

Traitement pharmacologique de l'hémorragie digestive haute non varicielle et présentation d'un algorithme de traitement

Lydjie Tremblay, Pierre Poitras

Remerciements :

Les auteurs désirent remercier Victor Plourde, M.D., Ph.D., gastroentérologue à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM et professeur agrégé de clinique, Université de Montréal, Julie Blouin, B.Pharm., et Pierre-Louis Désaulniers, B.Pharm., candidats à la maîtrise en pratique pharmaceutique, option établissement de santé au département de pharmacie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, ainsi que Sandra Chapados, B.Pharm., M.Sc., coordonnatrice à l'enseignement au département de pharmacie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Résumé

L'incidence des hémorragies digestives hautes, varicielles ou non varicielles, est d'environ 100 cas par 100 000 adultes. Malgré les nombreux progrès médicaux, le taux de mortalité est demeuré inchangé au cours des 30 dernières années. Les principaux facteurs de risque prédisposant à la maladie ulcéreuse et à l'hémorragie digestive non varicielle sont l'usage d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens et la présence d'*Helicobacter pylori*. Le traitement initial de l'hémorragie est l'évaluation de sa sévérité et une réanimation basée surtout sur la réplétion volémique doit être effectuée. La majorité des patients pourront bénéficier d'une endoscopie après le rétablissement de l'état hémodynamique. L'objectif majeur du traitement de l'hémorragie digestive ulcéreuse est d'arrêter le saignement et de prévenir la récurrence hémorragique. Parmi les traitements pharmacologiques, différentes options ont été proposées. Les auteurs présentent les différentes études cliniques évaluant l'efficacité des divers médicaments dans le traitement de l'ulcère hémorragique. À la lumière de cette revue, un algorithme de traitement de l'hémorragie digestive haute non varicielle est proposé.

Introduction

Environ 50 % des cas d'hémorragies digestives hautes (HDH) sont causés par un ulcère peptique, gastrique ou duodénal. Des données américaines de 1991 nous indiquent que l'incidence d'HDH, varicielles et non varicielles, est d'environ 100 cas par 100 000 adultes¹. L'hémorragie digestive ulcéreuse cesse spontanément dans environ 80 % des cas sans intervention et persiste ou récidive dans environ 20 % des cas. La majorité des épisodes de récurrence hémorragique surviennent dans les trois premiers jours suivant l'épisode initial².

En dépit des progrès réalisés dans le traitement médical de l'HDH, le taux de mortalité de 6 % à 7 % est demeuré inchangé au cours des 30 dernières années. Les hypothèses du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence de maladies concomitantes sont avancées pour expliquer la stagnation du taux de mortalité².

Après avoir lu le présent article, le pharmacien connaîtra les facteurs de risque cliniques et endoscopiques de l'HDH et son traitement médical et pharmacologique. Il sera également en mesure d'expliquer l'effet des antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 (anti-H₂) et des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sur le pH gastrique, ainsi que le fondement de leur utilisation dans le traitement de l'HDH. L'algorithme de traitement de l'HDH non varicielle diffusé et publicisé en décembre 2002 à l'Hôpital Saint-Luc et à l'Hôtel-Dieu du CHUM est présenté à la fin de l'article.

Méthodologie

Une recherche bibliographique informatisée a été effectuée dans la base de données Medline couvrant la période de 1985 à 2003 à l'aide des mots clés suivants : « peptic ulcer hemorrhage or bleeding », « gastrointestinal hemorrhage or bleeding », « proton-pump », « benzimidazoles », « omeprazole », « pantoprazole », « lansoprazole », « rabeprazole » et « histamine H₂ antagonists ». Des articles pertinents sur le diagnostic et le traitement de l'HDH ont été sélectionnés. Onze études cliniques prospectives,

Lydjie Tremblay, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne clinicienne à l'unité d'hépatologie au département de pharmacie de l'Hôpital Saint-Luc du CHUM.

Pierre Poitras, M.D., est gastroentérologue à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM et professeur titulaire de médecine à l'Université de Montréal.

randomisées, contrôlées, publiées en anglais, évaluant l'efficacité des inhibiteurs de la pompe à protons dans le traitement de l'HDH non varicielle ont été retenues. Les études cliniques publiées sous forme de résumés ont été exclues. La bibliographie de ces articles a été utilisée afin de compléter la documentation nécessaire à la rédaction du présent article.

Facteurs prédisposant à la maladie ulcéreuse et à l'HDH non varicielle

Plusieurs facteurs de risque prédisposant à la maladie ulcéreuse et à l'hémorragie digestive non varicielle sont connus. Les deux principaux sont l'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la présence d'*Helicobacter pylori*. D'autres facteurs aggraveraient le risque d'hémorragie digestive ulcéreuse, tels la présence de certaines pathologies (p. ex. maladie vasculaire cérébrale, maladie cardio-vasculaire), l'hospitalisation et l'usage d'anticoagulants³. Les corticostéroïdes, quant à eux, potentialiseraient le risque de complications gastro-intestinales sérieuses associées aux AINS².

Facteurs pronostiques cliniques et endoscopiques

Environ 80% des cas d'hémorragie digestive ulcéreuse vont cesser spontanément sans intervention spécifique. La persistance du saignement ou la survenue d'une récurrence hémorragique augmentent la mortalité². Parmi les facteurs pronostiques cliniques ayant une influence négative sur l'évolution du patient, on note un âge avancé, la présence de maladie(s) associée(s), la gravité de l'hémorragie initiale, la taille de l'ulcère (> 1 ou 2 cm) et la survenue de l'hémorragie pendant l'hospitalisation^{2,4}.

Les caractéristiques cliniques sont importantes pour prédire l'issue de l'hémorragie digestive ulcéreuse, mais la description endoscopique de la lésion ulcéreuse fournit l'information pronostique la plus utile. Cette description est effectuée à l'aide de la classification de Forrest. Cette classification décrit l'ulcère comme ayant un cratère à fond propre («clean base»), des taches pigmentées («pigmented spots»), un caillot adhérent («adherent clot»), un vaisseau visible non hémorragique («visible vessel») ou un saignement actif («active bleeding») ^{2,5,6}.

Les patients chez qui l'endoscopie révèle un ulcère avec signe de saignement actif ou la présence d'un vaisseau visible présentent le risque le plus élevé de récurrence hémorragique (55 % et 43 % respectivement), de recours à la chirurgie (35 % et 34 % respectivement) et de décès (11 % dans les deux cas). Ce risque décroît selon que l'on observe un ulcère avec caillot adhérent, des taches pigmentées ou un cratère à fond propre (récurrence hémorragique : 22 %, 10 % et 5 % respectivement; recours

à la chirurgie : 10 %, 6 % et 0,5 % respectivement; mortalité : 7 %, 3 % et 2 % respectivement)².

Traitement initial de l'hémorragie

La première étape du traitement du patient se présentant avec une HDH est l'évaluation de la sévérité de l'hémorragie en fonction des données cliniques et de laboratoire du patient. Une réanimation basée surtout sur la réplétion volémique (cristalloïdes avec ou sans produits sanguins) doit être effectuée³. La majorité des patients pourront bénéficier d'une endoscopie diagnostique après le rétablissement de l'état hémodynamique. L'endoscopie permet d'identifier la lésion ulcéreuse et ses caractéristiques selon la classification de Forrest décrite précédemment^{2,5}.

L'objectif principal du traitement de l'hémorragie digestive ulcéreuse est d'arrêter le saignement et de prévenir la récurrence hémorragique. Les options thérapeutiques comprennent les traitements endoscopiques, pharmacologiques, angiographiques ou la chirurgie, qui n'est pratiquée qu'en dernier recours².

Le traitement endoscopique hémostatique comprend différentes méthodes, soit thermiques (p. ex. laser, électrocoagulation, thermocoagulation), par injections (p. ex. épinéphrine, alcool, éthanolamine) ou mécaniques (p. ex. clips)³. Le traitement endoscopique hémostatique est pratiqué lorsqu'il y a présence à l'endoscopie de lésions ulcéreuses à risque élevé de récurrence hémorragique (vaisseau visible non hémorragique, saignement actif ou caillot adhérent)². Les thérapies endoscopiques hémostatiques diminuent le risque de récurrence hémorragique, le nombre de transfusions et le recours à la chirurgie, mais leur impact sur la mortalité semble marginal².

Traitement pharmacologique de l'HDH non varicielle

Plusieurs agents pharmacologiques ont été essayés pour le traitement de l'HDH non varicielle, soit la vasopressine, la somatostatine ou son analogue, l'octréotide, l'acide tranéxamique, les antagonistes des récepteurs à l'histamine ainsi que les inhibiteurs de la pompe à protons⁴. Le présent article insistera sur le rôle des IPP dans le traitement de l'hémorragie digestive ulcéreuse, les autres agents n'ayant démontré au mieux qu'une efficacité partielle.

Rôle de la suppression acide dans l'hémostase

Des données *in vitro* démontrent que l'acidité joue un rôle important dans l'hémostase d'une lésion hémorragique du tractus gastro-intestinal^{4,7}. La première défense d'importance, en présence d'une hémorragie non contrôlée suivant un trauma vasculaire, est la formation d'un clou plaquettaire («platelet plug») qui maintiendra

l'hémostase initialement⁴. Cependant, l'acidité gastrique inhibe la formation du caillot en réduisant l'agrégation plaquettaire, tout comme la pepsine activée en milieu acide accélère la lyse du caillot nouvellement formé⁷.

Ces données contribuent à justifier le maintien d'un pH élevé pendant le traitement d'une HDH. L'objectif visé est d'augmenter le pH gastrique au-dessus de 6,0 et de l'y maintenir pendant 72 heures pour stabiliser le caillot sanguin. Cela constitue la base théorique appuyant la neutralisation acide pour le contrôle de l'hémorragie digestive non varicielle.

Effet des anti-H₂ sur le pH gastrique

Un facteur limitant l'efficacité des anti-H₂ dans le traitement de l'HDH est le développement d'une tachyphylaxie. Ce phénomène apparaît rapidement et prend de l'importance dans la mesure où l'on désire maintenir un pH gastrique supérieur à 6 pendant la période où le risque de récurrence hémorragique est le plus élevé, c'est-à-dire pendant les 72 heures suivant l'HDH. Merki et collaborateurs ont démontré qu'une tolérance s'est développée en moins de 48 heures avec une perfusion continue de ranitidine et a progressé au jour 3 malgré une augmentation des doses de ranitidine. La tolérance est définie dans cette étude comme l'incapacité de maintenir un pH gastrique au-dessus de 4 pendant 72 heures¹¹.

Cependant, comme le démontre l'étude de Ballesteros et collaborateurs, il est possible d'obtenir avec un anti-H₂ une meilleure suppression acide avec une perfusion continue qu'avec des bolus. En effet, une perfusion continue de ranitidine (300 mg/24 h) a maintenu le pH gastrique ≥ 4 pendant 83 % \pm 6 % du temps et ≥ 7 pendant 62 % \pm 9 % du temps¹².

Effet des IPP intraveineux sur le pH gastrique

Brunner et collaborateurs ont comparé l'effet de différents régimes d'administration du pantoprazole iv sur le pH gastrique sur une période de 24 heures. Une dose de charge donnée sous forme d'un bolus de 80 mg suivie d'une perfusion continue à raison de 8 mg/hs s'est avérée la méthode la plus efficace. Les patients ayant reçu ce régime ont eu un pH gastrique $> 6,0$ pendant 84 % de la journée. Par contre, une perfusion de pantoprazole de 4 mg/h ou des bolus de 40 mg aux 8 heures se sont révélés beaucoup moins efficaces, dans le maintien d'un pH gastrique > 6 , qu'une perfusion continue de 8 mg/h précédée d'une dose de charge¹³.

Le bolus initial permet d'atteindre rapidement un pH $> 6,0$ et la perfusion, via l'inactivation des pompes sécrétantes, empêche l'activation de nouvelles pompes à protons, ce qui permet le maintien du pH gastrique $> 6,0$ pendant la plus grande partie de la journée. Les bolus intermittents de

pantoprazole ne permettent pas d'atteindre l'achlorydrie parce que la demi-vie des IPP est courte et que les pompes à protons sont continuellement régénérées entre les bolus¹³.

Efficacité clinique des anti-H₂ et des IPP dans le traitement de l'HDH non varicielle

Trois méta-analyses ayant évalué l'efficacité des anti-H₂ et des IPP dans le traitement de l'ulcère hémorragique seront présentées^{8,9,10}. Les paramètres cliniques évalués sont l'incidence de récurrence hémorragique, de chirurgie et de décès.

Selby et collaborateurs rapportent les résultats d'une méta-analyse effectuée en 2000. Cette dernière regroupe 21 essais randomisés contrôlés contre placebo et 3 566 patients. Dix-sept essais évaluaient l'efficacité des anti-H₂. Les anti-H₂ n'ont pas été associés à une diminution significative de la récurrence hémorragique mais à une diminution significative du recours à la chirurgie. Quant aux IPP, ils ont été associés à une diminution significative de la récurrence hémorragique et du recours à la chirurgie. Ni les anti-H₂ ni les IPP n'ont eu d'impact sur la mortalité⁸.

Gisbert et collaborateurs ont publié en 2001 une méta-analyse comparant l'efficacité des IPP à celle des anti-H₂ dans 11 essais randomisés regroupant 965 patients. Les auteurs concluent que les anti-H₂ sont moins efficaces que les IPP pour prévenir la persistance ou la récurrence hémorragique. La supériorité des IPP semble plus évidente chez les patients n'ayant pas eu de sclérothérapie (injection d'un agent sclérosant dans une varice œsophagienne ou un ulcère). Cependant, les IPP ne seraient pas plus efficaces que les anti-H₂ pour diminuer le recours à la chirurgie ou la mortalité⁹.

La troisième méta-analyse a été publiée en 2001 par Zed et collaborateurs et regroupe 9 essais randomisés et 1 829 patients. On y conclut à l'infériorité des anti-H₂ par rapport aux IPP pour diminuer la récurrence hémorragique et le recours à la chirurgie. Toutefois, les IPP ne réduiraient pas la mortalité par rapport au groupe contrôle¹⁰. Ainsi, les données hétérogènes provenant de ces méta-analyses ne nous permettent pas de conclure définitivement au sujet des bénéfices cliniques des anti-H₂ et des IPP dans le traitement de l'HDH non varicielle, mais semblent toutefois montrer que les anti-H₂ sont inférieurs aux IPP.

Études cliniques évaluant l'efficacité des IPP dans le traitement de l'HDH non varicielle

Les études randomisées contrôlées publiées ayant utilisé les IPP à différentes posologies dans le traitement de l'hémorragie digestive ulcéreuse sont présentées au tableau I. Dans les études présentées, les principaux paramètres cliniques utilisés pour évaluer l'efficacité des

Tableau I Études randomisées – Inhibiteurs de la pompe à protons en bolus iv intermittents

Référence	IPP (nombre de patients, intention de traiter)	Contrôle	Traitement endoscopique	Résultats (jour)	Récidive hémorragique (%)	Chirurgie (%)	Décès (%)
Daneshmend et coll., 1992 ¹⁴ (étude à double insu)	OMÉ 80 mg B iv + OMÉ 40 mg B iv q8h X 3 doses puis OMÉ 40 mg po q12h X 3 d (n=578)	PLA (n=569)	Non (traitement endoscopique chez seulement 39 patients)	J40	15 vs 18 (p=NS)	11 vs 11 (p=NS)	6,9 vs 5,3 (p=NS)
Villanueva et coll., 1995 ¹⁵ (étude ouverte)	OMÉ 80 mg B iv + 40 mg iv q8h X 4 d puis OMÉ 20 mg po/d (durée?) (n=45)	RAN 50 mg iv q6h X 12-24h puis RAN 150 mg po q12h (durée?) (n=41)	Oui	J?	26 vs 24 (p=NS)	20 vs 22 (p=NS)	7 vs 2 (p=NS)
Lanas et coll., 1995 ¹⁶ (étude ouverte)	OMÉ 80 mg B iv + 40 mg iv q12h (durée?) (n=28)	RAN 50 mg iv q4h (durée?) (n=23)	Non	J?	21,4 vs 39,1 (p=NS)	3,8 vs 22,7 (p=0,05 NS)	7,1 vs 8,7 (p=NS)
Grosso et coll., 1995 ¹⁷ (étude ouverte)	OMÉ 40 mg iv q12h X 2 d puis OMÉ 40 mg/d (durée?) (n=21)	RAN 100 mg iv q8h X 2 d + injection per-endoscopie (n=21)	Oui (gr. RAN)	J2	19 vs 19 (p=NS)	4,8 vs 4,8 (p=NS)	0 vs 0 (p=NS)
Brunner et Chang, 1990 ¹⁸ (étude ouverte)	OMÉ 80 mg B iv + OMÉ 40 mg B iv q12h X 5 d puis OMÉ 40 mg po/d X 4 sem. (n=19)	RAN 50 mg B iv + PC 400 mg/d X 5 d puis RAN 300 mg po q12h X 4 sem. (n=20)	Non (traitement endoscopique chez seulement 3 patients)	J6	84 vs 15* (ND)	5 vs 15 (ND)	5 vs 5 (ND)

* arrêt du saignement (issue du traitement exprimée ainsi plutôt que par récidive hémorragique)

OMÉ=oméprazole; PLA=placebo; RAN=ranitidine; B=bolus; PC=perfusion continue; NS=non significatif; ND=non disponible.

IPP sont l'incidence de récidive hémorragique, l'incidence de recours à la chirurgie et le taux de mortalité. Les régimes posologiques de l'oméprazole et du régime comparatif ainsi que les résultats en pourcentage des paramètres cliniques évalués sont présentés au tableau I.

Études randomisées – IPP en bolus intraveineux intermittents

Cinq études randomisées contrôlées ayant évalué l'efficacité de l'oméprazole administré en bolus intermittents dans le traitement de l'ulcère hémorragique sont présentées (tableau I).

La première étude randomisée, à double insu et contrôlée contre placebo est celle de Daneshmend et collaborateurs qui fut menée auprès de 1 147 patients. Celle-ci n'a pas réussi à démontrer de diminution significative de la récidive hémorragique, du recours à la chirurgie ou de la mortalité¹⁴.

L'étude menée par Villanueva et collaborateurs fut effectuée chez 86 patients. Le saignement était d'abord contrôlé par un traitement endoscopique et, par la suite, les patients étaient randomisés à l'oméprazole ou à la ranitidine. Aucune diminution significative de la récidive hémorragique, du recours à la chirurgie ou de la mortalité n'a été démontrée avec l'oméprazole par rapport à la ranitidine¹⁵.

Les études effectuées par Lanan et Grosso sont de petite taille et de nature ouverte. Elles ont comparé l'oméprazole à la ranitidine. Un traitement endoscopique ne fut effectué que dans le bras ranitidine de l'étude de Grosso. Ces études n'ont pas réussi à démontrer de différence significative pour les trois principaux paramètres cliniques, sauf une diminution du besoin de chirurgie dans l'étude de Lanan et collaborateurs. Considérant la nature de l'étude et la non-spécification des critères d'indication chirurgicale de cette étude, ce résultat est mis en doute^{16,17}.

L'étude de Brunner et Chang compare l'oméprazole en bolus intermittents à une perfusion continue de ranitidine. Une mesure additionnelle non validée de l'efficacité a été utilisée dans cette étude. L'échec au traitement était défini par le besoin de plus de 2,5 L de sang pour maintenir une hémoglobine supérieure à 100 g/L ou lorsque des signes de saignement étaient observés lors de l'endoscopie de contrôle effectuée au jour 6, mais les résultats de ces paramètres cliniques ne sont pas rapportés dans l'étude. Les auteurs ont observé un arrêt du saignement chez 84 % des patients traités avec l'oméprazole et chez 15 % des patients traités avec la ranitidine. Il est à noter qu'aucune analyse statistique n'a été effectuée dans cette étude¹⁸.

À la lumière de ces études, le régime intermittent d'oméprazole iv ne semble donc pas efficace dans le traitement de l'hémorragie digestive ulcéreuse. En effet,

Tableau II Études randomisées – Inhibiteurs de la pompe à protons en perfusion continue

Référence	IPP (nombre de patients, intention de traiter)	Contrôle	Traitement endoscopique	Résultats (jour)	Récidive hémorragique (%)	Chirurgie (%)	Décès (%)
Hasselgren et coll., 1997 ¹⁹ (étude à double insu)	OMÉ 80 mg B iv + PC 8mg/h X 3 d puis OMÉ 20 mg po/d du jour 4-21 (n=159)	Mannitol B iv + PC X 3 d puis OMÉ 20 mg po/d du jour 4-21 (n=163)	Non (seulement chez les patients avec hémorragie en jet; n=16)	J3 J4-21	8,2 vs 17,4 (p=0,03) 3,1 vs 2,5 (p=NS)	2,5 vs 9,8 (p=0,003) J21 4,4 vs 10,4 (p=0,016)	0,6 vs 0,6 (p=NS) J21 6,9 vs 0,6 (p=0,012)
Schaffalitzky de Muckadell et coll., 1997 ²⁰ (étude à double insu)	OMÉ 80 mg B iv + PC 8mg/h X 3 d puis OMÉ 20 mg po/d du jour 3-21 (n=130)	Mannitol B iv + PC X 3 d puis OMÉ 20 mg po/d du jour 3-21 (n=135)	Oui (n=192)	J3 J21	— 7,1 vs 12,4 (p=0,06 NS)	5,4 vs 11,1 (p=0,003) 10,8 vs 13,3 (p=0,04)	1,5 vs 0 (p=NS) 6,1 vs 5,9 (p=NS)
Lau et coll., 2000 ²¹ (étude à double insu)	OMÉ 80 mg B iv + PC 8 mg/h X 3 d puis OMÉ 20 mg po/d X 56 d (n=120)	PLA X 3 d puis OMÉ 20 mg po/d X 56 d (n=120)	Oui	J30	6,7 vs 22,5 (p<0,001)	2,5 vs 7,5 (p=NS)	4,2 vs 10 (p=NS)
Lin et coll., 1998 ²² (étude ouverte)	OMÉ 40 mg B iv + PC 6,7 mg/h X 3 d puis OMÉ 20 mg po/d X 56 d (n=50)	CIM 300 mg B iv + PC 50 mg/h X 3 d puis CIM 400 mg po q12h X 56 d (n=50)	Oui	J14	4 vs 24 (p=0,004)	0 vs 0 (p=NS)	0 vs 4 (p=NS)

OMÉ=oméprazole; PLA=placebo; CIM=cimétidine; RAN=ranitidine; SOM=somatostatine; B=bolus; PC=perfusion continue; NS=non significatif.

dans la majorité de ces études, on n'a pas observé de diminution statistiquement significative de la récurrence hémorragique, du recours à la chirurgie ou de la mortalité par rapport à un placebo ou à la ranitidine.

Études randomisées – IPP intraveineux en perfusion continue

Quatre études randomisées contrôlées ayant évalué l'efficacité de l'oméprazole donné en perfusion continue dans le traitement de l'ulcère hémorragique sont présentées (tableau II).

Hasselgren et collaborateurs ont comparé un bolus d'oméprazole suivi d'une perfusion continue à un placebo, chez 322 patients âgés et présentant un risque élevé de récurrence hémorragique. Les auteurs ont utilisé une échelle ordinale non validée définissant un « résultat global » comme objectif primaire (5 = décès; 4 = chirurgie; 3 = traitement endoscopique; 2 = > 3 unités de sang transfusées; 1 = 0-3 unités de sang transfusées). Le traitement à l'oméprazole fut associé à une amélioration significative du « résultat global », de l'intensité et de la durée de saignement de même que du recours à la chirurgie. Une diminution significative de la récurrence hémorragique (8,2 % vs 17,4 %) et du recours à la chirurgie (2,5 % vs 9,8 %) a été observée au jour 3 dans le groupe oméprazole. L'incidence de mortalité au jour 3 était similaire dans les deux groupes (0,6 % vs 0,6 %) mais était, étonnamment, significativement supérieure dans le

groupe oméprazole au jour 21 (6,9 % vs 0,6 %). Parmi les explications avancées par les auteurs de l'étude, on mentionne une incidence de mortalité très faible pour le groupe placebo (0,6 %) par rapport à l'incidence rapportée dans la littérature, alors que l'incidence de mortalité dans le groupe oméprazole (6,9 %) se situe dans l'écart attendu. On invoque également le fait que plus de patients dans le groupe oméprazole présentaient une hémoglobine inférieure à 90 g/L à l'évaluation initiale ainsi que l'effet du hasard¹⁹.

Schaffalitzky et collaborateurs ont comparé l'oméprazole donné en bolus suivi d'une perfusion continue à un placebo, chez 265 patients présentant un risque élevé de récurrence hémorragique. La même échelle non validée que celle de l'étude de Hasselgren et collaborateurs fut utilisée. On a observé dans le groupe oméprazole une amélioration significative du « résultat global », de l'intensité et de la durée du saignement, du recours à la chirurgie et du nombre d'unités de sang transfusées. L'incidence de récurrence hémorragique et de décès n'était pas significativement différente entre les deux groupes aux jours 3 et 21²⁰.

Une étude récemment publiée par Lau et collaborateurs a également évalué le même régime thérapeutique d'oméprazole, sauf qu'un traitement endoscopique (injection d'adrénaline + thermocoagulation) fut préalablement effectué chez tous les patients,

contrairement aux études de Hasselgren et de Schaffalitzky. Une diminution significative de la récurrence hémorragique et du nombre d'unités de sang transfusées dans le groupe oméprazole fut observée au jour 30. L'incidence de chirurgie et de décès n'était pas significativement différente entre les deux groupes²¹.

Dans l'étude ouverte effectuée par Lin et collaborateurs où l'oméprazole en bolus suivi d'une perfusion continue (dose inférieure aux études antérieures) a été comparé à une perfusion continue de cimétidine après un traitement endoscopique, l'incidence de récurrence hémorragique était significativement inférieure dans le groupe oméprazole au jour 14. L'incidence de chirurgie et de décès n'était pas significativement différente entre les deux groupes²².

En conclusion, l'oméprazole administré en bolus suivi d'une perfusion continue fut associé dans trois études à une diminution de la récurrence hémorragique (Hasselgren, Lin, Lau) et, dans deux autres études (Hasselgren, Schaffalitzky), à une diminution du recours à la chirurgie. Des bénéfices furent également observés en regard des besoins transfusionnels (Schaffalitzky, Lau). Aucune étude n'a cependant démontré une diminution de la mortalité avec ce régime d'oméprazole. L'oméprazole administré en perfusion continue semble supérieur au régime d'oméprazole administré en bolus intermittents. Il constitue le premier traitement pharmacologique de l'HDH permettant de diminuer significativement la récurrence hémorragique et le recours à la chirurgie.

Études randomisées – IPP per os quadruple dose

Deux études randomisées à double insu, contrôlées contre placebo, utilisant l'oméprazole po à quadruple dose ont été publiées à ce jour (tableau III).

La première a été menée par Khuroo et collaborateurs auprès de 240 patients présentant des lésions à haut risque de récurrence hémorragique. L'oméprazole était administré à raison de 40 mg po aux 12 heures pendant 5 jours versus un placebo en l'absence d'un traitement endoscopique. Les

auteurs rapportent que le pH gastrique médian, pendant 24 heures, était de 5,9 à 7,2 chez 10 patients ayant reçu le même régime posologique d'oméprazole dans des conditions similaires à celles de l'étude. Le traitement à l'oméprazole fut associé à une diminution significative du saignement persistant ou récidivant et du recours à la chirurgie. Le traitement à l'oméprazole ne fut pas associé à une diminution de la mortalité²³. Une critique adressée à l'étude de Khuroo est que la masse pariétale de l'estomac des Indiens serait plus faible que celle des habitants des pays de l'Ouest, ce qui pourrait engendrer une plus grande sensibilité aux effets de l'oméprazole dans cette population et une incertitude quant à l'application de ce régime thérapeutique à des patients occidentaux.

La seconde étude, qui a été menée par le même groupe auprès de 166 patients indiens présentant des lésions à haut risque de récurrence hémorragique, a évalué le même régime posologique d'oméprazole (vs placebo) accompagné cette fois d'un traitement endoscopique (injection d'adrénaline + sclérothérapie). Les auteurs de cette étude ont pu constater une diminution significative de la récurrence hémorragique, mais n'ont pas observé de bénéfices significatifs pour ce qui est du recours à la chirurgie et de la mortalité. On a toutefois observé une diminution significative des besoins transfusionnels²⁴.

Les données provenant des études de Khuroo et Javid nous montrent que l'oméprazole po utilisé à quadruple dose a permis de diminuer significativement la récurrence hémorragique. L'oméprazole po à cette posologie semble donc représenter une solution de rechange valable à l'oméprazole iv en perfusion continue.

Algorithme de traitement de l'hémorragie digestive haute non varicelle

À l'automne 2002, dans le cadre d'un projet de maîtrise en pharmacie d'hôpital, on a procédé à la révision de l'algorithme de traitement de l'HDH non varicelle déjà en vigueur depuis juin 2000 à l'Hôpital Saint-Luc du CHUM (figure 1). Cet algorithme a été conçu par une équipe de

Tableau III Études randomisées – Inhibiteurs de la pompe à protons par voie orale

Référence	IPP (nombre de patients, intention de traiter)	Contrôle	Traitement endoscopique	Récurrence hémorragique (%)	Chirurgie (%)	Décès (%)
Khuroo et coll., 1997 ²³ (étude à double insu)	OMÉ 40 mg po q12h X 5 d (n=110)	PLA po q12h X 5 d (n=110)	Non	10,9 vs 36,4* (p<0,001)	7,3 vs 23,6 (p<0,001)	1,8 vs 5,5 (p=NS)
Javid et coll., 2001 ²⁴ (étude à double insu)	OMÉ 40 mg po q12h X 5 d (n=82)	PLA po q12h X 5 d (n=84)	Oui	7,3 vs 21,4 (p=0,02)	2,4 vs 8,3 (p=NS)	1,2 vs 2,4 (p=NS)

*saignement persistant ou récidivant (issue du traitement exprimée ainsi plutôt que par récurrence hémorragique)
OMÉ=oméprazole; PLA=placebo; RAN=rانيتidine; NS=non significatif.

gastroentérologues et de pharmaciens. Cette nouvelle version fut diffusée et publicisée en décembre 2002 à l'Hôpital Saint-Luc et à l'Hôtel-Dieu du CHUM et constituait l'intervention principale d'un projet de maîtrise dont on a mesuré l'impact de janvier à avril 2003. Dans les lignes qui suivent, nous allons revoir les différentes options de l'algorithme présenté à la figure 1.

Lorsqu'une HDH non varicielle est suspectée chez un patient, une perfusion continue d'anti- H_2 est débutée en attendant que l'endoscopie soit pratiquée. Une perfusion d'anti- H_2 permet d'obtenir une suppression acide comparable à une perfusion continue d'oméprazole pendant les premières 24 heures. Un pH gastrique > 6 devrait ainsi être obtenu la majorité du temps pendant 24 heures, période au cours de laquelle l'endoscopie sera généralement effectuée. Il est à noter que, dans les études cliniques, l'oméprazole iv était généralement débuté après l'endoscopie, une fois le diagnostic établi.

Un des objectifs de l'algorithme est d'ordre pharmacoéconomique et vise à éviter une surutilisation des IPP iv, phénomène déjà observé avec les anti- H_2 ²⁵. Le fondement clinique à la base de cet algorithme est que : 1) un IPP en perfusion continue améliore le devenir des HDH; 2) un IPP po à quadruple dose semble aussi fonctionner; 3) un anti- H_2 en perfusion continue procure un pH $> 6,0 \times 24$ heures. Il n'y a pas de preuve à l'effet que la première option est supérieure à la deuxième, et la troisième option est théoriquement aussi efficace que la première pendant les premières 24 heures.

Selon les facteurs de risque endoscopiques ou cliniques identifiés, un patient présentant une HDH non varicielle recevra le pantoprazole en perfusion continue pendant 3 jours ou de l'oméprazole po à quadruple dose pendant 5 jours (ou un autre IPP à dose équivalente) si le patient s'alimente. Si le patient ne présente aucun facteur de mauvais pronostic endoscopique ou clinique, il peut avoir congé de l'hôpital avec un IPP po à quadruple dose.

Une autre option de l'algorithme, au moment de la survenue d'une HDH non varicielle, est l'interruption de la perfusion de pantoprazole avant les 3 jours recommandés et le passage à un IPP po à quadruple dose si la condition clinique du patient le permet. Il est recommandé dans ce cas d'effectuer un chevauchement du pantoprazole iv et de l'IPP po pendant 12 heures afin d'éviter une perte d'efficacité. Il est à noter que cette dernière option a été proposée par un des auteurs de l'algorithme et n'est pas corroborée dans la littérature.

L'algorithme contient également une section qui précise les situations, à l'exception de l'HDH, où un patient ne

devrait pas recevoir un IPP iv, soit les patients qui ne sont pas en statut nil per os. En effet, un IPP po est à envisager en remplacement d'un IPP iv si le patient a un transit intestinal (indices : gavage, alimentation orale ou autres médicaments per os). Un IPP iv ne remplacera pas un traitement par IPP po lorsqu'un patient est nil per os pour une autre raison qu'une HDH et qu'il reçoit un IPP po à long terme en l'absence d'un ulcère peptique actif ou d'un état hypersécrétoire (un anti- H_2 iv pourrait être alors prescrit).

Le pantoprazole est l'IPP iv utilisé dans cet algorithme car il est le seul IPP iv disponible commercialement au Canada. Les données cliniques sur l'efficacité de l'oméprazole dans le traitement de l'HDH non varicielle, excluant les études cliniques publiées sous forme de résumés, ont été extrapolées au pantoprazole iv puisque l'oméprazole iv n'est pas commercialisé au Canada. Le pantoprazole iv n'est pas approuvé officiellement pour le traitement de l'HDH non varicielle. La posologie du pantoprazole utilisée dans le traitement de l'HDH non varicielle provient de l'étude de Brunner¹³.

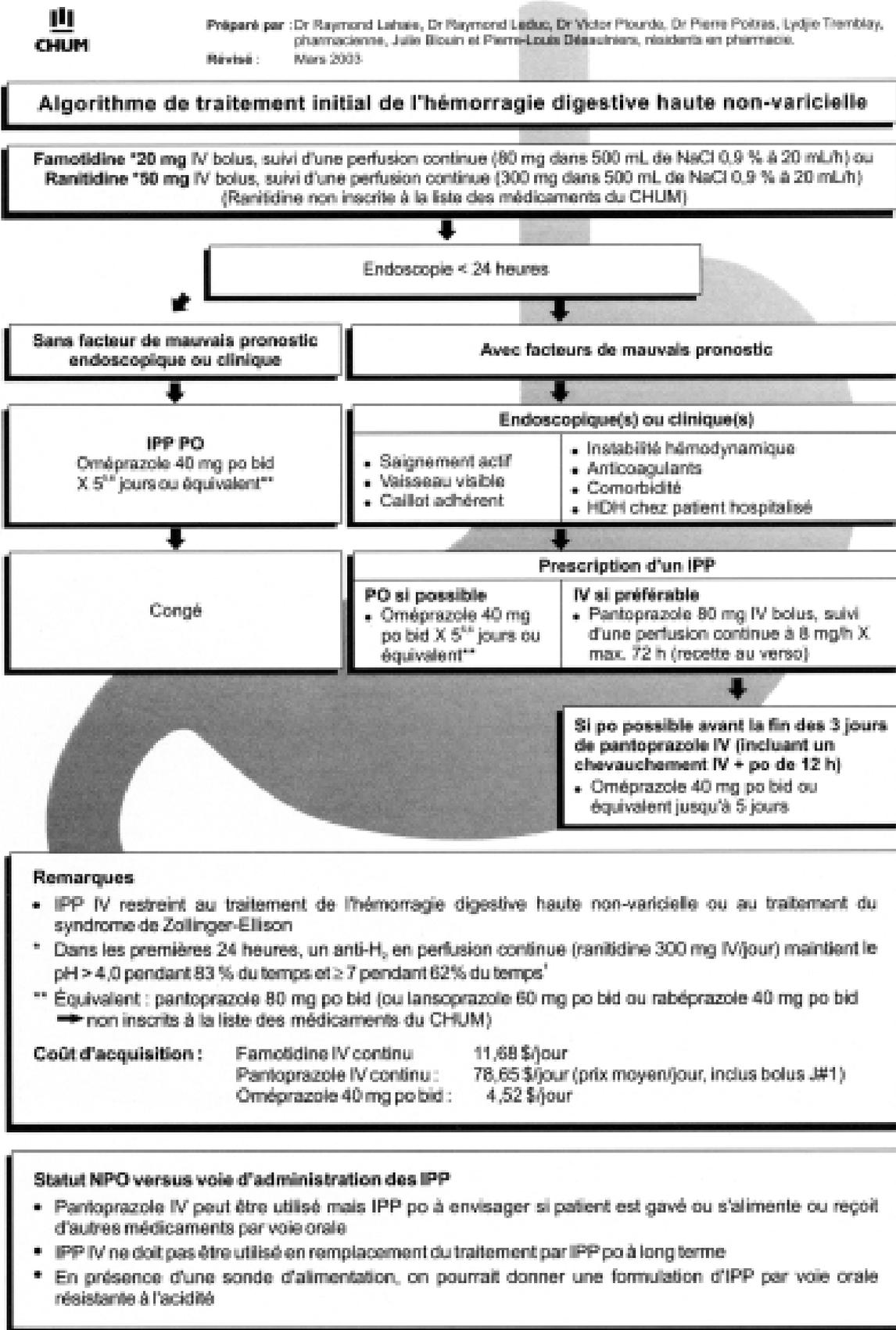
Conclusion

L'administration d'un IPP iv en bolus suivi d'une perfusion continue pendant 3 jours (posologie équivalente à un bolus oméprazole 80 mg suivi d'une perfusion continue à 8 mg/h) constitue la première approche pharmacologique ayant démontré une diminution de la récurrence hémorragique et du recours à la chirurgie chez les patients présentant une HDH. Ce traitement pharmacologique est un adjuvant à la thérapie endoscopique hémostatique.

Dans la plupart des études, l'oméprazole iv fut débuté immédiatement après l'endoscopie. Il reste à démontrer si l'instauration de l'IPP iv en perfusion continue avant l'intervention endoscopique sera associée à des bénéfices cliniques supplémentaires. L'algorithme de traitement de l'HDH non varicielle du CHUM débute avec une perfusion continue d'anti- H_2 jusqu'à l'endoscopie, qui est pratiquée dans les 24 heures suivant l'admission. Cette approche vise à éviter une surutilisation des IPP iv avant qu'une endoscopie diagnostique ne soit pratiquée. Cette conduite pourra être réévaluée à la lumière de nouvelles données.

Une solution de rechange prometteuse à la perfusion d'IPP est l'utilisation d'un IPP po à quadruple doses pendant 5 jours. Cette option permet à certains patients de bénéficier d'un traitement ambulatoire de l'HDH non varicielle. L'usage des IPP po est appelé à croître pour cette indication, d'autant qu'il existe maintenant des formulations orales d'IPP résistantes à l'acidité qui permettent l'usage d'un IPP en présence d'une sonde. Cette avenue est

Figure 1 *Algorithme de traitement*



Dilution et mode d'administration du Pantoloc IV :

Bolus 80 mg :

Reconstituer chacune des fioles avec 10 mL de NaCl 0,9% retirés d'un mini-sac de 100 mL. Transférer le contenu des fioles dans le mini-sac et administrer IV en 30 minutes.

Perfusion continue :

Reconstituer une fiole de 40 mg avec 10 mL de NaCl 0,9% retiré d'un mini-sac de 100 mL. Transférer le contenu de la fiole dans le mini-sac et perfuser à 20 mL/h (8 mg/h).

Références :

1. Ballesteros MA, Hogan DL, Koss MA, et al. Bolus or IV infusion of ranitidine : effects on gastric pH and acid secretion. A comparison of relative efficacy and cost. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 334-9.
2. Brunner G, Luna P, Hartmann M, Wurst W. Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale J Biol Med* 1996 ; 69 : 225-31.
3. Goletti O, Sidoti F, Lippolis PV, et al. Omeprazole versus ranitidine plus somatostatin in the treatment of severe gastroduodenal bleeding : a prospective, randomized, controlled trial. *Ital J Gastroenterol* 1994 ; 26 : 72-4.
4. Hasselgren G, Lind T, Lundell L, et al. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1997 ; 32 : 328-33.
5. Javid G, Masoodi I, Zargar SA, et al. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Am J Med* 2001 ; 111 : 280-4.
6. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1054-8.
7. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 717-27.
8. Lin H-J, Lo W-C, Lee F-Y, et al. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 54-8.
9. Schaffalitzky de Muckadeil OB, Havelund T, Harling H, et al. Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. Randomized double-blind placebo controlled multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1997 ; 32 : 320-7.
10. Wilder-Smith CH, Bettschen H-U, Merki HS. Individual and group dose-responses to intravenous omeprazole in the first 24 h : pH-feedback-controlled and fixed-dose infusions. *Br J Clin Pharmacol* 1995 ; 39 : 15-23.

pratique et avantageuse d'un point de vue pharmacoéconomique. Elle peut de plus s'appliquer à d'autres situations cliniques où une suppression acide est désirée, pour autant qu'un transit intestinal soit présent. Il serait toutefois souhaitable que des données additionnelles sur les doses équipotentes d'IPP po deviennent disponibles. En terminant, d'autres études devraient être effectuées pour évaluer l'efficacité des IPP iv et po, notamment avec le pantoprazole iv, dont l'utilisation dans le traitement de l'HDH non varicielle repose sur des données extrapolées à partir de l'oméprazole iv.

Pour toute correspondance :
Lydjie Tremblay, pharmacienne
CHUM, Hôpital Saint-Luc
1058, rue Saint-Denis
Montréal (Québec) H2X 3J4
Téléphone : (514) 890-8008, poste 36247

Références

1. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995;90:206-10.
2. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-26.
3. Rockey DC. Gastrointestinal bleeding. Dans : Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtrans's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 7^e ed. Philadelphia. Saunders: 2002;211-248.
4. Barkun AN, Cockeram AW, Plourde V et coll. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1565-84.
5. Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJC. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;2:394-7.
6. Lesur G, Artru P, Mitry E. Hémorragies digestives ulcéreuses : histoire naturelle et place de l'hémostase endoscopique. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24 : 656-66.
7. Green FW, Kaplan MM, Curtis LE et coll. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. *Gastroenterology* 1978;74:38-43.
8. Selby NM, Kubba AK, Hawkey CJ. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage; a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1119-26.
9. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X et coll. Proton pump inhibitors versus H₂-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:917-26.
10. Zed, PJ, Loewen PS, Slavik RS et coll. Meta-analysis of proton pump inhibitors in treatment of bleeding peptic ulcers. *Ann Pharmacother* 2001;35:1528-34.
11. Merki HS, Wilder-Smith CH. Do continuous infusions of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? *Gastroenterology* 1994;106:60-4.
12. Ballesteros A, Hogan DL, Koss MA et coll. Bolus or intravenous infusion of ranitidine; effects on gastric pH and acid secretion. *Ann Intern Med* 1990;112:334-9.
13. Brunner G, Luna P, Hartman M et coll. Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale J Biol Med* 1996;69:225-31.
14. Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJ et coll. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomized double blind controlled trial. *Br Med J* 1992;304:143-7.
15. Villanueva C, Balanzo J, Torras X et coll. Omeprazole versus ranitidine as adjunct therapy to endoscopic injection in actively bleeding ulcers: a prospective and randomized study. *Endoscopy* 1995;27:308-12.
16. Lanás A, Artal A, Blas JM et coll. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:103-6.
17. Grosso C, Rossi A, Gambitta P et coll. Non-bleeding visible vessel treatment: perendoscopic injection therapy versus omeprazole infusion. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:872-5.
18. Brunner G, Chang J. Intravenous therapy with high doses of ranitidine and omeprazole in critically ill patients with bleeding peptic ulcerations of upper intestinal tract: an open randomized controlled trial. *Digestion* 1990;45:217-25.
19. Hasselgren G, Lind T, Lundell et coll. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:328-33.
20. Schaffalitzky de Muckadell OB, Havelund T, Harling H et coll. Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. Randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:320-7.
21. Lau JYW, Sung JY, Lee KKC et coll. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-6.
22. Lin HJ, Lo WC, Lee FY et coll. A Prospective Randomized Comparative Trial Showing That Omeprazole Prevents Rebleeding in Patients With Bleeding Peptic Ulcer After Successful Endoscopic Therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:54-8.
23. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G et coll. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997;336:1054-8.
24. Javid G, Masoodi I, Zargar SA et coll. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Am J Med* 2001;111:280-4.
25. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3118-22.