques et de coagulopathies et un plus grand nombre de sujets du groupe placébo avaient subi des chirurgies d'urgence.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? Information inconnue. Les traitements et interventions à l'extérieur des médicaments à l'étude étaient laissés à la discrétion des médecins traitants. Aucun détail n'est disponible concernant les autres soins reçus.
QUELS SONT LES RÉSULTATS ?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? L'utilisation du pantoprazole pour les sujets admis aux SI n'a pas eu d'impact statistiquement significatif sur la mortalité à 90 jours. Cependant, on a observé une réduction statistiquement significative du nombre d'épisodes de saignements GI cliniquement significatifs dans le groupe traité sous IPP (NNT : 59). L'analyse de sous-groupe démontre un taux de mortalité supérieur dans le groupe pantoprazole avec un score SAPS II élevé.
Quelle est la précision de l'effet évalué ? L'IC 95 % de l'objectif primaire était de 0,91 à 1,13 pour les 3282 sujets. Cet IC 95 % est suffisamment étroit pour juger de la précision de l'effet, mais il inclut la valeur nulle et demeure donc statistiquement non significatif.
LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE ?
Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients ? OUI. La conclusion des auteurs est basée sur des résultats colligés à travers plusieurs pays européens et elle tient compte de la variabilité entre les pratiques, ce qui permet d'appliquer les résultats dans un contexte de plus grande envergure. Cependant, certaines informations manquent, telles que les comorbidités et les traitements concomitants, ce qui complexifie la comparaison entre la population à l'étude et nos patients.
Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération ? NON. La mortalité toutes causes confondues est discutable comme objectif primaire, car elle peut être secondaire à la décompensation des comorbidités secondaires au saignement digestif. De plus, le bref séjour aux SI, la courte exposition à l'intervention (quatre doses en moyenne) et la variabilité des raisons d'admission permettent difficilement d'extrapoler la cause des décès. Il aurait été judicieux d'évaluer les saignements GI cliniquement significatifs comme objectif primaire, puisqu'ils sont une mesure clinique de l'efficacité du traitement. Or ils sont mesurés dans l'ensemble des variables composites de l'objectif secondaire; l'effet clinique des IPP peut donc être dissimulé. De plus, les effets indésirables rapportés pendant l'étude auraient dû être évalués de manière plus rigoureuse et validés par un comité central.
Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs ? NON. Les conclusions de l'étude ne sont pas cliniquement significatives et ne devraient pas changer la pratique courante en raison du choix de l'objectif primaire inapproprié. Plusieurs facteurs qui n'ont pas été évalués dans cette étude pourraient néanmoins influencer la pratique courante au point de la modifier.

Discussion

L'étude SUP-ICU révèle que le pantoprazole n'a pas diminué la mortalité à 90 jours parmi les sujets adultes admis aux SI et exposés à un risque élevé de saignements GI cliniquement significatifs. L'objectif primaire évaluait la mortalité toutes causes confondues, ce qui n'est pas évident dans un contexte de SI, parce que les sujets peuvent décéder de multiples causes ou d'une décompensation de leurs comorbidités à la suite d'un saignement. Pour cette raison, il aurait été intéressant de décrire les causes de mortalité afin que les investigateurs puissent mieux interpréter l'effet du pantoprazole. De plus, des informations pertinentes influençant la mortalité, tels que les traitements concomitants (vasopresseurs et réplétion liquidienne) durant le séjour aux SI, auraient dû être colligées. L'absence de détection de la source des saignements par examen endoscopique est une autre limite. De surcroît, comme environ 57 % des sujets recevaient une nutrition entérale, une analyse de sous-groupe aurait pu être effectuée, compte tenu de l'incertitude de l'impact de cette forme d'alimentation sur la survenue des saignements GI chez ces sujets^{12,13}.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur le plan de l'objectif secondaire, qui comprenait des variables composites (saignements GI importants, pneumonie, infection à *Clostridium difficile* et ischémie myocardique). Cependant, le choix des variables composites de l'objectif secondaire est difficile à interpréter, car elles sont influencées différemment à la suite de l'exposition au pantoprazole et leur poids suit une gradation différente.

Étant donné la diminution des saignements GI cliniquement significatifs observée dans le groupe pantoprazole par rapport au groupe placebo (RR : 0,58; IC 95 % : 0,40-0,86), et l'absence de signes prouvant que les IPP causent davantage d'effets indésirables, la prophylaxie de l'ulcère de stress peut être envisagée malgré qu'aucun avantage n'ait été prouvé sur la mortalité. En effet, malgré un RR statistiquement significatif, cet avantage est peu persuasif, puisqu'il faut exposer 59 patients à une prophylaxie pour pouvoir prévenir un saignement cliniquement important. De surcroît, dans une analyse de sous-groupe *post-hoc* de SUP-ICU publiée par la suite, les auteurs ont observé un taux de mortalité à 90 jours plus élevé dans le groupe pantoprazole par rapport au groupe placebo parmi les sujets avec un score SAPS II supérieur à 53, malgré un intervalle de confiance frôlant la valeur nulle¹⁴. Il est à noter que les patients ayant un score SAPS II élevé avaient plus de comorbidités, ce qui pouvait influencer le risque de décès et induire un effet de causalité (mortalité-IPP) erroné. Les résultats de cette analyse soulèvent des questions et mériteraient d'être explorés davantage dans des études futures.

La méthodologie de SUP-ICU est rigoureuse, puisqu'il s'agit d'une étude à double insu comportant un faible risque de biais d'information et ayant un faible pourcentage de pertes au suivi. De plus, l'observance était très stricte, puisque que le traitement était administré par le personnel soignant. Malgré un risque plus faible de contamination entre les groupes grâce au modèle en parallèle de l'étude, 16 sujets du groupe placebo ont reçu un IPP et 16 sujets du groupe traitement ont reçu un

IPP ou un anti-H2 en plus du médicament à l'étude par erreur. Le choix du placebo comme groupe comparateur est approprié dans ce contexte pour évaluer la pertinence d'une prophylaxie.

Du fait que l'étude ait été réalisée dans un contexte multicentrique, la variabilité entre les lieux et l'exposition des sujets aux pratiques hétérogènes augmentent la puissance de l'effet. Cependant, les critères d'inclusion et d'exclusion ne sont peut-être pas être assez restrictifs, puisqu'une large étude prospective multicentrique a montré que seuls les patients ayant une ventilation mécanique et une coagulopathie sont exposés à un risque élevé de saignements, même si des données récentes affirment qu'une thérapie de remplacement rénal, parmi d'autres facteurs, est à prendre en considération⁴⁻⁷. L'étude canadienne en cours REVISE est un essai clinique de non-infériorité à répartition aléatoire évaluant l'efficacité du pantoprazole comparé au placebo pour les patients sous ventilation mécanique admis aux SI. En évaluant les saignements GI cliniquement significatifs comme objectif primaire, cette étude pourra aider davantage à évaluer les risques et les avantages d'une prophylaxie de l'ulcère de stress pour une population exposée à un risque élevé¹⁵. Finalement, puisque les auteurs de l'étude SUP-ICU ont exclu les usagers recevant un IPP lors de leur admission aux SI, l'impact de la prophylaxie sur la patientèle sous IPP oral pris quotidiennement à domicile reste à déterminer.

Conclusion

Les auteurs de l'étude SUP-ICU ont démontré que la prophylaxie de l'ulcère de stress avec le pantoprazole n'influence pas la mortalité et n'affecte pas significativement le taux de pneumonies et d'infections à *Clostridium difficile*. Il serait donc judicieux de limiter la prophylaxie aux patients exposés à un risque élevé. Toutefois, des données supplémentaires sont nécessaires pour définir la population cible qui en bénéficierait. De plus, il serait utile de comparer prospectivement dans une étude à répartition aléatoire l'efficacité des IPP à celle des anti-H2 par rapport à un groupe placebo.

Financement

Aucun financement en lien avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs remercient les responsables. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise M, Scheffold JC et coll. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 2018;379:2199-208.
2. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002;30(suppl. 6): S351-5.
3. Barletta JF, Bruno JJ, Buckley MS, Cook DJ. Stress ulcer prophylaxis. *Crit Care Med* 2016; 44:1395-405.
4. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R et coll. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;300:377-81.
5. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S et coll. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 2015; 41:833-45.
6. Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients. *N Engl J Med* 2018;378:2506-16.
7. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, Guyatt GH, Meade MO, Heyland DK et coll. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 2001;5:368-75.
8. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Therapeutic guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:347-79.
9. Barbateskovic M, Marker S, Granholm A, Anthon CT, Krag M, Kajobsen JC et coll. Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamine-2 receptor antagonists in adult intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2019;45:143-58.
10. Young PJ, Bagshaw SM, Forbes A, Nichol A, Wright SE, Bellomo R et coll. A cluster randomized, crossover, registry-embedded clinical trial of proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor blockers for ulcer prophylaxis therapy in the intensive care unit (PEPTIC study): study protocol. *Crit Care Resusc* 2018;20:182-9.
11. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, Heels-Ansdell D, Brignardello-Petersen R, Alguraini M et coll. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* 2018;44:1-11.
12. Reynolds PM, MacLaren R. Re-evaluating the utility of stress ulcer prophylaxis in the critically ill patient: a clinical scenario-based meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2019;39:408-20.
13. Huang H, Jiang W, Wang C, Qin H, Du B. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2018;22:20.
14. Marker S, Perner A, Wetterslev J, Krag M, Lange T, Wise MP et coll. Pantoprazole prophylaxis in ICU patients with high severity of disease: a post hoc analysis of the placebo-controlled SUP-ICU trial. *Intensive Care Med* 2019;45: 609-18.
15. U.S. National Library of Medicine. Re-evaluating the inhibition of stress erosions (REVISE) trial. [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03374800> (site visité le 16 septembre 2019).