



**HAL**  
open science

# Utilisation et sécurité des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : Études à partir du système national des données de santé (SNDS)

Marion Lassalle

## ► To cite this version:

Marion Lassalle. Utilisation et sécurité des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : Études à partir du système national des données de santé (SNDS). Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASR018 . tel-04520778

**HAL Id: tel-04520778**

**<https://theses.hal.science/tel-04520778v1>**

Submitted on 25 Mar 2024

**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.

# Utilisation et sécurité des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons : Études à partir du système national des données de santé (SNDS)

*Use and safety of proton pump inhibitors (PPI): Studies based on the  
French national health data system (SNDS)*

## Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570 : Santé Publique (EDSP)  
Spécialité de doctorat : Épidémiologie  
Graduate School : Santé Publique.  
Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche EPI-PHARE, sous la direction de  
**Rosemary DRAY-SPIRA**, directrice adjointe EPI-PHARE, la co-direction de  
**Mahmoud ZUREIK**, directeur EPI-PHARE

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 25 novembre 2022, par

**Marion LASSALLE**

## Composition du Jury

<b>Franck CARBONNEL</b> PU-PH, Université Paris-Saclay	Président
<b>Stéphane MOULY</b> PU-PH, Université Paris-Cité	Rapporteur & Examineur
<b>Antoine PARIENTE</b> PU-PH, Université Bordeaux	Rapporteur & Examineur
<b>Martin CHALUMEAU</b> PU-PH, Université Paris-Cité	Examineur
<b>Marie HERR</b> PU-PH, Université Versailles Saint-Quentin	Examinatrice
<b>Marie-Laure LAROCHE</b> PU-PH, Université Limoges	Examinatrice

## REMERCIEMENTS

---

Je remercie les membres du jury qui me font l'honneur de juger ce travail. Merci à Monsieur le Professeur **Franck Carbonnel** d'avoir accepté de présider ce jury. Merci à Monsieur le Professeur **Stéphane Mouly** et à Monsieur le Professeur **Antoine Pariente** d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse. Merci Madame la Professeure **Marie Herr**, Madame la Professeure **Marie-Laure Laroche**, et Monsieur le Professeur **Martin Chalumeau** d'avoir accepté d'être membres de ce jury.

**Marie-Laure**, merci de m'avoir mis le pied à l'étrier de la pharmaco-épidémiologie. Je garderai toujours un excellent souvenir de ces quelques mois de stage passés dans ton service.

Je remercie mes directeurs de thèse, **Rosemary** et **Mahmoud**. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée pour porter ce projet de thèse. Merci pour votre regard sur ce travail et pour vos conseils. Merci de m'avoir offert l'opportunité d'intégrer cette remarquable structure qu'est EPI-PHARE.

Je remercie les co-auteurs des travaux réalisés dans le cadre de cette thèse : Madame **Pauline Afchain**, Monsieur **Marc Bardou**, Monsieur **Michel Biour**, Madame **Marine Camus**, Monsieur **Julien Kirchgesner**, Monsieur **Frank Rouby**, Madame **Nathalie Dumarcet**, **Thien**. Merci pour cette collaboration fructueuse, et pour m'avoir apporté votre expertise.

À mes ami.e.s, à tous mes collègues, à mes ex-collègues, du pôle Épidémiologie, puis d'EPI-PHARE, qui m'ont soutenue, aidée, accompagnée, ou dont j'ai simplement croisé la route au cours de cette thèse. Merci de m'avoir permis de partager vos connaissances et mes doutes, merci pour votre bienveillance, votre gentillesse, votre bonne humeur et votre humour.

Je remercie mes admirables et dévoués relecteurs pour leurs précieux conseils. Recevez ici l'expression de toute ma gratitude.

*À toute ma famille.*

*À K.*

## **VALORISATION SCIENTIFIQUE DES TRAVAUX DE THÈSE**

---

### Articles publiés

Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, Biour M, Kirchgesner J, Rouby F, Dumarcet N, Zureik M, Dray-Spira R. Use of Proton Pump Inhibitors in Adults in France: A Nationwide Drug Utilization Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Mar;76(3):449-457. doi: 10.1007/s00228-019-02810-1. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31838548

Lassalle M, Le Tri T, Afchain P, Camus M, Kirchgesner J, Zureik M, Dray-Spira R. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Pancreatic Cancer: A Nationwide Case-Control Study Based on the French National Health Data System (SNDS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Dec 22:cebip.0786.2021. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0786. PMID: 34937794

### Article en préparation

Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infection in Children: Nationwide Cohort Study Based on the French National Health Data System (SNDS).

### Rapports

Lassalle M, Dumarcet N, Dray-Spira R (2018). *Étude d'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons en France, en 2015*. Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

### Communications orales

Lassalle M, Le Tri T, Afchain P, Camus M, Kirchgesner J, Zureik M, Dray-Spira R. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Pancreatic Adenocarcinoma: A Case-Control Study Based on the French National Health Data System (SNDS). 37th ICPE. Virtual event, August 2021

## Posters

Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, Biour M, Kirchgerner J, Rouby F, Dumarcet N, Zureik M, Dray-Spira R. Incident Use of Proton Pump Inhibitors in France, 2015. 34th ICPE. Prague, August 2018

## TABLE DES MATIÈRES

---

Introduction.....	16
Chapitre 1 - Contexte général.....	18
1. Pharmacologie des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons.....	19
1.1. Historique .....	19
1.2. Classification ATC.....	19
1.3. Structure chimique.....	19
1.4. Mécanisme d'action.....	20
1.5. Pharmacodynamie.....	21
1.6. Pharmacocinétique .....	22
1.7. Indications.....	23
2. Utilisation massive des inhibiteurs de la pompe à protons .....	24
2.1. Utilisation en France et comparaison aux données européennes.....	24
2.2. Coût de l'utilisation en France .....	25
3. Mésusage des inhibiteurs de la pompe à protons .....	27
4. Risques sanitaires liés à l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons.....	28
5. Objectifs de la thèse .....	39
5.1. Justification du travail de thèse .....	39
5.2. Objectif général.....	40
5.3. Objectifs spécifiques.....	40
Chapitre 2 – Présentation du système national des données de santé (SNDS) et utilisation en pharmaco-épidémiologie.....	41
1. Présentation du SNDS.....	42
1.1. Création, finalités et évolutions .....	42
1.2. Structure et contenu des bases disponibles dans le SNDS .....	44
1.3. Anonymisation et chaînage des données.....	46

2.	Forces et limites liées à l'utilisation du SNDS pour les études de pharmaco-épidémiologie .....	47
2.1.	Forces .....	47
2.2.	Limites.....	48
3.	Accès aux données.....	49
Chapitre 3 – Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte, en France.		50
1.	Introduction .....	51
2.	Objectif .....	51
3.	Méthodes.....	52
3.1.	Population .....	52
3.2.	Exposition d'intérêt.....	52
3.3.	Caractéristiques sociodémographiques et médicales.....	55
3.4.	Analyses statistiques.....	56
4.	Résultats.....	57
4.1.	Population d'étude.....	57
4.2.	Description du traitement par IPP chez les utilisateurs incidents, toutes indications confondues.....	58
4.3.	Description du traitement par IPP chez les utilisateurs incidents, par contexte de traitement.....	60
5.	Discussion .....	66
5.1.	Synthèse des résultats.....	66
5.2.	Comparaison aux données de la littérature.....	66
5.3.	Interprétation des résultats.....	68
5.4.	Forces et limites de l'étude .....	70
6.	Conclusion.....	70
Chapitre 4 - Inhibiteurs de la pompe à protons et risque de cancer pancréatique .....		72
1.	Introduction .....	73



2.	Objectif .....	76
3.	Méthodes.....	77
3.1.	Plan d'étude.....	77
3.2.	Population .....	77
3.3.	Exposition d'intérêt.....	79
3.4.	Covariables.....	79
3.5.	Analyses statistiques.....	80
4.	Résultats.....	82
4.1.	Description de la population.....	82
4.2.	Résultats des analyses principales.....	87
4.3.	Résultats des analyses complémentaires.....	88
4.4.	Résultats des analyses de sensibilité .....	89
5.	Discussion.....	92
5.1.	Synthèse des résultats.....	92
5.2.	Comparaison aux données de la littérature.....	92
5.3.	Interprétation des résultats.....	93
5.4.	Forces et limites de l'étude .....	93
6.	Conclusion.....	96
Chapitre 5 - Inhibiteurs de la pompe à protons et risque d'infection grave en population pédiatrique.....		97
1.	Introduction .....	98
2.	Objectif .....	99
3.	Méthodes.....	100
3.1.	Population .....	100
3.2.	Exposition d'intérêt.....	101
3.3.	Événement d'intérêt.....	102
3.4.	Covariables.....	102

3.5. Analyses statistiques.....	105
4. Résultats.....	108
4.1. Description de la population.....	108
4.2. Caractéristiques du traitement par IPP.....	114
4.3. Résultats des analyses principales.....	115
4.4. Résultats des analyses complémentaires.....	123
4.5. Résultats des analyses de sensibilité.....	128
5. Discussion.....	133
5.1. Synthèse des résultats.....	133
5.2. Comparaison aux données de la littérature.....	134
5.3. Interprétation des résultats.....	137
5.4. Forces et limites de l'étude.....	140
6. Conclusion.....	142
Chapitre 6 - Discussion générale.....	143
1. Rappel des principaux résultats.....	144
2. Quels sont les intérêts de la pharmaco-épidémiologie dans l'étude de l'utilisation et de la sécurité des inhibiteurs de la pompe à protons ?.....	145
3. La causalité des associations étudiées est-elle plausible ?.....	146
4. Implications de santé publique et cliniques des résultats.....	150
5. Perspectives de recherche.....	156
Conclusion.....	158
Références.....	159
Annexes.....	185

## LISTE DES TABLES

---

Table 1. Codes ATC et DDJ des IPP, selon l'OMS.....	19
Table 2. Nombre de boîtes d'IPP délivrées par les pharmacies de ville et montants correspondants remboursés par l'ensemble des régimes d'assurance maladie, par année, en France, entre 2010 et 2019 .....	26
Table 3. Prévalence d'utilisation des IPP chez l'adulte, en France en 2015, par classe d'âge et par sexe .....	57
Table 4. Caractéristiques de l'utilisation incidente d'IPP chez l'adulte, en France en 2015, globalement et par classe d'âge.....	59
Table 5. Caractéristiques de l'utilisation incidente d'IPP chez l'adulte, en France en 2015, par contexte de traitement.....	63
Table 6. Caractéristiques des adénocarcinomes pancréatiques à la date de référence ....	84
Table 7. Caractéristiques des cas et des témoins à la date de référence.....	85
Table 8. Description de l'utilisation d'IPP chez les cas et chez les témoins.....	86
Table 9. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique.....	87
Table 10. Association des facteurs de risque avec le cancer pancréatique.....	88
Table 11. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique, analyses en sous-groupes.....	89
Table 12. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique, introduction de lags sur l'exposition.....	90
Table 13. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique chez les utilisateurs incidents d'IPP.....	91
Table 14. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique, méthode IPTW .....	91
Table 15. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique, en comparaison à l'utilisation d'anti-H2 .....	91

Table 16. Description de la population pédiatrique incluse dans l'étude.....	111
Table 17. Caractéristiques du traitement par IPP chez les enfants utilisateurs au cours du suivi.....	115
Table 18. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant .....	116
Table 19. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant, par localisation infectieuse.....	118
Table 20. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant, par type d'agent infectieux .....	123
Table 21. e-values calculées pour l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant, par localisation infectieuse, et par type d'agent infectieux .....	131
Table 22. Association entre l'utilisation d'IPP et les traumatismes de cause accidentelle définis comme événement contrôle négatif, chez l'enfant .....	133

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1. Structure chimique des inhibiteurs de la pompe à protons.....	20
Figure 2. Mécanisme d'action des IPP .....	21
Figure 3. Nombre d'unités communes de dispensation (UCD) d'IPP par année et par habitant, dans cinq pays européens, entre 2011 et 2018.....	25
Figure 4. Coût journalier des traitements par IPP en 2022, en comparaison à 2010, en France.....	26
Figure 5. Algorithme d'identification des contextes de traitement par IPP .....	55
Figure 6. Taux d'incidence et de mortalité standardisés Monde (TSM) des cancers les plus fréquents en France en 2020, (a) chez l'homme et (b) chez la femme, tous âges.....	74
Figure 7. Taux d'incidence standardisés Monde (TSM) du cancer du pancréas en 2020, dans le monde.....	75
Figure 8. Diagramme de flux de l'étude de l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique.....	83
Figure 9. Diagramme de flux de l'étude de l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infection grave chez l'enfant.....	109
Figure 10. Association entre l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons et le risque d'infections graves chez l'enfant, analyses en sous-groupes (a) toutes infections graves (b) infections digestives, (c) ORL, (d) respiratoires basses, (e) rénales ou urinaires, (f) cutanées, (g) musculosquelettiques, (h) du système nerveux, (i) bactériennes, ou (j) virales.....	127
Figure 11. Association entre l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons et le risque d'infections graves chez l'enfant, en fonction du lag (en jours), période de grâce de 90 jours.....	129
Figure 12. Comparaison des HRa et des PERR estimant l'association entre l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons et le risque d'infections graves chez l'enfant, par localisation infectieuse, et par type d'agent infectieux.....	132

Figure 13. Exemple d'algorithme de déprescription des IPP ..... 155

## **LISTE DES ANNEXES**

---

Annexes 1. Maladies liées à l'acidité gastrique : Physiopathologie et épidémiologie.....	185
Annexes 2 - Figure S1. Utilisation des IPP chez l'adulte, en France : Étude descriptive à partir du SNDS – (i) Représentation graphique du plan d'étude et (ii) définition de l'épisode initial de traitement .....	189
Annexes 2- Figure S2. Utilisation d'IPP et risque de cancer pancréatique chez l'adulte : Étude cas-témoin à partir du SNDS – Représentation graphique du plan d'étude .....	190
Annexes 2- Figure S3. Utilisation d'IPP et risque d'infections graves chez l'enfant : Étude de cohorte à partir du SNDS – (i) Représentation graphique du plan d'étude et (ii-iv) exemples d'exposition aux IPP .....	193
Annexes 3 - Table S1. Indications et posologies des IPP chez l'adulte.....	195
Annexes 3 - Table S2. Indications et posologies des IPP chez l'enfant .....	196
Annexes 3 - Table S3. Utilisation d'IPP et risque d'infections graves chez l'enfant – Codes CIM-10 utilisés pour identifier les événements .....	197
Annexes 3 - Table S4. Utilisation d'IPP et risque d'infections graves chez l'enfant – Codes utilisés pour identifier les comorbidités et les expositions maternelles.....	200
Annexes 3 - Table S5. Utilisation d'IPP et risque d'infection grave chez l'enfant – Codes utilisés pour identifier les comorbidités de l'enfant.....	201
Annexes 3 - Table S6. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant, analyses en sous-groupes.....	203
Annexes 3 - Table S7. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant, analyses de sensibilité .....	209

## ABRÉVIATIONS

---

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé  
(anciennement Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, AFSSAPS)

Anti-H2 : Antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine

ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CCK-2 : Cholécystokinine-2

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10e Révision

CMUC : Couverture Maladie Universelle Complémentaire

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CPRD : Clinical Practice Research Datalink (anciennement General Practice Research  
Database, GPRD)

DA : Diagnostic Associé

DCIR : Datamart de Consommation Inter-Régime

DDJ : Dose Définie Journalière

DDJc : Dose Définie Journalière Cumulée

DP : Diagnostic Principal

DR : Diagnostic Relié

ECL : Cellules entérochromaffines (Enterochromaffin-Like Cells)

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes



ENDS : Échantillon National des Données de Santé (anciennement Échantillon Généraliste des Bénéficiaires, EGB)

FDA : Food and Drug Administration

GHM : Groupe Homogène de Malades

HAD : Hospitalisation À Domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (anglais World Health Organization, WHO)

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

RIM-P : Recueil d'Information Médicalisée en Psychiatrie

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

UCD : Unité Commune de Dispensation

## INTRODUCTION

---

Les pathologies liées à l'acidité gastrique sont fréquentes, bien que de gravité très variable. En France, le reflux gastro-œsophagien (RGO), indépendamment de la fréquence des symptômes, touche près d'un adulte sur trois<sup>1</sup>.

Au siècle dernier, de grandes avancées ont été accomplies dans la compréhension de la physiopathologie et la découverte de traitements médicamenteux de ces maladies. L'arsenal thérapeutique, comprenant les antiacides, connus depuis des millénaires<sup>2</sup>, s'est étoffé à l'émergence d'une nouvelle classe médicamenteuse, les antisécrétoires gastriques, composée des antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine (anti-H2), commercialisés dès la fin des années 1970, et des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), à la fin des années 1980.

Les IPP, très efficaces et globalement bien tolérés à court terme, sont aujourd'hui largement utilisés. On observe une prévalence importante de leur mésusage. De plus, au cours des dernières décennies, la littérature scientifique a fait état de potentiels effets indésirables graves liés à la prise au long cours, notamment de fractures, de toxicité rénale, de démence, ou encore de cancers digestifs<sup>3</sup>.

Le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, constitué fin 2018, et réunissant des membres de l'ANSM et de la CNAM, réalise, pilote et coordonne des études de pharmaco-épidémiologie pour éclairer les pouvoirs publics dans la prise de décision. Dans ce contexte, il nous a paru nécessaire d'initier un programme d'études - objet de mon travail de thèse - visant à mesurer l'utilisation et caractériser les risques des IPP. Notre objectif était de permettre aux agences de santé publique et aux décideurs, aux professionnels de santé responsables de la prescription ou de la délivrance de ces médicaments, et aux patients, de disposer d'informations nécessaires à la conduite de choix éclairés et rationnels vis-à-vis de ces traitements.

# CHAPITRE 1 - CONTEXTE GÉNÉRAL

---

# 1. PHARMACOLOGIE DES MÉDICAMENTS INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

## 1.1. HISTORIQUE

En 1987, l'oméprazole est le premier IPP à obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Il a été commercialisé à partir de 1989. L'arrivée des IPP a représenté un progrès majeur dans le traitement des pathologies liées à l'acidité gastrique. En raison de leur effet antisécrétoire supérieur et prolongé, ils ont rapidement supplanté les anti-H2.

## 1.2. CLASSIFICATION ATC

Les IPP appartiennent à la catégorie A02BC de la classification « Anatomical therapeutic chemical » (ATC) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)<sup>4</sup>. Cinq substances sont actuellement commercialisées en France : l'oméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole, le rabéprazole, et l'ésoméprazole. Les doses définies journalières (DDJ) des IPP sont présentées dans la Table 1. La DDJ est une unité internationale établie par l'OMS. Il s'agit de la posologie quotidienne de référence, pour un adulte de 70 kg, dans l'indication principale d'un principe actif. En France, les termes de pleine dose (ou dose standard) et de demi-dose sont habituellement utilisés pour caractériser la posologie des IPP.

Table 1. Codes ATC et DDJ des IPP, selon l'OMS

IPP	Codes ATC	Doses adultes (mg)		
		DDJ	Pleine dose	Demi-dose
Oméprazole	A02BC01	20	20	10
Pantoprazole	A02BC02	40	40	20
Lansoprazole	A02BC03	30	30	15
Rabéprazole	A02BC04	20	20	10
Ésoméprazole	A02BC05	30	40	20

## 1.3. STRUCTURE CHIMIQUE

Les IPP sont des promédicaments constitués de deux structures hétérocycliques : un noyau pyridine (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N) et un noyau benzimidazole (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>), reliées par un pont sulfinyle (S=O) (Figure 1). Cette structure leur confère un caractère de base faible liposoluble.

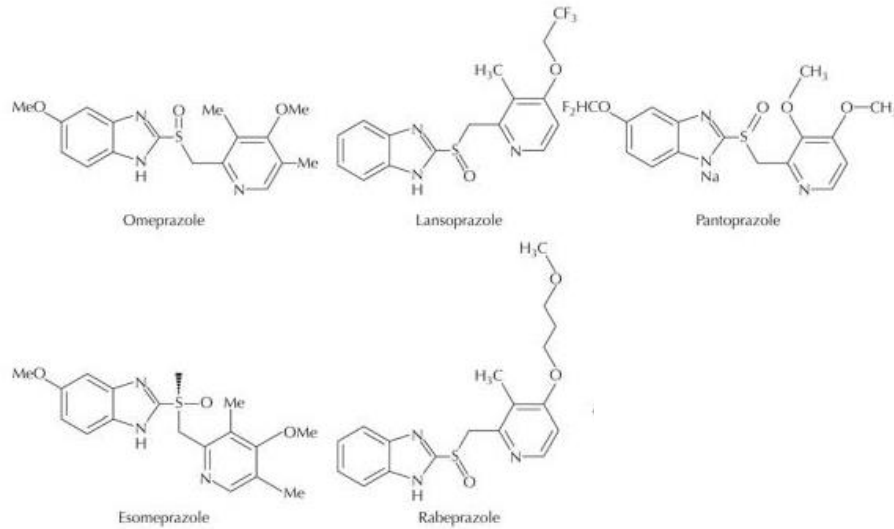


Figure 1. Structure chimique des inhibiteurs de la pompe à protons  
Source : Shin *et al.*<sup>5</sup>

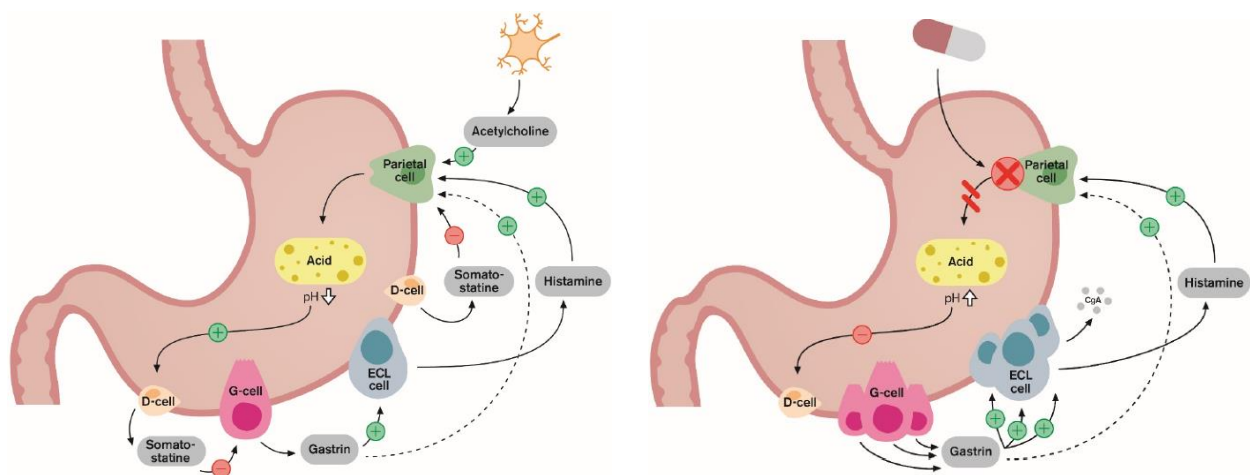
#### 1.4. MÉCANISME D'ACTION

Les informations sur le mécanisme d'action, la pharmacodynamie, et la pharmacocinétique des IPP sont issues des résumés des caractéristiques de ces produits (RCP)<sup>6</sup>.

Les IPP sont instables en milieu acide. Par conséquent, l'administration orale se fait sous formes galéniques gastro-résistantes. En raison des propriétés de bases faibles et de la liposolubilité du promédicament, ils sont rapidement absorbés au niveau intestinal après administration orale. Ils sont ensuite distribués dans l'organisme sous forme non ionisée, et subissent un premier passage hépatique. Puis, de nouveau à la faveur de leurs caractéristiques de bases faibles, ils se concentrent dans l'environnement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales gastriques, où ils sont convertis en dérivé sulfénamide actif, par protonation du groupement sulfinyle. Là, ils se lient de manière covalente – donc irréversible – aux résidus cystéines des pompes  $H^+/K^+$  ATPase (ou pompe à protons) gastriques en formant des ponts disulfures. Cette fixation entraîne une inhibition du fonctionnement de la pompe, effecteur final de la sécrétion acide gastrique, responsable de la sécrétion d'ions  $H^+$  depuis le milieu intracanalair vers la lumière gastrique, en échange d'ions  $K^+$ . Ce transport est réalisé parallèlement à celui d'ions  $Cl^-$

via un système « symport » permettant l'électroneutralité de l'échange ionique, et la production d'acide chlorhydrique (HCl) responsable de l'acidité du liquide gastrique. L'inhibition de la pompe par l'IPP entraîne une diminution importante de la sécrétion acide basale et stimulée, qui se traduit par une augmentation du pH de l'estomac de 1,5 à 4.

La Figure 2 présente les mécanismes de sécrétion acide gastrique et de leur inhibition par les IPP.



(a) Sécrétion acide gastrique. En situation physiologique, la prise alimentaire entraîne une stimulation des cellules G, qui libèrent une hormone, la gastrine, dans le sang. La gastrine stimule à son tour les cellules entérochromaffines (ECL), qui libèrent de l'histamine. L'histamine stimule ensuite les cellules pariétales responsables de la sécrétion acide. La surproduction d'acide est empêchée par un phénomène de rétrocontrôle négatif : un faible pH antral stimule les cellules D sécrétrices de somatostatine, et inhibe la libération de gastrine par les cellules G.

(b) Mécanisme d'action des IPP. Les IPP inhibent la sécrétion d'acide gastrique en se liant de manière covalente aux pompes à protons actives sur les cellules pariétales. Cela empêche la sécrétion d'acide et entraîne une hypoacidité. Par ailleurs, le rétrocontrôle négatif de la libération de gastrine sur les cellules G antrales, médiée par la somatostatine, est inhibé, ce qui entraîne une hypergastrinémie.

Figure 2. Mécanisme d'action des IPP

Source : Helgadottir *et al.*<sup>7</sup>

## 1.5. PHARMACODYNAMIE

L'administration orale d'IPP entraîne une inhibition rapide et efficace de la sécrétion acide gastrique. L'effet antisécrétoire survient dans un délai d'une heure. L'inhibition de la sécrétion acide est dépendante de la dose et de la durée de traitement. L'état d'équilibre est obtenu après 2 à 5 jours de traitement selon la molécule administrée. Il n'a pas été observé de tachyphylaxie. La liaison aux pompes à protons étant irréversible, le retour des

échanges  $H^+/K^+$  à l'arrêt du traitement nécessite la synthèse de nouvelles pompes à protons. Leur demi-vie de renouvellement est d'environ 24 heures. L'effet antisécrétoire est maintenu durant cette période, puis l'activité sécrétoire se normalise en 2 à 3 jours.

## **1.6. PHARMACOCINÉTIQUE**

### Absorption

Les IPP sont disponibles sous forme orale ou injectable. Nous nous intéresserons aux formes orales. L'absorption a lieu au niveau de l'intestin grêle. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1h (oméprazole, ésoméprazole) à 3,5 heures (rabéprazole). La biodisponibilité d'une dose orale unique varie de 40% (oméprazole) à 80-90% (lansoprazole).

### Distribution

La liaison des IPP aux protéines plasmatiques est de 97%. Le volume de distribution varie de 0,15 L/kg (pantoprazole) à 0,3 L/kg (oméprazole).

### Métabolisation

Les IPP sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 (CYP450), majoritairement l'isoforme CYP2C19, et très minoritairement l'isoforme CYP3A4. Les métabolites des IPP n'ont pas ou peu d'activité antisécrétoire.

Le CYP2C19 est sujet à un polymorphisme génétique. Environ 3% de la population caucasienne et 15-20% de la population asiatique sont homozygotes pour la mutation allélique du CYP2C19 et présentent un déficit en enzyme CYP2C19 fonctionnelle.

### Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique des IPP est d'environ 1 heure, et atteint 2 heures pour le lansoprazole. Les IPP sont majoritairement éliminés sous forme de métabolites



dans les urines (66% de la dose pour le lansoprazole, et 80-90% pour les autres IPP), le reste étant éliminé dans les fèces.

## 1.7. INDICATIONS

### Indications chez l'adulte

Les IPP ont trois indications principales chez l'adulte<sup>8,9</sup> : (i) Le traitement du RGO et de l'œsophagite ; (ii) le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ou leur prévention chez les patients à risque. Les patients à risque sont identifiés par l'un des critères suivants : âge supérieur ou égal à 65 ans, antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal, association à un antiagrégant plaquettaire (dont l'aspirine à faible dose) et/ou un corticoïde et/ou un anticoagulant ; (iii) l'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux. En cas d'infection par *Helicobacter pylori*, une antibiothérapie concomitante est nécessaire.

Les IPP sont également indiqués dans le syndrome de Zollinger-Ellison<sup>9</sup>, qui est une pathologie rare. Dans cette indication, des traitements prolongés, à fortes doses, peuvent être nécessaires.

Une brève description des pathologies liées à l'acidité gastrique est fournie en Annexe 1.

### Place de l'endoscopie dans la stratégie thérapeutique

La prescription d'IPP ne peut se faire sans endoscopie préalable que dans deux situations<sup>8</sup> : dans le traitement du RGO typique chez les patients de moins de 60 ans et sans signe d'alarme, ou en prévention des lésions induites par les AINS chez les patients à risque. Dans les autres situations, une endoscopie préalable devra être réalisée afin d'établir un diagnostic, et de dépister une éventuelle lésion néoplasique<sup>8</sup>.

### Indications chez l'enfant

À ce jour, aucun IPP commercialisé en France n'a d'AMM chez l'enfant de moins d'un an ou de moins de 10 kg. Chez le jeune enfant, le reflux non compliqué est un phénomène fréquent, qui ne nécessite pas de traitement par IPP. Au pic d'incidence, situé autour de 4 mois, les régurgitations quotidiennes surviennent chez 60% des nourrissons, et 25% régurgitent plus de quatre fois par jour. On observe ensuite une diminution progressive jusqu'à 12 mois, après quoi la prévalence reste faible jusqu'à la fin de l'enfance<sup>10</sup>.

À partir d'un an, l'oméprazole et l'ésooméprazole sont indiqués dans le traitement des symptômes du RGO et de l'œsophagite érosive, et chez les enfants de plus de quatre ans, dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*. Dans ces indications, le pantoprazole peut être utilisé chez les enfants seulement à partir de 12 ans.

Enfin, le lansoprazole et le rabéprazole ne sont pas indiqués chez l'enfant.

Les indications et posologies des IPP chez l'adulte et chez l'enfant sont résumées en Annexes 3 - Table S1 et en Annexes 3 - Table S2.

## **2. UTILISATION MASSIVE DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS**

### **2.1. UTILISATION EN FRANCE ET COMPARAISON AUX DONNÉES EUROPÉENNES**

Les IPP, perçus comme des médicaments sans risque et peu coûteux, sont très largement prescrits<sup>11</sup>. Ils font partie des médicaments les plus utilisés dans les pays à économie avancée<sup>12</sup>. Leur utilisation est en constante augmentation. En France, en 2013, l'ésooméprazole, l'oméprazole, et le pantoprazole étaient tous trois classés parmi les 30 substances les plus vendues en officine<sup>13</sup>. De 2011 à 2019, les IPP constituaient la deuxième classe de médicaments allopathiques la plus délivrée sur prescription par les pharmacies de ville, en volume, derrière le paracétamol<sup>14</sup>. En cinq ans, les ventes d'IPP, tous marchés confondus, officine, incluant l'automédication, et hôpital, ont augmenté d'environ 27%, passant de 67 millions de boîtes vendues en 2010, à plus de 85 millions en

2015 (source : ANSM ; Open Health – XPr-SO®). La comparaison aux données de vente européennes ne met pas en évidence une surutilisation, en France, par rapport aux autres pays (Figure 3). Néanmoins, les données de consommation, mesurés en DDJ, ou en unités délivrées, ne sont pas un bon reflet de la prévalence d'utilisation s'il existe des disparités entre les pays en termes de modalités d'utilisation - des dosages et/ou des durées de traitement élevées tendent à surestimer le nombre d'utilisateurs -, ou des disparités populationnelles - puisque les posologies pédiatriques sont inférieures à celles des adultes, des différences dans la pyramide des âges, en particulier une proportion moins élevée d'enfants, surestiment le nombre d'utilisateurs.

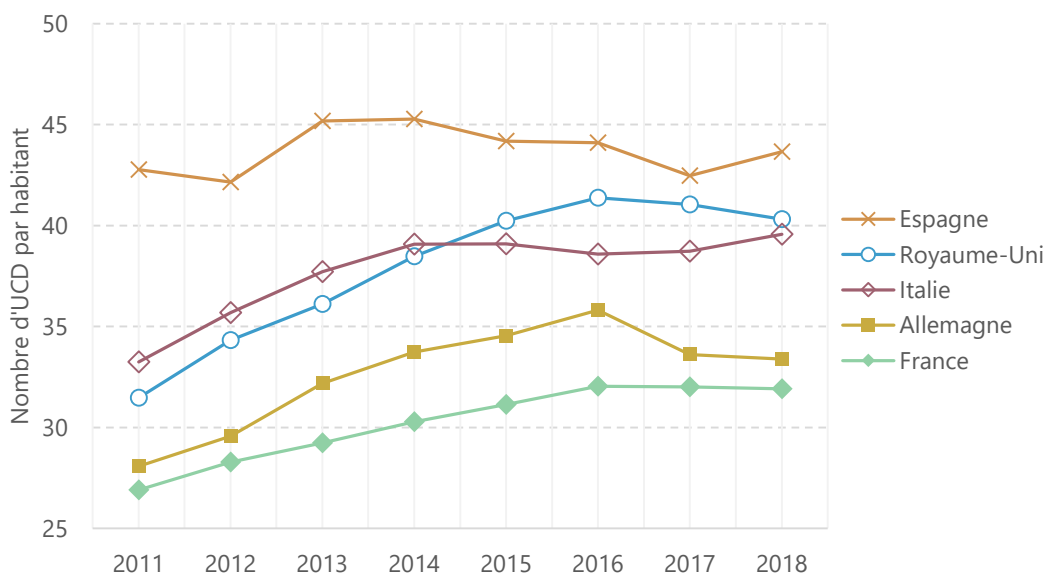


Figure 3. Nombre d'unités communes de dispensation (UCD) d'IPP par année et par habitant, dans cinq pays européens, entre 2011 et 2018

Médicaments disponibles en officine, prescrits ou non, remboursés ou non

Source : données IMS-Health MIDAS et OCDE (pour les données sur la population), ANSM

## 2.2. COÛT DE L'UTILISATION EN FRANCE

Le taux de remboursement par l'Assurance maladie des IPP délivrés en pharmacie de ville sur prescription médicale est de 65%. Malgré l'augmentation régulière du nombre de boîtes consommées, les montants remboursés diminuent, en raison des baisses successives de prix, en partie liées à la génériqueation de ces molécules, à partir de 2004. En

2019, les IPP ont représenté environ 310 millions d'euros de remboursement. (Figure 4, Table 2).

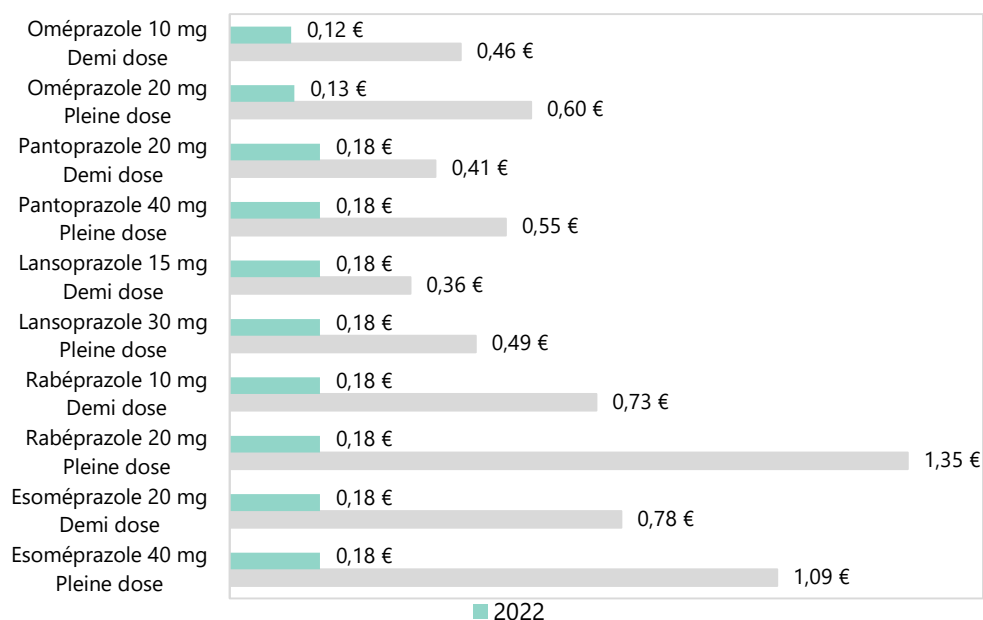


Figure 4. Coût journalier des traitements par IPP en 2022, en comparaison à 2010, en France  
Source : Base de données publique des médicaments<sup>6</sup>

Table 2. Nombre de boîtes d'IPP délivrées par les pharmacies de ville et montants correspondants remboursés par l'ensemble des régimes d'assurance maladie, par année, en France, entre 2010 et 2019

Année	Nombre de boîtes remboursées (en millions)	Montant remboursé (en millions d'euros)
2010	59,1	850,6
2011	61,6	800,9
2012	67,0	733,5
2013	69,6	550,2
2014	72,8	536,4
2015	75,6	488,1
2016	77,7	440,33
2017	78,2	414,6
2018	78,4	377,9
2019	78,0	310,0

Source : Medic'AM<sup>14</sup>

Certains IPP (oméprazole, pantoprazole, ésoméprazole) sont disponibles sans ordonnance, depuis 2009. L'accès libre permet de réduire les coûts de remboursement, au risque d'accroître le mésusage et les effets indésirables<sup>15</sup>.

### **3. MÉSUSAGE DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS**

Le mésusage des IPP est très répandu. Dans une revue internationale publiée en 2017, les auteurs ont estimé que l'utilisation inappropriée concernait 50% des traitements par IPP prescrits en ville dans les pays à économie avancée<sup>11</sup>.

En l'état actuel des connaissances, en France, l'utilisation d'IPP est considérée comme inappropriée dans les situations suivantes<sup>8,9,16</sup> :

- la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque ;
- la prévention, en association à des traitements dont la gastrotoxicité, en l'absence de traitement concomitant par AINS, n'est pas démontrée : antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, ou corticoïdes ;
- la prévention des mucites ou des lésions gastroduodénales chez les patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie ou radiothérapie ;
- la dyspepsie fonctionnelle non associée à un RGO ou un ulcère. La dyspepsie est une pathologie caractérisée par un ensemble de symptômes tels qu'une sensation de plénitude gastrique, des douleurs et/ou brûlures épigastriques, des nausées, des ballonnements, des éructations ;
- et les manifestations extra-digestives isolées, en l'absence de diagnostic de RGO, telles que des symptômes ORL (enrouement chronique, brûlures et paresthésies pharyngées, globus hystericus), respiratoires (toux), ou des douleurs thoraciques. Dans ce dernier cas de figure, l'initiation d'un traitement empirique par IPP pour poser le diagnostic de RGO n'est pas recommandée en France, compte tenu de la faible spécificité de ce test par rapport aux performances de l'endoscopie<sup>17</sup>.

L'utilisation d'IPP est également inappropriée en l'absence d'indication documentée, ou dans le cas d'un maintien injustifié d'un traitement à long terme<sup>11,16</sup>.

#### **4. RISQUES SANITAIRES LIÉS À L'UTILISATION DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS**

Si les IPP semblent globalement bien tolérés à court terme, l'exposition prolongée soulève des interrogations en termes de sécurité. Certains risques ont été très largement explorés dans la littérature, mais beaucoup restent débattus. Ces controverses naissent des limites des études existantes, notamment leur manque de puissance, l'absence de prise en compte de facteurs de confusion majeurs, ou encore l'absence d'évaluation de la temporalité des associations. Face à la masse d'informations disponibles, il nous a paru nécessaire de faire un état des lieux des connaissances scientifiques. Nous avons donc réalisé et régulièrement actualisé, au cours de cette thèse, une revue narrative des risques potentiels des IPP et de leurs mécanismes. Cette revue nous a permis de mieux définir nos questions de recherche, et de mieux cerner les incertitudes. Nous allons présenter ici les conséquences potentielles principales de l'utilisation des IPP sur la santé.

##### *Troubles bénins fréquents*

Les effets indésirables bénins les plus fréquents des IPP, mentionnés au RCP, sont les céphalées, et les troubles digestifs : douleurs abdominales, constipation, diarrhées, flatulences, nausées/vomissements.

##### *Hypersensibilité*

L'hypersensibilité aux IPP est rare, mais potentiellement grave<sup>18</sup>. Des réactions cutanées sévères ont été rapportées, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), et la pustulose exanthématique aiguë généralisée.

## Carence en micronutriments

### Vitamine B12

L'absorption de la vitamine B12 au niveau digestif est un processus qui se déroule en plusieurs étapes. La vitamine B12 est complexée aux protéines alimentaires ingérées, dont elle se détache dans l'estomac, sous l'action de la pepsine en milieu acide. Puis, elle se lie à un transporteur glycoprotéique, l'haptocorrine, sécrété par les glandes salivaires. Une fois dans le duodénum, les protéases pancréatiques dégradent l'haptocorrine, libérant la vitamine B12, qui se lie alors au facteur intrinsèque sécrété par les cellules pariétales fundiques. La liaison au facteur intrinsèque protège la vitamine B12 du catabolisme bactérien, jusqu'à l'iléon terminal, où elle est absorbée. Les IPP peuvent être à l'origine d'une carence en vitamine B12 par deux mécanismes. Le mécanisme principal est lié à l'inhibition de la sécrétion acide. L'augmentation du pH empêche la dissociation de la vitamine de son substrat alimentaire, et limite son absorption. Le second mécanisme résulte d'une modification de la composition du microbiote gastrique due à la prise d'IPP, favorisant la consommation de la vitamine B12 par les bactéries qui prolifèrent<sup>15</sup>. Plusieurs études observationnelles se sont intéressées à l'association entre l'utilisation d'IPP au long cours et le risque de carence en vitamine B12. Une large étude cas-témoin, publiée en 2013, a retrouvé une augmentation modérée du risque de carence en vitamine B12 en cas de prise d'IPP prolongée pendant plus de 2 ans, de l'ordre de 65%, et associée à la dose<sup>19</sup>. Cependant, il n'est pas établi que les IPP soient associés à un risque de carence fonctionnelle, ni de manifestations cliniques<sup>20</sup>, telles que les anémies mégaloblastiques, ou les troubles neurologiques - neuropathie périphérique, ou troubles cognitifs.

### Fer

L'acidité gastrique dissocie le fer non hémique de ses complexes alimentaires, et permet la réduction du fer ferrique en fer ferreux soluble et absorbable<sup>15</sup>. Par conséquent, les IPP pourraient potentiellement limiter l'absorption du fer, et une association entre le

traitement par IPP et l'anémie ferriprive est biologiquement plausible. Une vaste étude cas-témoins, publiée en 2017, a montré que l'utilisation des IPP depuis plus de deux ans était associée à un risque multiplié par 2,5 de carence en fer, lié à la dose<sup>21</sup>. Néanmoins, chez les sujets recevant des apports alimentaires suffisants, et ayant des réserves martiales normales, la capacité d'adaptation de l'organisme suffirait à compenser les pertes liées à la malabsorption<sup>15</sup>.

### Magnésium

La magnésémie est régulée par l'absorption intestinale, par l'intermédiaire d'un système de transport actif et d'une voie passive, et par l'excrétion rénale. La physiopathologie de l'hypomagnésémie induite par les IPP, bien que mal connue, pourrait être liée à l'altération de l'absorption intestinale active en raison de la modification du pH. Mais l'hypomagnésémie pourrait également être une réaction idiosyncrasique aux IPP<sup>15,22</sup>. Des cas d'hypomagnésémie sévère associée à l'utilisation d'IPP ont été rapportés dès 2006<sup>23</sup>. Une méta-analyse publiée en 2019, incluant 16 études, a montré un surrisque de 71% d'hypomagnésémie chez les utilisateurs d'IPP, avec un effet-dose<sup>24</sup>. En revanche, les auteurs n'ont pas mis en évidence de lien entre l'utilisation des IPP et les événements cardiovasculaires graves associés à l'hypomagnésémie, notamment les arythmies cardiaques<sup>24</sup>.

### Fractures

Les mécanismes biologiques impliqués dans une potentielle augmentation du risque de fracture chez les utilisateurs d'IPP ne sont pas bien établis. Certains chercheurs ont avancé l'hypothèse d'une réduction de l'absorption intestinale du calcium et de la vitamine D, dus à la modification du pH gastrique<sup>15</sup>. Toutefois, le rôle du pH dans l'absorption du calcium est controversé. L'acide gastrique dissout et ionise les sels de calcium solubles, permettant ainsi leur absorption. Mais les IPP ne semblent pas réduire l'absorption des sels de calcium hydrosolubles, ni l'absorption du calcium provenant de l'alimentation, ce qui contredit



l'hypothèse d'une perturbation du métabolisme du calcium à l'origine d'un risque accru de fracture<sup>15</sup>. D'autres mécanismes pourraient être impliqués, tels que la malabsorption de la vitamine B12, ou l'hypergastrinémie. La diminution de l'absorption de la vitamine B12 pourrait entraîner une augmentation du taux d'homocystéine, responsable d'une réduction de l'activité ostéoblastique. L'hypergastrinémie pourrait induire une hyperparathyroïdie secondaire, et aggraver la perte minérale osseuse<sup>25</sup>. De très nombreux travaux ont évalué le risque de fractures associé à l'utilisation d'IPP. Deux méta-analyses publiées en 2018 et en 2019 se sont appuyées respectivement sur les résultats de 33<sup>26</sup> et 32<sup>27</sup> d'entre eux. Les IPP étaient associés à un surrisque de fracture de 30%. Les auteurs ont rapporté une tendance à l'augmentation du risque avec la durée de traitement<sup>26</sup>. Un surrisque était spécifiquement observé pour les fractures de la hanche, ou des vertèbres<sup>27</sup>. Cependant, les auteurs n'ont pas mis en évidence de lien avec une perte de la densité minérale osseuse<sup>26,27</sup>. Ce résultat suscite des interrogations sur la causalité du lien entre l'utilisation d'IPP et le risque de fracture, et remet en cause les hypothèses physiopathologiques. L'utilisation d'IPP pourrait plutôt accroître le risque de chute<sup>28</sup>, et par conséquent de fractures non ostéoporotiques. De plus, les auteurs de ces méta-analyses mettaient en avant une probable confusion résiduelle, ou un biais de sélection, liés à l'âge<sup>27</sup>, et concluaient à l'incertitude de la relation entre l'utilisation d'IPP et le risque de fracture.<sup>27</sup>

### Maladies cardiovasculaires

Les mécanismes par lesquels les IPP pourraient affecter les différentes voies impliquées dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires sont complexes. L'hypothèse principale est une inhibition de l'activité de la diméthylarginine diméthylaminohydrolase (DDAH), enzyme responsable de la dégradation de la diméthylarginine asymétrique (ADMA). L'ADMA est un inhibiteur de l'oxyde nitrique (NO) synthase. Par conséquent, des niveaux élevés d'ADMA peuvent entraîner une diminution de la production de NO. Or, le

NO est l'une des principales substances vasoactives dérivées de l'endothélium, dont le rôle est primordial dans le maintien de l'homéostasie endothéliale. De faibles niveaux de NO sont associés à une altération de la fonction endothéliale, et à un risque cardiovasculaire<sup>29</sup>. Toutefois, l'effet inhibiteur induit par les IPP sur l'ADMA serait faible et réversible aux concentrations thérapeutiques, ce qui remet en cause ce mécanisme. Par ailleurs, l'hypomagnésémie induite par les IPP pourrait provoquer une altération de l'homéostasie et la survenue d'événements cardiovasculaires, mais cette hypothèse est controversée<sup>30</sup>. Enfin, il existe une interaction potentielle entre certains IPP, en particulier l'oméprazole, et un antiagrégant plaquettaire, le clopidogrel, en raison d'une compétition au niveau du cytochrome CYP2C19 impliqué dans leur métabolisation. Cette interaction pourrait empêcher la transformation du clopidogrel en un dérivé actif, et entraîner une diminution de son activité thérapeutique. Cependant, la pertinence clinique de cette interaction est incertaine<sup>15</sup>. Trois méta-analyses récentes, publiées entre 2018 et 2022, et incluant respectivement 10<sup>31</sup>, 16<sup>32</sup>, et 66 études<sup>29</sup>, ont étudié le risque cardiovasculaire associé aux IPP, indépendamment ou non de l'utilisation de clopidogrel. Elles concluaient globalement à l'absence d'association<sup>29,31,32</sup>, quoique des doutes subsistent quant à l'innocuité de l'utilisation concomitante des IPP et du clopidogrel<sup>31</sup>. En 2021, une méta-analyse de 9 essais cliniques a retrouvé un lien avec le risque d'accident vasculaire cérébral<sup>33</sup>.

### *Infections*

Les mécanismes impliqués dans les infections associées aux IPP sont nombreux, complexes et encore mal connus. Plusieurs hypothèses ont été avancées, liées à l'inhibition de la sécrétion acide et à la dysbiose, ou à une directe action sur le système immunitaire<sup>34</sup>. L'acidité gastrique constitue une défense fondamentale de l'hôte, bien que non spécifique, en tuant divers agents pathogènes ingérés. En augmentant le pH gastrique, les IPP provoquent l'affaiblissement de ce système de défense, et la prolifération des pathogènes dans l'estomac. Les IPP pourraient aussi entraîner la survenue d'infections extra-

gastriques. Ils semblent exercer un effet « en aval » sur le microbiote intestinal, favorisant le risque d'infections entériques. Ils pourraient aussi avoir un effet « en amont », et entraîner un risque d'infections respiratoires par au moins trois mécanismes : via une translocation bactérienne par microaspiration du liquide gastrique enrichi en bactéries<sup>15,22</sup>, via une communication croisée entre les intestins et les poumons, appelée axe intestins-poumons, dans laquelle les altérations du microbiote intestinal peuvent influencer le développement de pathologies pulmonaires<sup>35</sup>, ou, directement, via l'inhibition des pompes à protons in situ. En effet, la modification du pH et la dysbiose résultante pourraient, en théorie, survenir dans tous les organes dont les cellules expriment des pompes à protons, comme les poumons<sup>36</sup>, le larynx, la trachée, mais aussi les reins<sup>37</sup>. Les IPP pourraient également favoriser le développement d'infections en influant directement sur de multiples fonctions du système immunitaire. En particulier, ils s'opposent à différentes fonctions des neutrophiles : le chimiotactisme, la phagocytose des micro-organismes, ou l'adhésion aux cellules endothéliales<sup>34</sup>.

### Infections digestives

La survenue d'infection à *Clostridioides difficile* chez les utilisateurs d'IPP est bien décrite dans la littérature. La méta-analyse la plus récente, publiée en 2018<sup>38</sup>, et incluant 67 études, a retrouvé un risque plus que doublé. En l'absence de données suffisantes, les auteurs n'ont pas pu déterminer l'existence d'un effet de la dose, ou de la durée de traitement<sup>38</sup>. Les IPP augmentent également le risque d'infections intestinales à d'autres bactéries telles, que *Campylobacter* et *Salmonella*<sup>39</sup>.

### Infections pulmonaires

De très nombreux travaux ont étudié l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque de pneumopathie. Trois méta-analyses récentes, publiées en 2019<sup>40</sup>, 2020<sup>41</sup>, et 2022<sup>42</sup>, ont retrouvé un surrisque de l'ordre de 30% à 90%. Cependant, certains auteurs retrouvaient une relation inverse entre le risque de pneumopathie et la durée de traitement<sup>42</sup>. Ce

résultat pourrait s'expliquer soit par la présence de biais protopathique, les IPP pouvant être prescrits à tort en réponse aux symptômes d'une pneumopathie non encore diagnostiquée<sup>15,40</sup>, soit par des modifications aiguës du microbiote aérodigestif, apparaissant dès le début du traitement par IPP, et provoquant la survenue précoce d'infections<sup>15</sup>.

### Autres infections

Deux études ont retrouvé un risque doublé, associé à l'utilisation d'IPP, de développer une infection du système nerveux d'une part<sup>43</sup>, ou une infection de l'articulation prothétique chez les patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche d'autre part<sup>44</sup>. Le lien avec le risque d'infection urinaire ou cutanée n'est pas établi<sup>45,46</sup>. Une revue de la littérature, publiée en 2019, basée sur cinq études, suggérait un lien avec le risque de tuberculose<sup>47</sup>. Les bactéries ne sont pas les seuls agents potentiellement impliqués dans les infections survenant chez les utilisateurs d'IPP. Des infections fongiques à *Candida*, et parasitaires – notamment des toxoplasmoses oculaires –, ont également été évoquées<sup>34,48</sup>. Enfin, nous avons retrouvé 10 méta-analyses de l'association entre l'utilisation d'IPP et le COVID-19, publiées depuis 2020<sup>49-58</sup>. Ces méta-analyses, qui incluaient de 4 à 14 études, ont examiné le risque de survenue d'infection, de sévérité de la maladie, et/ou de mortalité. Les résultats étaient contradictoires, et, en l'état actuel des connaissances, il est difficile de conclure à la plausibilité d'un lien causal.

### Néoplasies digestives

#### Néoplasies gastriques

Un signal potentiel de carcinogénicité gastrique a été émis dès le développement du premier IPP, l'oméprazole, chez le rat<sup>59,60</sup>, suscitant des interrogations quant aux effets du traitement chez l'Homme<sup>61,62</sup>. Le lien entre l'utilisation d'IPP et le développement de polypes gastriques a été démontré. Cependant, l'évolution de ces polypes vers un cancer

est plus incertaine<sup>63</sup>. L'exposition aux IPP au long cours pourrait entraîner la survenue de tumeurs neuroendocrines ou d'adénocarcinomes gastriques par des mécanismes impliquant l'hypergastrinémie. L'hypoacidité, induite par le traitement par IPP, provoque un phénomène de rétrocontrôle négatif qui conduit à la production de gastrine, par les cellules G de l'estomac (Chapitre 1, Sous-chapitre 1.4 - Figure 2). La gastrine exerce un effet trophique sur les cellules ECL par l'intermédiaire de leurs récepteurs de la cholécystokinine-2 (CCK-2). L'hypergastrinémie chronique stimule les ECL et, par une triade hyperplasie, dysplasie, néoplasie, pourrait augmenter le risque de survenue de tumeur neuroendocrine<sup>63,64</sup>. La gastrine aurait également un effet trophique sur les cellules pariétales gastriques, et pourrait contribuer à la survenue d'adénocarcinome gastrique<sup>64,65</sup>. Le développement de tumeurs gastriques est également favorisé par la présence d'*Helicobacter pylori*, bactérie considérée par l'OMS comme un oncogène de type I<sup>63,64</sup>. De nombreuses études observationnelles ont exploré le lien entre l'utilisation d'IPP et le cancer gastrique, avec des résultats contradictoires, en raison de l'hétérogénéité des populations, de la confusion résiduelle, et de l'existence de biais protopathique. Néanmoins, deux méta-analyses publiées en 2021 et en 2022, incluant chacune 13 études, ont confirmé un doublement du risque de développer un cancer gastrique chez les utilisateurs d'IPP<sup>64,66</sup>. Deux études, dont l'une présentait néanmoins certains biais temporels, ont de plus montré la persistance d'un risque de cancer digestif associé aux IPP, même après l'éradication d'*Helicobacter pylori*<sup>67-69</sup>.

#### Autres néoplasies digestives

Enfin, plus récemment, les IPP ont été incriminés dans la survenue d'autres néoplasies digestives, notamment colorectale, de l'œsophage, pancréatique, ou hépatique, avec des résultats discordants<sup>70</sup>.

## Démence

L'élément majeur de la pathogenèse de la démence en général, et de la maladie d'Alzheimer en particulier, est l'accumulation cérébrale de protéine  $\beta$ -amyloïde en « plaques séniles ». Cette protéine est issue du clivage du précurseur de l'amyloïde (amyloid precursor protein, APP) par des protéases pH-dépendantes : les  $\beta$  et  $\gamma$ -sécrétases. Chez la souris, les IPP franchissent la barrière hémato-méningée, et pourraient moduler l'activité des  $\beta$  et  $\gamma$ -sécrétases, augmentant ainsi la production totale de  $\beta$ -amyloïde<sup>71</sup>. En outre, une carence en vitamine B12, induite ou majorée par les IPP, pourrait être associée à un déficit cognitif<sup>72</sup>. Enfin, les IPP pourraient être impliqués dans la survenue de la maladie d'Alzheimer via l'axe microbiote-intestin-cerveau<sup>73</sup>. Des troubles neurologiques ont été décrits dès 1997 chez des utilisateurs d'IPP<sup>74</sup>. Pour la première fois, une étude allemande a mis évidence, en 2015, une association possible entre l'utilisation d'IPP et la démence chez les personnes âgées<sup>75</sup>. Après ajustement sur les facteurs de confusion, les auteurs ont montré que les utilisateurs d'IPP avaient un risque accru de développer une démence ou une maladie d'Alzheimer, respectivement de 38% et 44%<sup>75</sup>. Des études ultérieures ont également évalué cette relation mais sont parvenues à des conclusions contradictoires. La méta-analyse la plus récente, publiée en 2022, et incluant 14 études, n'a pas retrouvé d'association<sup>76</sup>. Selon ses auteurs, le lien observé dans certains travaux pourrait être expliqué par la présence de biais de sélection sur l'âge ou sur le sexe, par la confusion résiduelle, ou encore par des erreurs de classement sur l'exposition aux IPP, en particulier dans les études où celle-ci était mesurée par autodéclaration et soumise, de fait, à un biais de mémoire<sup>76</sup>.

## Insuffisance rénale

Des cas de néphrite interstitielle aiguë sous IPP ont été rapportés dès 1992, et une première étude de cohorte a été publiée en 2012<sup>77</sup>. La néphrite interstitielle aiguë est une atteinte inflammatoire de l'interstitium rénal et des tubules, probablement liée au dépôt

de métabolites des IPP à ce niveau. Cet effet indésirable pourrait être une réaction idiosyncrasique, ou une réaction d'hypersensibilité à médiation humorale ou cellulaire<sup>15</sup>. La néphrite interstitielle aiguë est une complication rare et imprévisible des IPP<sup>15</sup>. En l'absence de traitement, une néphrite interstitielle aiguë subclinique peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique<sup>78</sup>. Une première étude d'ampleur, examinant le risque d'insuffisance rénale chronique associé aux IPP, en population générale, a été publié en 2016<sup>79</sup>. Lazarus *et al.* ont rapporté un surrisque de 35 à 76%. Par la suite, d'autres auteurs ont montré une association entre l'utilisation d'IPP et l'insuffisance rénale chronique évoluant à bas bruit, sans insuffisance rénale aiguë sous-jacente<sup>80</sup>. La méta-analyse la plus récente sur ce sujet, incluant 10 études, semblait confirmer l'augmentation modérée du risque d'insuffisance rénale chronique chez les patients traités par IPP<sup>81</sup>.

### Mortalité

Un premier signal en vie réelle d'augmentation de la mortalité toutes causes, associée à l'utilisation d'IPP, est parvenu d'une étude publiée en 2010, chez des patients âgés institutionnalisés<sup>82</sup>. Toutefois, la première étude examinant la mortalité toutes causes en population générale a été publiée en 2017<sup>83</sup>, suivie en 2019, d'une étude de la mortalité par causes<sup>84</sup>. Dans ces deux études réalisées à partir des bases de données « US Department of Veterans Affairs », Xie *et al.* ont montré que l'utilisation d'IPP était associée à une augmentation de la mortalité toutes causes, et à un excès de mortalité par maladies cardiovasculaires, et rénales chroniques<sup>83,84</sup>. Par la suite, d'autres études ont été menées, avec des résultats contradictoires. Les auteurs concluaient à la présence de confusion résiduelle, ou d'un biais protopathique, pouvant expliquer cette association<sup>85-88</sup>.

### Effet rebond

L'« effet rebond » est une augmentation de la production d'acide gastrique, au-delà des niveaux antérieurs au traitement par IPP, et observée en cas d'arrêt brutal. L'hypergastrinémie induite par les IPP entraîne une hyperplasie des cellules ECL. Or, ces

cellules sécrètent de l'histamine, qui active les récepteurs H2 des cellules pariétales responsables de la sécrétion d'acide gastrique. Au cours du traitement par IPP, cette hypersécrétion acide est inhibée (Chapitre 1, Sous-chapitre 1.4 - Figure 2). Mais, lorsque le traitement par IPP est arrêté, les cellules pariétales produisent une grande quantité d'acide gastrique, responsable de l'effet rebond<sup>89</sup>. L'effet rebond pourrait apparaître après 2 ou 4 semaines de traitement, et se prolonger pendant plusieurs semaines<sup>89</sup>. L'effet rebond est possiblement une des raisons à l'origine de la réticence des patients à arrêter le traitement par IPP. De plus, chez certains patients ne présentant pas d'indication de traitement, les IPP peuvent être poursuivis à long terme en raison des symptômes liés au rebond, et non en raison d'une pathologie acide pré-existante<sup>90</sup>.

### Autres risques potentiels des IPP

De nombreux autres risques liés à l'utilisation d'IPP ont été explorés dans la littérature, tels que l'asthme<sup>91,92</sup>, la rhabdomyolyse<sup>93</sup>, la dépression<sup>94,95</sup>, le syndrome des jambes sans repos<sup>96</sup>, ou certaines maladies auto-immunes<sup>97</sup>, dont le lupus<sup>98</sup>, le psoriasis<sup>99</sup>, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)<sup>100</sup>, le diabète – avec des résultats contradictoires<sup>101-103</sup>. Ils nécessitent, à ce stade, des investigations complémentaires.

### Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses dues aux IPP impliquent deux mécanismes principaux, intervenant seuls ou synergiquement. L'augmentation du pH gastrique, induite par les IPP, peut modifier l'absorption gastro-intestinale de certains médicaments administrés par voie orale. L'augmentation d'absorption entraîne une majoration du risque de toxicité. Cela concerne par exemple la digoxine. La diminution d'absorption entraîne une réduction potentielle de l'efficacité. Cela concerne notamment certains antirétroviraux (rilpivirine), antifongiques azolés (itraconazole), ou inhibiteurs de tyrosine kinase (erlotinib). Par ailleurs, certains IPP, en particulier l'oméprazole, sont des inhibiteurs modérés du CYP2C19. L'administration concomitante de médicaments catabolisés par ce même



cytochrome peut entraîner une augmentation du risque de leur toxicité. Cela concerne par exemple le diazépam, la phénytoïne, ou la warfarine. Dans le cas où le CYP2C19 intervient dans la transformation d'un promédicament en métabolite actif, comme pour le clopidogrel, cela peut potentiellement entraîner une réduction de l'efficacité. D'autres mécanismes sont impliqués dans les interactions médicamenteuses dues aux IPP, pouvant entraîner une augmentation des concentrations sériques de certains médicaments, dont des immunosuppresseurs : méthotrexate, tacrolimus<sup>104,105</sup>.

## **5. OBJECTIFS DE LA THÈSE**

### **5.1. JUSTIFICATION DU TRAVAIL DE THÈSE**

La surutilisation et le mésusage des IPP ont été rapportés et bien décrits dans de nombreux pays. Néanmoins, en France, les études permettant de caractériser l'utilisation des IPP ont été le plus souvent réalisées sur des populations de taille limitée, et non représentatives de l'ensemble de la population française. Au moment de la réalisation de ce travail, il n'existait pas d'étude menée à l'échelle nationale. Il était donc nécessaire de réaliser un état des lieux de l'utilisation d'IPP en vie réelle, chez l'adulte, en France.

Actuellement, le lien entre la prise d'IPP au long cours et le risque de cancer gastrique est admis par la communauté scientifique avec un relatif consensus. La problématique majeure de l'utilisation inappropriée d'IPP à long terme, en particulier chez les personnes âgées, a fait émerger, ces dernières années, des interrogations quant au développement possible d'autres types de cancers digestifs, avec des mécanismes physiopathologiques analogues à ceux décrits dans la survenue du cancer gastrique. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à l'association avec le cancer pancréatique, en raison du faible nombre d'études menées sur ce sujet. De plus, ces travaux avaient fourni des résultats contradictoires, et présentaient, pour certains, des limites majeures à l'interprétation des résultats, en particulier le manque de puissance en rapport avec la rareté de l'événement.

Comme nous l'avons déjà évoqué, à ce jour, aucun IPP commercialisé en France ne dispose d'AMM chez les nourrissons de moins d'un an. Plus généralement, chez l'enfant, les données de sécurité de ces médicaments sont rares. Cette population est particulièrement susceptible et vulnérable face au risque infectieux. Or, chez l'adulte, la causalité de l'association entre l'utilisation d'IPP et les infections digestives est actuellement considérée comme probable, tandis que le lien avec d'autres localisations infectieuses est plausible. Nous avons donc jugé nécessaire d'explorer le risque d'infections graves en population pédiatrique.

## **5.2. OBJECTIF GÉNÉRAL**

L'objectif général de cette thèse était d'étudier l'utilisation et de la sécurité des IPP, à partir du système national des données de santé (SNDS).

## **5.3. OBJECTIFS SPÉCIFIQUES**

Dans le premier axe, nous décrivons l'utilisation des IPP chez l'adulte, en France.

Dans le deuxième axe, nous examinerons le risque de cancer pancréatique associé à l'utilisation d'IPP chez l'adulte, dans une étude cas-témoin.

Dans le troisième axe, nous étudierons le risque d'infections graves associé aux IPP, dans une étude de cohorte.

## **CHAPITRE 2 – PRÉSENTATION DU SYSTÈME NATIONAL DES DONNÉES DE SANTÉ (SNDS) ET UTILISATION EN PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE**

---

# 1. PRÉSENTATION DU SNDS

## 1.1. CRÉATION, FINALITÉS ET ÉVOLUTIONS

En France, l'intérêt des pouvoirs publics pour le numérique en santé remonte aux années 1960 et aux prémices de l'informatisation des fonctions administratives des hôpitaux<sup>106</sup>. Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) est mis en place progressivement à partir des années 1980. Cet outil d'information statistique, à destination des hôpitaux publics et privés, doit permettre d'évaluer les coûts des activités de soins, et d'organiser la remontée des données vers les tutelles. Les établissements sont appelés à recueillir, lors de la sortie d'un patient, des informations administratives, démographiques, et médicales afin de produire un résumé de sortie standardisé (RSS). Le RSS, anonymisé et transformé en résumé de sortie anonyme (RSA), est classé dans un groupe homogène de malades (GHM)<sup>107</sup>. Aujourd'hui, les données du PMSI sont produites au sein des départements d'information médicale (DIM) des établissements hospitaliers qui les transmettent à l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). L'ATIH coordonne le recueil d'informations, et les transmet à la CNAM.

La loi n°98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la Sécurité sociale pour 1999<sup>108</sup> fusionne les outils statistiques utilisés par la CNAM pour mesurer l'activité et les prescriptions des praticiens exerçant à titre libéral. Le système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) est créé afin d'améliorer la connaissance des dépenses de l'Assurance maladie par circonscription géographique, par nature de dépenses, par catégorie de professionnels ou d'établissements, et de transmettre en retour aux prestataires de soins les informations pertinentes relatives à leurs activités et leurs recettes, et, s'il y a lieu, à leurs prescriptions. Le SNIIRAM est géré par la CNAM. En 2004, un objectif de définition, de mise en œuvre et d'évaluation de politiques de santé publique est ajouté par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé publique<sup>109</sup>.

Le système national des données de santé (SNDS) est créé par la loi n°2016-41 du 26 janvier de modernisation de notre système de santé du Code de la santé publique<sup>110</sup>. Le « SNDS historique », géré par la CNAM, vise à chaîner le SNIIRAM, le PMSI, la base des causes médicales de décès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm, les données relatives au handicap transmises par les maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) et gérées par la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA), et un échantillon représentatif des données de remboursement par bénéficiaire transmises par des organismes d'assurance maladie complémentaire et géré par la CNAM. La loi n°2016-41 du 26 janvier définit les finalités du SNDS, qui consistent à contribuer (1) à l'information sur la santé ainsi que sur l'offre de soins, la prise en charge médico-sociale et leur qualité ; (2) à la définition, à la mise en œuvre et à l'évaluation des politiques de santé et de protection sociale ; (3) à la connaissance des dépenses de santé, des dépenses d'assurance maladie et des dépenses médico-sociales ; (4) à l'information des professionnels, des structures et des établissements de santé ou médico-sociaux sur leur activité ; (5) à la surveillance, à la veille et à la sécurité sanitaires ; (6) à la recherche, aux études, à l'évaluation et à l'innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale. La loi n°2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé<sup>111</sup> élargit le contenu du SNDS, et le place sous la responsabilité conjointe du groupement d'intérêt public Plateforme des données de santé (« Health Data Hub », qui remplace l'Institut national des données de santé - INDS) et de la CNAM. Le « SNDS historique », renommé « base principale », a vocation à être progressivement complété des données mentionnées dans l'article L. 1461-1 du Code de la santé publique<sup>112</sup>, incluant notamment les données relatives à la perte d'autonomie, les données recueillies par les services de protection maternelle et infantile, et les données issues des dossiers médicaux en santé au travail.

## 1.2. STRUCTURE ET CONTENU DES BASES DISPONIBLES DANS LE SNDS

Les informations fournies ici sur ces bases de données sont issues de l'article publié par Tuppin *et al.* en 2017<sup>113</sup>.

### *Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM)*

Le SNIIRAM comprend trois ensembles de restitution :

- 15 bases thématiques de données agrégées appelées datamarts, et orientés vers une finalité particulière (incluant le suivi des dépenses d'assurance maladie inter-régimes - DAMIR -, assurance maladie offre de soins - AMOS -, des tableaux de bord sur la biologie et la pharmacie, système national inter-régimes des établissements privés – SNIREP) ;
- une base de données individuelles exhaustive des bénéficiaires (datamart de consommation inter-régimes, DCIR) permettant de réaliser des études sur la consommation des soins. Le DCIR contient des informations sur le patient : mois et année de naissance, éventuellement date de décès, sexe, commune de résidence, affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire (CMUC) ou à l'aide à la complémentaire santé (ACS) (remplacées par la complémentaire santé solidaire, CSS - depuis le 1er novembre 2019), attribution de l'aide médicale d'État (AME), indice de défavorisation. Le DCIR contient également des informations sur les remboursements de soins, mentionnant la date de début d'exécution, la date de fin d'exécution (le cas échéant), et le professionnel de santé exécutant (lieu d'exercice, spécialité). Cela concerne les consultations, médicaments (codage CIP), actes de biologie médicale (codage NABM), actes médicaux (codage CCAM), dispositifs médicaux (codage LPP), prestations en espèce (indemnités journalières, IJ ; allocation adulte handicapé, AAH - codage CIM-10), affections de longue durée ouvrant droit à une prise en charge à 100% des soins en rapport avec la pathologie

- exonérante (ALD - codage CIM-10), ou les maladies professionnelles (codage CIM-10) ;
- un échantillon de bénéficiaires (ENDS) (ex-échantillon généraliste des bénéficiaires, EGB). L'ENDS est construit par tirage au sort au 2/100<sup>ème</sup> (contre 1/97<sup>ème</sup> pour l'EGB) de la population couverte par l'assurance maladie en France. Il permet de réaliser des études longitudinales et d'analyser le parcours individuel de près de 660 000 bénéficiaires en ville et à l'hôpital.

### Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)

Le PMSI couvre les soins hospitaliers dans quatre secteurs : médecine, chirurgie, obstétrique (MCO) ; soins de suite et de réadaptation (SSR) ; psychiatrie (recueil d'information médicalisée en psychiatrie, RIM-P), et hospitalisation à domicile (HAD). Le PMSI contient des informations sur les soins réalisés à l'hôpital, mentionnant la date de début d'exécution ou d'entrée, et la date de fin d'exécution, au cours d'une hospitalisation : diagnostics (codage CIM-10), actes médicaux (codage CCAM, CSARR, NGAP), médicaments (codage UCD) ou dispositifs médicaux (codage LPP) onéreux pris en charge en sus des tarifs des séjours, mode de sortie d'hospitalisation (domicile, décès...) ; ou lors d'un passage aux urgences ; ou réalisés en externe : actes et consultations externes. Dans le PMSI MCO, on distingue le diagnostic principal (DP), qui est le problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale ; le diagnostic relié (DR) qui est une précision de la morbidité principale, et qui a pour rôle, en association avec le DP, de rendre compte de la prise en charge du patient lorsque celui-ci n'y suffit pas en termes médico-économique (par exemple, une maladie chronique présente au moment du séjour) ; et le diagnostic associé (DA) qui est une affection, un symptôme ou tout autre motif de recours aux soins coexistant avec le DP, et constituant un problème de santé distinct supplémentaire (une autre affection), ou une complication de la morbidité principale, ou une complication du traitement de la morbidité principale.

### Base des causes médicales de décès

La base des causes médicales de décès comprend des informations sur la date de naissance et de décès du défunt, le sexe, la commune de résidence et de décès, le lieu de décès, et sur les causes de décès, enregistrées selon les recommandations internationales de l'OMS : maladies ou affections morbides à l'origine du décès, et autres facteurs y ayant contribué.

### **1.3. ANONYMISATION ET CHAÎNAGE DES DONNÉES**

Toute personne née en France est inscrite automatiquement au répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP). Les personnes nées à l'étranger, étudiant ou travaillant en France, peuvent également être inscrites au RNIPP. Le RNIPP est un instrument de vérification de l'état civil, géré par l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). L'inscription à ce répertoire entraîne l'attribution du numéro d'inscription au répertoire (NIR), ou numéro de sécurité sociale. Le NIR est un identifiant pérenne et unique tout au long de la vie. Le NIR est crypté et remonté, une fois l'identité de la personne certifiée par l'INSEE, sous le nom de variable `ben_nir_ano` dans le DCIR.

Le « pseudo-NIR » est un identifiant crypté (pseudonymisé) composé de trois éléments : le NIR de l'assuré ouvré de droit, la date de naissance du bénéficiaire des soins, et le code sexe du bénéficiaire. Le pseudo-NIR est restitué dans la variable `ben_nir_psa` dans le DCIR, et `nir_ano_17` dans le PMSI. Le pseudo-NIR est le seul identifiant présent à la fois dans les tables du DCIR et du PMSI. Un même individu peut se voir attribuer plusieurs pseudo-NIR au cours de sa vie. En particulier, un enfant peut être ayant-droit d'un ou deux de ses parents. Il peut donc avoir, à ce moment de la vie, un ou deux pseudo-NIR différents. À l'âge adulte, l'individu devient, généralement, son propre assuré, et est identifié par un nouveau pseudo-NIR. Néanmoins, plusieurs pseudo-NIR peuvent aussi être attribués à un même individu à l'âge adulte. Par exemple, avant 2016, année de mise



en place de la protection universelle maladie (PUMa), un adulte - homme ou femme au foyer - pouvait être assuré par son conjoint. Un changement de situation familiale ou professionnelle pouvait donc entraîner l'attribution d'un nouveau pseudo-NIR.

Les naissances gémellaires de même sexe ont un même pseudo-NIR, et ne sont pas différenciables à l'aide de cette seule variable. Dans le DCIR, la variable `ben_rng_gem` correspond au rang gémellaire, pour le régime général, et permet de distinguer les jumeaux de même sexe. En revanche, dans les autres régimes, `ben_rng_gem` est un rang de bénéficiaire, déterminé lors de l'ouverture des droits. Dans ce cas, un changement de régime peut entraîner l'attribution d'une nouvelle valeur de `ben_rng_gem`. Dans le PMSI, il existe aussi une variable sur le rang de naissance, pour le régime général, mais le manque de fiabilité de cette information ne permet pas de l'utiliser comme variable de chaînage.

Le chaînage entre les données du DCIR et du PMSI, possible à partir de 2006, est réalisé grâce à la correspondance des pseudo-NIR `ben_nir_psa` et `nir_ano_17`. En revanche, le NIR n'étant pas renseigné dans les certificats de décès, le chaînage entre la base des causes médicales de décès et les bases de données DCIR et PMSI s'appuie sur un appariement indirect et déterministe, utilisant sept variables communes (jour, mois et année de décès, mois et année de naissance, sexe et lieu de résidence).

## **2. FORCES ET LIMITES LIÉES À L'UTILISATION DU SNDS POUR LES ÉTUDES DE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE**

### **2.1. FORCES**

Le SNDS présente de nombreuses forces dans le cadre de la réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie. Premièrement, la quasi-exhaustivité nationale du SNDS limite le risque de biais de sélection, et permet de réaliser des études sur des événements ou des expositions médicamenteuses rares, en s'assurant une puissance suffisante. Deuxièmement, la richesse et la variété des données disponibles permettent de réaliser

des études portant sur des thématiques nombreuses et variées. Troisièmement, la profondeur des données disponibles permet l'étude d'évolutions temporelles et le suivi sur de longues périodes. Quatrièmement, les informations enregistrées dans le SNDS sont codées de façon standardisée, vérifiées, et représentent donc une source de données de bonne qualité. Cinquièmement, la collecte en routine de ces données les rend rapidement mobilisables pour les organismes qui disposent d'un accès permanent, constituant un atout majeur en cas d'alerte sanitaire, et sans surcoût spécifique.

## **2.2. LIMITES**

Le SNDS présente certaines limites, principalement liées à l'objectif initial de la création de la base de données, c'est-à-dire le recueil de l'information dans un but de remboursement, et à son caractère évolutif, avec l'intégration dans le temps des données des différents régimes d'assurance maladie, ou des modifications des nomenclatures ou des pratiques de codages. Le SNDS ne contient pas de données concernant le mode de vie des bénéficiaires (statut marital, sédentarité, consommation de tabac ou d'alcool...), ni de données socio-professionnelles. De manière générale, aucun motif, diagnostic, ou résultat liés au remboursement des consultations, délivrances de médicaments (hors autorisations temporaires d'utilisation, ATU), examens de biologie, imagerie, anatomopathologie, ou actes médicaux n'est disponible dans le SNDS. Certaines délivrances de médicaments ne sont pas identifiables. C'est le cas des médicaments délivrés pendant une hospitalisation (hors liste en sus), des médicaments délivrés aux personnes résidant en institution ou en EHPAD avec pharmacie à usage interne, des médicaments fournis dans le cadre d'un essai clinique par le promoteur de l'essai, et des médicaments délivrés en officine hors prescription et non remboursés. De la même manière, le PMSI ne comprend pas d'information sur les actes réalisés pendant le séjour hospitalier s'ils sont pris en charge dans le tarif forfaitaire de l'hospitalisation, ou s'ils ne sont pas déterminants dans la classification GHM. En outre, des défauts de qualité de

codage, le codage par défaut ou en excès lié à une mauvaise application des règles du guide méthodologique du PMSI, constituent également une limite importante du SNDS. Enfin, l'exhaustivité de certaines données, dont la date de décès et les ALD, dépend du régime d'affiliation des bénéficiaires. Les données les plus complètes sont obtenues pour les individus affiliés au régime général (travailleurs salariés), qui représentent 75% de la population résidant en France.

### **3. ACCÈS AUX DONNÉES**

Les données potentiellement ré-identifiantes sont accessibles en environnement maîtrisé, respectant le référentiel de sécurité, avec des accès au SNDS régulés sur autorisation pérenne, pour l'État et ses agences, les établissements publics et les organismes chargés d'une mission de service public (recherches, sphère santé,...) listés dans le décret n°2016-1871 du 26 décembre 2016 : en déclinant les accès selon les niveaux d'agrégation des données (individuelles/agrégées bénéficiaires, ...), et les historiques accessibles. Dans ce cadre, EPI-PHARE, via ses membres habilités, dispose d'un accès avec une profondeur d'historique maximale de 19 ans plus l'année en cours. Néanmoins, les données sont disponibles à partir de 2006, date du chaînage DCIR/PMSI.

#### *Logiciel statistique*

Les analyses ont été conduites à l'aide du logiciel SAS EG version 7.15 (Copyright © 2017 SAS Institute Inc. Cary, NC, USA).

## **CHAPITRE 3 – UTILISATION DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS CHEZ L'ADULTE, EN FRANCE**

---

## 1. INTRODUCTION

À ce jour, peu de données permettent de caractériser l'utilisation des IPP chez l'adulte en France, car la plupart des études existantes reposent sur de petits nombres de patients, et sur des populations sélectionnées (par exemple<sup>114-119</sup>). Deux études récentes ont été réalisées à l'échelle nationale, à partir du SNDS. La première était basée sur les données de l'EGB<sup>120</sup>. Par extrapolation, les auteurs ont estimé que l'utilisation d'IPP pouvait concerner, au minimum, 13 millions de personnes en France en 2016<sup>120</sup>. Une seconde étude, réalisée par la CNAM, et visant à analyser la fréquence, les modalités et les coûts afférents à l'utilisation des différentes classes de médicaments gastro-intestinaux, a montré que 13,9 millions de personnes affiliées au régime général avaient reçu au moins une délivrance d'IPP en 2016<sup>121</sup>.

Rappelons que les IPP ont trois indications principales<sup>8,9</sup> : le traitement du RGO avec ou sans œsophagite, le traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS et leur prévention et chez les patients à risque, et le traitement des ulcères gastroduodénaux avec ou sans infection à *Helicobacter pylori*. Cependant, dans la pratique clinique, la prescription en dehors des conditions de l'AMM est largement observée, notamment en prévention, chez des patients non à risque, des lésions liées à l'utilisation de gastrotoxiques potentiels (ou supposés comme tels), tels que les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants, les corticoïdes, la chimiothérapie ou la radiothérapie anticancéreuses, en l'absence de co-traitement par AINS, mais aussi dans la prise en charge de symptômes extradiigestifs imputés à un RGO non documenté, ou dans la dyspepsie<sup>9,16,122</sup>.

## 2. OBJECTIF

L'objectif était de décrire l'utilisation des IPP délivrés en ville sur prescription médicale, dans l'ensemble de la population française adulte, quel que soit le régime d'assurance maladie.

### **3. MÉTHODES**

#### **3.1. POPULATION**

Nous avons identifié tous les individus âgés d'au moins 18 ans en 2015, et ayant reçu une délivrance d'IPP entre le 1er janvier et le 31 décembre 2015. La date de référence était la première date de délivrance d'IPP en 2015. Les sujets n'ayant pas reçu de délivrance d'IPP dans les 12 mois précédant la date de référence ont été définis comme utilisateurs incidents. Les utilisateurs incidents ont été suivis de la date de référence à la date d'arrêt du traitement initial, ou au maximum pendant un an.

#### **3.2. EXPOSITION D'INTÉRÊT**

L'exposition aux IPP a été définie par la délivrance d'oméprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabéprazole, ou ésoméprazole, identifiés par les codes ATC A02BC01 à A02BC05.

Chez les utilisateurs incidents, nous nous sommes intéressés à l'épisode initial de traitement par IPP, défini comme un traitement continu débuté à la date de référence.

##### *Durée de l'épisode initial de traitement par IPP*

Dans une première étape, afin de calculer la durée couverte par chaque délivrance, nous avons considéré, dans le cas général, qu'une unité d'IPP délivrée (comprimé, gélule...) correspondait à un jour de traitement. Toutefois, l'éradication d'*Helicobacter pylori* peut nécessiter un traitement par IPP à double dose. Dans ce cas, nous avons considéré que deux unités délivrées correspondaient à un jour de traitement. La deuxième étape consistait à déterminer le nombre de délivrances consécutives appartenant à l'épisode initial de traitement par IPP. Afin de permettre certaines irrégularités dans le renouvellement des délivrances, qui ne seraient pas pour autant liées à une interruption du traitement, nous avons introduit une « période de grâce ». La période de grâce est un délai ajouté à la durée couverte par une délivrance. Nous l'avons fixée ici à 30 jours. Le

traitement initial était donc considéré comme poursuivi tant qu'il s'écoulait moins de 30 jours entre la date calculée de fin de couverture d'une délivrance et la date de délivrance suivante. Dès lors qu'il s'écoulait plus de 30 jours, le traitement était considéré comme interrompu. La durée de l'épisode de traitement initial correspondait alors au délai entre la date de référence et la date de fin de couverture de la dernière délivrance de l'épisode.

En l'absence de consensus sur la durée optimale de traitement IPP, et de définition admise sur la durée d'utilisation à long terme<sup>123,124</sup>, nous nous sommes appuyés sur les informations contenues dans les RCP. Les sujets ont donc été identifiés comme des utilisateurs à long terme s'ils avaient été exposés à une durée de traitement supérieure à 6 mois.

### *Dose prescrite journalière*

Nous avons calculé la dose prescrite journalière à la date de référence, exprimée en DDJ, selon la formule suivante : Dose prescrite journalière = Nombre de boîtes délivrées x Dosage / DDJ.

### *Algorithme d'identification des contextes de traitement*

L'indication des traitements prescrits en ville n'est pas renseignée dans le SNDS. Néanmoins, nous avons pu déterminer des contextes d'initiation de traitement par IPP à l'aide des informations disponibles sur les diagnostics hospitaliers, les délivrances d'autres traitements médicamenteux, ou la réalisation d'actes médicaux ou de biologie médicale. Un contexte de traitement a été attribué à chaque utilisateur incident selon un algorithme établi sur la base des données de la littérature nationale et internationale<sup>8,9,11,16,122,125</sup>, et d'avis d'experts. L'algorithme a été conçu pour rechercher en priorité une indication conforme aux recommandations françaises : l'éradication d'*Helicobacter pylori*, ou le traitement ou la prévention des lésions gastroduodénales associés aux AINS. Nous avons ensuite considéré les indications potentiellement non conformes aux recommandations

françaises, mais observées en pratique clinique, c'est-à-dire l'utilisation avec un traitement potentiellement gastrotoxique (antiagrégants plaquettaires ou anticoagulant, corticothérapie, chimiothérapie ou radiothérapie des cancers), sans AINS associé. Puis, nous avons recherché un diagnostic de lésion digestive codé lors d'une hospitalisation. Enfin, pour les patients non classés dans les catégories précédentes, le contexte a été considérée comme indéterminé. Ces contextes de traitement étaient mutuellement exclusifs (Figure 5).



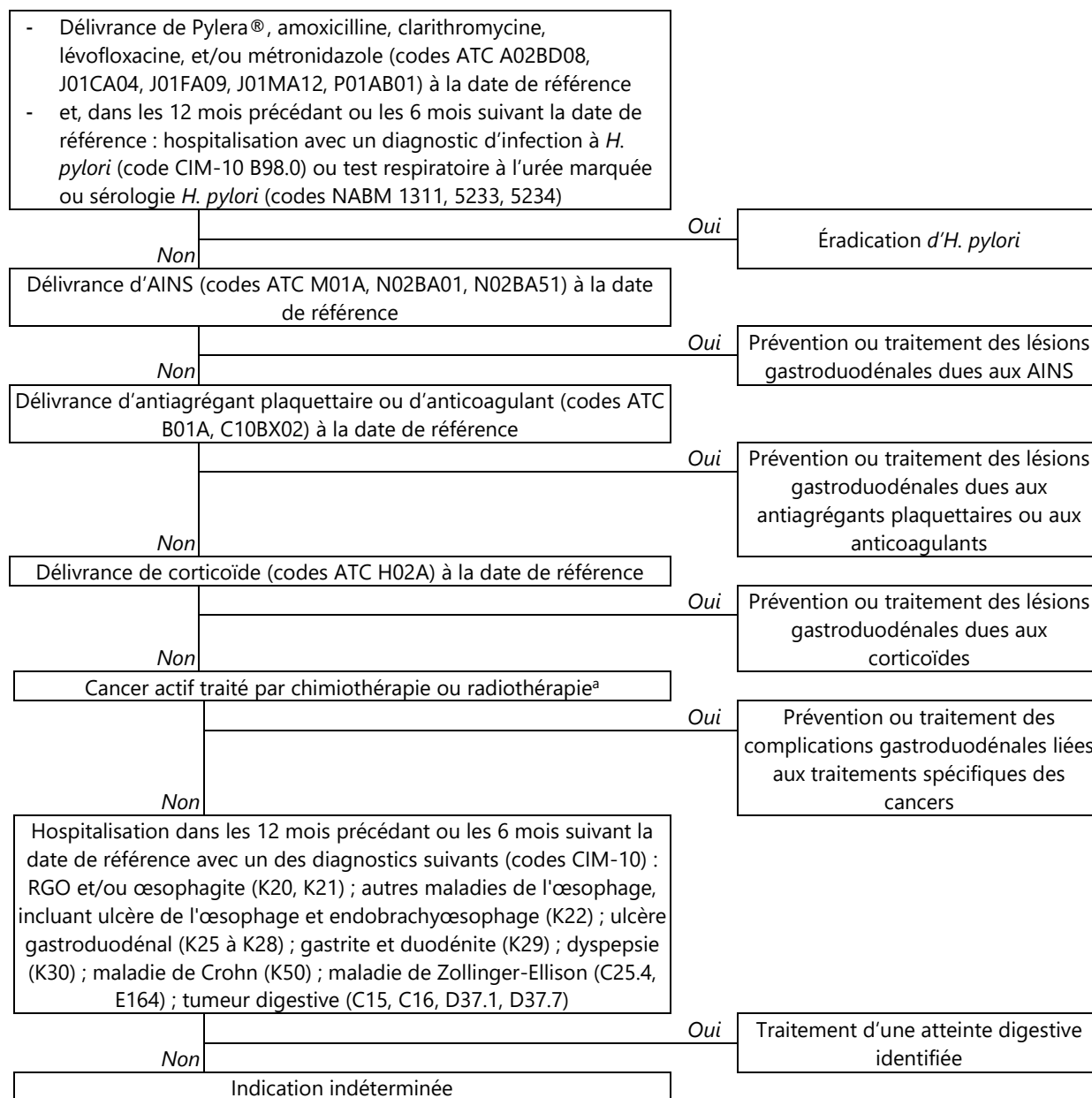


Figure 5. Algorithme d'identification des contextes de traitement par IPP

<sup>a</sup>Les codes utilisés ont été détaillés dans le rapport ANSM<sup>126</sup>

### 3.3. CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES ET MÉDICALES

Les caractéristiques sociodémographiques recueillies à la date de référence étaient le sexe, l'âge (en années), et l'affiliation à la CMUC.

Nous avons identifié les actes médicaux, les traitements médicamenteux, et les diagnostics relatifs à l'appareil digestif.

Les actes médicaux touchant la sphère digestive, recherchés dans l'année précédant ou les 6 mois suivant la date de référence, étaient les suivants (codes CCAM) : endoscopie de la partie haute du tube digestif jusqu'à l'angle duodéno-jéjunal (HEQE002), manométrie œsophagienne sur 24 heures, avec mesure du pH (HEQD001), pH-métrie œsophagienne et/ou gastrique sur 24 heures (HEQD002), manométrie œsophagienne (HEQD003), endoscopie œsogastroduodénale avec test à l'uréase, après l'âge de 6 ans (HEQE005), radiographie de l'œsophage avec opacification par produit de contraste (transit œsophagien, HEQH001), radiographie œsogastroduodénale avec opacification par produit de contraste (transit œsogastroduodéal ou TOGD, HEQH001), biopsie et/ou brossage cytologique de la paroi du tube digestif ou de conduit bilio-pancréatique, au cours d'une endoscopie diagnostique (HZHE002).

Les autres traitements médicamenteux des troubles de l'acidité, identifiés par une délivrance dans les 30 jours précédant ou suivant la date de référence, étaient les suivants (codes ATC) : antiacides (A02A), anti-H2 (A02BA), misoprostol (A02BB01), sucralfate (A02BX02), acide alginique (A02BX13).

Les diagnostics hospitaliers de pathologies gastro-intestinales, recherchés dans les 12 mois précédant ou les 6 mois suivant la date de référence, étaient les suivants (codes CIM-10) : œsophagite (K20), RGO avec œsophagite (K210), RGO sans œsophagite (K219), autres maladies de l'œsophage, incluant l'ulcère de l'œsophage et l'endobrachyœsophage (K22), ulcère gastroduodéal (K25 à K28), dyspepsie (K30), maladie de Crohn (K50), maladie de Zollinger-Ellison (E164, C25.4), tumeur digestive (C15, C16, D37.1, D37.7).

### **3.4. ANALYSES STATISTIQUES**

La prévalence d'utilisation des IPP en 2015 a été calculée en divisant le nombre total d'utilisateurs d'IPP entre le 1er janvier et le 31 décembre par les effectifs de la population adulte française totale estimés par l'INSEE au 1er janvier 2015<sup>127</sup>. L'incidence d'utilisation des IPP a été calculée en divisant le nombre d'utilisateurs incidents en 2015 par la

population à risque en 2015<sup>128</sup>. Les caractéristiques des utilisateurs incidents et de leur traitement par IPP ont été décrites, globalement et séparément par contexte de traitement.

La représentation graphique du plan d'étude<sup>129</sup> est présentée en Annexes 2 - Figure S1.

Conformément aux obligations en matière de protection des données personnelles<sup>130</sup>, cette étude a été enregistrée dans le registre des traitements d'EPI-PHARE.

## 4. RÉSULTATS

### 4.1. POPULATION D'ÉTUDE

Au total, 15 388 419 individus âgés de 18 ans ou plus avaient reçu au moins une délivrance d'IPP en 2015 (57,0% de femmes, âge moyen 57,0 ans). La prévalence d'utilisation des IPP était de 29,8% dans l'ensemble de la population adulte française, 25,1% chez les 18-65 ans et 46,4% chez les plus de 65 ans, 24,5% chez les hommes et 35,6% chez les femmes (Table 3).

Table 3. Prévalence d'utilisation des IPP chez l'adulte, en France en 2015, par classe d'âge et par sexe

	Nombre d'utilisateurs d'IPP en 2015	Population au 1er janvier 2015 <sup>a</sup>	Prévalence d'utilisation des IPP (%)
Ensemble	15 388 419	51 645 958	29,8
Par classe d'âge			
18-65 ans	10 096 055	40 229 778	25,1
>65 ans	5 292 364	11 416 180	46,4
Par sexe			
Hommes	6 618 947	27 044 186	24,5
Femmes	8 769 472	24 601 772	35,6

<sup>a</sup>Source : INSEE<sup>127</sup>

Parmi les utilisateurs d'IPP en 2015, 7 399 303 étaient des utilisateurs incidents. L'incidence d'utilisation, calculée par le rapport du nombre d'utilisateurs incidents d'IPP en 2015 et du nombre de personnes-années à risque en 2015, soit 7 399 303 / (51 645 958-15 388 419), était de 20,4 pour 100 personnes-années.

## 4.2. DESCRIPTION DU TRAITEMENT PAR IPP CHEZ LES UTILISATEURS INCIDENTS, TOUTES INDICATIONS CONFONDUES

Parmi les utilisateurs incidents, 56,5% étaient des femmes, et l'âge moyen était de 50,8 ans. Parmi les 18-65 ans, 11,4% étaient affiliés à la CMUC (Table 4).

L'oméprazole était l'IPP le plus souvent délivré à la date de référence, pour 44,7% des utilisateurs incidents (N=3 306 758), suivi par l'ésoméprazole (N=2 131 153, 28,8%). Le traitement par IPP avait été initié par un prescripteur libéral dans 73,9% des cas (N=5 466 855), dont 87,1% de médecins généralistes (N=4 759 479), et 1,7% d'hépatogastroentérologues (N=94 885). La grande majorité des utilisateurs incidents n'avaient reçu qu'une seule délivrance d'IPP au cours de l'épisode initial de traitement (N=5 769 936, 78,0%). La durée de l'épisode initial était en moyenne de 40,9 jours, et cette valeur était presque deux fois plus élevée chez les plus de 65 ans que chez les 18-65 ans (65,0 jours contre 34,3 jours). Les utilisateurs au long cours (>6 mois de traitement) représentaient 4,1% de l'ensemble des utilisateurs incidents (N=301 711), 2,4% des 18-65 ans (N=137 661), et 10,2% des plus de 65 ans (N=164 058) (Table 4). Lorsque le traitement était initialement prescrit par un médecin hospitalier, il était poursuivi au long cours dans 8,0% des cas (N=82 510), contre 3,1% lorsque la prescription initiale était réalisée par un médecin libéral (N=170 753).

Les contextes d'initiation de traitement, déterminés à la date de référence, étaient les suivants : l'éradication d'*Helicobacter pylori*, pour 0,5% des utilisateurs incidents (N=38 760) ; la prévention ou le traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS, pour 53,5% (N=3 956 386) ; la prévention ou le traitement des lésions gastroduodénales dues aux antiagrégants plaquettaires ou aux anticoagulants, pour 5,2% (N=386 035) ; la prévention ou le traitement des lésions gastroduodénales dues aux corticoïdes, pour 5,3% (N=393 643) ; la prévention ou le traitement des lésions gastroduodénales dues aux traitements des cancers pour 0,5% (N=37 799) ; et le traitement d'une atteinte gastro-

intestinale identifiée par un séjour hospitalier, pour 2,5% (N=187 879). Le contexte de traitement est resté indéterminé pour 32,4% des utilisateurs incidents (N=2 398 801).

Des différences marquées ont été observées selon les classes d'âge. L'IPP était initié en prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez 56,2% des 18-65 ans (N=3 257 793), contre 43,5% des plus de 65 ans (N=698 593). L'initiation en prévention ou traitement des lésions dues aux antiagrégants plaquettaires ou aux anticoagulants représentait 2,4% des 18-65 ans (N=139 611), contre 15,3% des plus de 65 ans (N=246 424) (Table 4).

Table 4. Caractéristiques de l'utilisation incidente d'IPP chez l'adulte, en France en 2015, globalement et par classe d'âge

	Ensemble (N=7 399 303)	18-65 ans (N=5 792 716)	>65 ans (N=1 606 587)
<b>Caractéristiques sociodémographiques</b>			
Âge (en années),			
Moyenne (écart-type)	50,8 (17,6)		
Médiane (P25-P75)	50 (37-64)		
Sexe, n (%)			
Hommes	3 220 199 (43,5)	2 553 167 (44,1)	667 032 (41,5)
Femmes	4 179 104 (56,5)	3 239 549 (55,9)	939 555 (58,5)
CMUC <sup>a</sup> , n (%)		661 135 (11,4)	
Indice de défavorisation (quintiles), n (%)			
1 (favorisé)	1 362 214 (18,4)	1 073 009 (18,5)	289 205 (18,0)
2	1 458 088 (19,7)	1 153 931 (19,9)	304 157 (18,9)
3	1 419 411 (19,2)	1 110 170 (19,2)	309 241 (19,3)
4	1 416 005 (19,1)	1 095 221 (18,9)	320 784 (20,0)
5 (défavorisé)	1 407 706 (19,0)	1 100 649 (19,0)	307 057 (19,1)
Manquant	335 879 (4,5)	259 736 (4,5)	76 143 (4,7)
<b>Caractéristiques du traitement initial par IPP</b>			
IPP délivré à la date de référence, n (%)			
Oméprazole	3 306 758 (44,7)	2 657 983 (45,9)	648 775 (40,4)
Pantoprazole	1 043 274 (14,1)	764 058 (13,2)	279 216 (17,4)
Lansoprazole	620 727 (8,4)	470 077 (8,1)	150 650 (9,4)
Rabéprazole	297 391 (4,0)	222 632 (3,8)	74 759 (4,7)
Ésoméprazole	2 131 153 (28,8)	1 677 966 (29,0)	453 187 (28,2)
Statut et spécialité du prescripteur à la date de référence, n (%)			
Hospitalier	1 033 158 (14,0)	815 996 (14,1)	217 162 (13,5)
Libéral, dont <sup>b</sup> , n (%)	5 466 855 (73,9)	4 335 449 (74,8)	1 131 406 (70,4)
Généraliste	4 759 479 (87,1)	3 777 308 (87,1)	982 171 (86,8)
Hépatogastroentérologue	94 885 (1,7)	72 712 (1,7)	22 173 (2,0)
Autre spécialité	570 523 (10,4)	448 083 (10,3)	122 440 (10,8)
Spécialité manquante	41 968 (0,8)	37 346 (0,9)	4 622 (0,4)
Statut manquant	899 290 (12,2)	641 271 (11,1)	258 019 (16,1)

(Table 4, suite)

	Ensemble (N=7 399 303)	18-65 ans (N=5 792 716)	>65 ans (N=1 606 587)
<b>Nombre de délivrances au cours de l'épisode initial de traitement</b>			
Moyenne (écart-type)	1,7 (2,2)	1,5 (1,7)	2,5 (3,3)
Médiane (P25-P75) (en jours)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-2)
1 seule délivrance, n (%)	5 769 936 (78,0)	4 683 009 (80,8)	1 086 927 (67,7)
<b>Durée de l'épisode initial de traitement</b>			
Moyenne (écart-type)	40,9 (65,9)	34,3 (51,5)	65,0 (98,4)
Médiane (P25-P75) (en jours)	28 (14-28)	28 (14-28)	28 (14-56)
>6 mois, n (%)	301 719 (4,1)	137 661 (2,4)	164 058 (10,2)
<b>Dose prescrite journalière (en DDJ)</b>			
Moyenne (écart-type)	0,9 (0,5)	0,9 (0,5)	0,9 (0,5)
Médiane (P25-P75)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,7-1,0)
≤1 DDJ, n (%)	6 479 922 (87,6)	5 076 600 (87,6)	1 403 322 (87,4)
<b>Contexte de traitement, n (%)</b>			
Éradication d' <i>H. pylori</i>	38 760 (0,5)	31 239 (0,5)	7 521 (0,5)
Prévention/traitement des lésions dues aux AINS	3 956 386 (53,5)	3 257 793 (56,2)	698 593 (43,5)
Prévention/traitement des lésions dues aux antiagrégants plaquettaires ou aux anticoagulants	386 035 (5,2)	139 611 (2,4)	246 424 (15,3)
Prévention/traitement des lésions dues aux corticoïdes	393 643 (5,3)	300 513 (5,2)	93 130 (5,8)
Prévention/traitement des lésions dues aux traitements des cancers	37 799 (0,5)	19 544 (0,3)	18 255 (1,1)
Traitement d'une atteinte digestive identifiée	187 879 (2,5)	137 710 (2,4)	50 169 (3,1)
Indéterminée	2 398 801 (32,4)	1 906 306 (32,9)	492 495 (30,7)

<sup>a</sup>Disponible chez les individus de 65 ans ou moins

<sup>b</sup>L'information sur la spécialité est disponible pour les médecins libéraux uniquement

### 4.3. DESCRIPTION DU TRAITEMENT PAR IPP CHEZ LES UTILISATEURS INCIDENTS, PAR CONTEXTE DE TRAITEMENT

Éradication d'*Helicobacter pylori* (N=38 760 ; 59,1% de femmes ; âge moyen de 50,7 ans) : le traitement avait été le plus souvent initié par un médecin libéral, dans 71,7% des cas, dont 64,2% de généralistes et 30,3% d'hépto-gastroentérologues. La durée moyenne du traitement était de 24,7 jours. On comptait 69,9% de patients ayant subi au moins un acte médical touchant la sphère digestive, et 51,4% avaient été hospitalisés avec au moins un diagnostic de pathologie gastro-intestinale, le plus souvent gastrite ou duodénite (Table 5).

Prévention ou traitement des lésions dues aux AINS (N=3 956 386 ; 54,7% de femmes, âge moyen de 49,8 ans) : les traitements par IPP avaient été très largement initiés par des

médecins généralistes libéraux. La durée moyenne du traitement était de 24,6 jours. Seuls 2,3% des individus avaient subi un acte médical touchant la sphère digestive (Table 5). Dans 90,7% des cas (N=3 588 119), les traitements par IPP et AINS avaient été initiés le même jour, c'est-à-dire que les patients n'avaient pas d'antécédent de délivrance d'AINS dans une fenêtre de 30 jours précédant la date de référence. Parmi ces patients, cependant, 76,1% des individus (N=2 731 948) ne présentaient pas de facteur de risque mesurable de lésion gastroduodénale (c'est-à-dire un âge supérieur à 65 ans, une thérapie antiplaquettaire, anticoagulante ou corticoïde concomitante, ou un antécédent d'ulcère gastroduodénal) justifiant la co-initiation prophylactique d'un IPP avec l'AINS. Lorsque l'on portait la fenêtre de recherche à 60 jours (puis à 90 jours), 85,0% (N=3 361 713) (respectivement 80,8%, N=3 197 930 80) des individus étaient des co-initiateurs d'IPP et d'AINS, dont 81,3% (N=2 734 061) (respectivement 85,4%, N=2 730 033) ne présentaient pas de facteur de risque de lésion gastroduodénale.

Prévention ou traitement des lésions dues aux antiagrégants plaquettaires ou aux anticoagulants (N=386 035 ; 53,8% d'hommes, âge moyen de 69,4 ans) : la durée moyenne du traitement par IPP était de 133,3 jours, et 28,3% des patients avaient poursuivi le traitement par IPP pendant plus de 6 mois. Une exploration digestive avait été pratiquée chez 13,7% des patients, et 7,2% avaient été hospitalisés avec un diagnostic de maladie gastro-intestinale (Table 5).

Prévention ou traitement des lésions dues aux corticoïdes (N=393 643 ; 56,8% de femmes, âge moyen de 52,2 ans) : la durée moyenne du traitement par IPP était de 36,5 jours. Seuls 4,8% des patients avaient subi une exploration digestive, et 2,7% avaient été hospitalisés avec un diagnostic de maladie gastro-intestinale (Table 5).

Prévention ou traitement des lésions dues aux traitements des cancers (N=37 799 ; 58,8% de femmes, âge moyen de 63,9 ans) : les patients étaient traités en moyenne pendant 72,1 jours. Une exploration digestive avait été réalisée chez 18,3% des patients (principalement

une endoscopie digestive haute), et 10,3% avaient été hospitalisés avec un diagnostic de maladie gastro-intestinale (le plus souvent une gastrite ou duodénite) (Table 5).

Autres atteintes digestives (N=187 879 ; 52,9% de femmes ; âge moyen 53,8 ans) : les diagnostics les plus représentés étaient la gastrite ou la duodénite (60,3%), le RGO (20,5%), et l'œsophagite (13,2%). Le traitement par IPP avait été le plus souvent initié par un médecin libéral généraliste ou hépato-gastroentérologue. La durée moyenne du traitement était de 89,4 jours. Au moment de l'initiation du traitement, une grande majorité des patients (91,4%) avait bénéficié d'une exploration digestive (principalement une endoscopie digestive haute), et 20,2% avaient reçu une délivrance d'un autre traitement médicamenteux des pathologies liées à l'acidité gastrique (Table 5).

Contexte indéterminée (N=2 398 801 ; 61,2% de femmes, âge moyen de 48,9 ans) : le traitement avait été plus souvent initié par un médecin libéral généraliste. La durée moyenne du traitement était de 49,8 jours (Table 5). Une endoscopie digestive haute est recommandée, avant l'instauration du traitement par IPP, chez les 60 ans et plus présentant des symptômes de RGO, afin de dépister une éventuelle lésion néoplasique ou des lésions d'œsophagite<sup>8</sup>. Elle avait été réalisée chez 7,9% des patients de cette classe d'âge (N=56 769), contre 6,3% des 18-59 ans (N=105 075).



Table 5. Caractéristiques de l'utilisation incidente d'IPP chez l'adulte, en France en 2015, par contexte de traitement

	Éradication d'H. pylori (N=38 760)	AINS (N=3 956 386)	Prévention/traitement des lésions dues aux Antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants (N=386 035)	Corticoïdes (N=393 643)	Traitements des cancers (N=37 799)	Autre atteinte digestive (N=187 879)	Contexte indéterminé (N=2 398 801)
<b>Caractéristiques sociodémographiques</b>							
Âge (en années)							
Moyenne (écart-type)	50,7 (15,8)	49,8 (16,2)	69,4 (15,6)	52,2 (17,6)	63,9 (13,9)	53,8 (17,2)	48,9 (18,4)
Médiane (P25-P75)	51 (38-63)	50 (38-61)	71 (60-81)	52 (39-65)	65 (55-74)	54 (41-66)	48 (33-63)
Sexe, %							
Hommes	40,9	45,3	53,8	43,2	41,2	47,1	38,8
Femmes	59,1	54,7	46,2	56,8	58,8	52,9	61,2
CMUC <sup>a</sup> , n (%)	18,6	9,7	12,9	9,5	10,4	12,1	14,4
Indice de défavorisation (quintiles), n (%)							
1 (favorisé)	19,7	18,4	15,5	19,8	19,2	20,8	18,5
2	18,6	20,0	17,9	20,2	19,5	20,0	19,5
3	18,0	19,4	19,2	19,1	19,0	19,1	18,9
4	16,5	19,4	20,8	18,9	19,5	17,7	18,6
5 (défavorisé)	17,5	18,6	22,6	18,0	18,7	17,9	19,5
Manquant	9,8	4,3	4,0	4,1	4,2	4,4	5,0
<b>Caractéristiques du traitement initial par IPP</b>							
IPP délivré à la date de référence, %							
Oméprazole	51,0	50,8	22,1	46,8	29,1	24,3	39,6
Pantoprazole	10,7	13,2	26,6	12,9	15,4	18,7	13,4
Lansoprazole	4,3	8,0	8,4	8,2	7,4	8,1	9,2
Rabéprazole	6,1	2,9	4,2	3,5	3,6	7,4	5,7
Ésoméprazole	28,0	25,1	38,7	28,6	44,5	41,4	32,2

(Table 5, suite)

	Éradication d'H. pylori (N=38 760)	AINS (N=3 956 386)	Prévention/traitement des lésions dues aux			Autre atteinte digestive (N=187 879)	Contexte indéterminé (N=2 398 801)
			Antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants (N=386 035)	Corticoïdes (N=393 643)	Traitements des cancers (N=37 799)		
<b>Caractéristiques du traitement initial par IPP (suite)</b>							
Statut et spécialité du prescripteur à la date de référence, %							
Hospitalier	17,7	13,1	33,6	13,2	38,2	16,4	11,3
Libéral, dont <sup>b</sup> , %	71,7	74,8	49,5	73,7	48,9	70,7	77,4
Généraliste	64,2	87,2	82,6	83,1	76,3	73,8	89,8
Hépto-gastroentérologue	30,3	0,4	1,0	0,5	4,0	20,0	2,0
Autre spécialité	5,2	11,7	16,3	15,0	19,4	6,0	7,4
Spécialité manquante	0,3	0,7	0,2	1,5	0,3	0,3	0,8
Statut manquant	10,6	12,1	17,0	13,2	12,9	13,0	11,3
Nombre de délivrances au cours de l'épisode initial de traitement							
Moyenne (écart-type)	1,4 (1,3)	1,3 (1,1)	4,7 (4,8)	1,6 (1,9)	2,6 (3,1)	3,1 (3,5)	1,8 (2,3)
Médiane (P25-P75)	1 (1-1)	1 (1-1)	2 (1-8)	1 (1-1)	1 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)
1 seule délivrance, %	81,8	85,0	43,5	79,3	56,7	46,9	74,5
Durée de l'épisode initial de traitement							
Moyenne (écart-type)	24,7 (35,7)	24,6 (33,4)	133,3 (139,7)	36,5 (57,6)	72,1 (87,4)	89,4 (103,3)	49,8 (69,3)
Médiane (P25-P75)	14 (14-26)	14 (14-28)	57 (28-230)	28 (14-28)	28 (28-77)	45 (28-98)	28 (28-42)
>6 mois, %	1,1	0,9	28,3	3,1	9,5	13,7	4,9
Dose prescrite journalière (en DDJ)							
Moyenne (écart-type)	1,4 (1,1)	0,9 (0,4)	0,9 (0,6)	0,9 (0,4)	1,0 (0,5)	1,1 (0,7)	1,0 (0,5)
Médiane (P25-P75)	1,0 (1,0-1,3)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,5-1,0)	1,0 (0,7-1,0)	1,0 (0,7-1,3)	1,0 (1,0-1,3)	1,0 (0,7-1,0)
≤1 DDJ, n (%)	67,1	92,7	81,9	87,7	74,2	66,5	82,3

(Table 5, suite)

	Éradication d'H. pylori (N=38 760)	AINS (N=3 956 386)	Prévention/traitement des lésions dues aux Antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants (N=386 035)	Corticoïdes (N=393 643)	Traitements des cancers (N=37 799)	Autre atteinte digestive (N=187 879)	Contexte indéterminé (N=2 398 801)
<b>Actes médicaux, traitements médicamenteux, et diagnostics relatifs à l'appareil digestif</b>							
Actes médicaux <sup>a</sup> , dont (%)	69,9	2,3	13,7	4,8	18,3	91,4	7,3
Endoscopie de la partie haute du tube digestif	97,8	87,9	91,6	88,0	87,5	98,3	92,9
TOGD	8,7	7,1	19,9	5,8	6,5	3,8	6,0
Biopsie / brossage cytologique	48,0	39,2	34,2	38,6	36,5	50,5	19,4
Autres	2,2	2,3	2,7	2,9	2,7	1,8	2,4
Autres médicaments des pathologies liées à l'acidité gastrique <sup>c</sup> , dont, %	7,2	2,4	6,4	5,3	18,8	20,2	18,3
Antiacides	30,9	24,0	18,8	20,5	16,4	28,8	23,3
Anti-H2	12,2	7,5	7,9	7,2	5,7	6,3	3,4
Acide alginique	59,9	68,3	73,8	71,6	74,5	68,2	75,4
Autres	2,92	2,49	2,05	3,32	7,23	3,22	1,03
Diagnostics <sup>c</sup> , dont, %	51,4	1,1	7,2	2,7	10,3	100,0	0,0
Œsophagite	3,8	8,5	11,4	9,7	14,1	13,2	
RGO avec ou sans œsophagite	7,9	18,8	14,6	17,1	14,0	20,5	
Autres maladies de l'œsophage	4,2	8,0	11,7	9,9	16,4	11,4	
Ulcère gastroduodénal	6,2	6,3	22,0	7,5	13,8	10,5	
Gastrite et duodénite	92,0	61,6	50,3	47,2	36,3	60,3	
Maladie de Crohn	1,3	6,6	3,5	18,4	1,9	4,0	
Cancer de l'estomac ou de l'œsophage	0,5	3,2	7,2	7,3	28,4	3,4	

<sup>a</sup>Chez les individus de 65 ans ou moins

<sup>b</sup>L'information sur la spécialité est disponible pour les médecins libéraux uniquement

<sup>c</sup>Chaque patient pouvait avoir subi plusieurs actes médicaux, présenté plusieurs diagnostics, ou avoir reçu la délivrance de différents traitements des troubles de l'acidité gastrique

## 5. DISCUSSION

### 5.1. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

En 2015, 15,4 millions d'adultes ont reçu une délivrance d'IPP, soit une prévalence de 30%. Près de la moitié étaient des utilisateurs incidents. La très grande majorité des utilisateurs incidents n'avaient reçu qu'une seule délivrance d'IPP au cours du suivi, cependant, 10% des plus de 65 ans étaient des utilisateurs au long cours. Nous avons observé, pour plus de la moitié des utilisateurs incidents, une co-initiation de l'IPP avec un AINS, très largement en l'absence de facteur de risque mesurable justifiant la prescription d'une gastroprotection prophylactique. Enfin, sur la base des informations disponibles dans le SNDS, le contexte de traitement par IPP n'a pas pu être déterminé dans presque un tiers des cas.

### 5.2. COMPARAISON AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

De nombreuses études, mesurant l'utilisation d'IPP dans les dix dernières années, ont été conduites dans d'autres pays, à l'échelle régionale ou nationale, en population générale. La prévalence d'utilisation était inférieure à 10% au Japon (5,3% d'utilisateurs d'IPP en 2019)<sup>131</sup>, et aux États-Unis (6,7% en 2016-2017)<sup>132</sup>, comprise entre 10 et 20% en Australie (12,6% en 2016)<sup>133</sup>, en Israël (12,7 en 2015)<sup>134</sup>, en Allemagne (14,7% des femmes, et 12,2% des hommes en 2018)<sup>135</sup>, en Hongrie (14,0% en 2018)<sup>136</sup>, au Royaume-Uni (15,0% en 2014, 14,2% en 2018)<sup>137,138</sup>, en Italie (14,9% en 2015)<sup>139</sup>, en Islande (15,5% en 2015)<sup>140</sup>, et en Espagne (18,1% en 2015)<sup>141</sup>, et supérieure à 20% en Suisse (23,1% en 2017)<sup>142</sup>. Bien que les différences entre les populations incluses dans les études puissent expliquer en partie les variations observées, la comparaison aux données de la littérature internationale montre que la prévalence d'utilisation des IPP est particulièrement importante en France. En France, comme ailleurs<sup>131-143</sup>, l'utilisation d'IPP est plus importante chez les femmes, et chez les sujets âgés. Les femmes souffriraient plus fréquemment de symptômes du

reflux<sup>144</sup>, et manifesteraient des comportements de recours aux soins de santé différents des hommes, notamment en consultant plus souvent<sup>144,145</sup>. Cela pourrait conduire à des prescriptions plus répandues d'IPP. L'utilisation plus importante chez les personnes âgées peut s'expliquer par la prévalence importante, dans cette classe d'âge, des arthropathies, qui peuvent être traitées au long cours par AINS, et des pathologies cardiovasculaires traitées par antiagrégants plaquettaires et anticoagulants, créant un besoin accru de gastroprotection.

Au total, dans notre étude, l'utilisation d'IPP en association à un traitement gastrotoxique, comme les AINS, ou considéré comme tel par les prescripteurs, parmi lesquels les anticoagulants ou les antiagrégants plaquettaires, les corticoïdes, ou les traitements des cancers, représentait 64,5% des cas. La très large part d'utilisation dans ce contexte, également observée dans les autres pays, appuie l'hypothèse selon laquelle les IPP sont plus souvent prescrits à des fins de prévention plutôt que de traitement, y compris en l'absence de facteur de risque. Des proportions élevées de co-exposition aux AINS ont également été observées chez les utilisateurs d'IPP en Islande (24,0%)<sup>140</sup>, au Danemark (24,8%)<sup>143</sup>, en Italie (30,0%)<sup>139</sup>, en Australie (33,0%)<sup>133</sup>, en Allemagne (48,2%)<sup>135</sup>, et en Suisse (50,9%)<sup>142</sup>. L'association aux AINS, ou aux corticoïdes, concernait des personnes plutôt jeunes (en médiane, respectivement 50 et 52 ans), tandis que l'association aux anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, ou aux traitements des cancers concernait des personnes plus âgées (en médiane, respectivement 71 et 65 ans), et plus souvent traitées à long terme. Enfin, l'utilisation d'IPP chez les patients atteints de cancer, si elle ne représentait que 0,5% des cas dans notre étude, n'est pas sans risque, en raison notamment des interactions potentielles avec les traitements de chimiothérapie<sup>125,146</sup>.

Nous n'avons pas identifié le contexte de traitement pour près d'un tiers des utilisateurs incidents. L'absence d'indication documentée était observée chez 14,0%<sup>137</sup> à 20,1%<sup>138</sup> des utilisateurs d'IPP au Royaume-Uni, 27,4% en Israël<sup>134</sup>, et 34,6% en Allemagne<sup>135</sup>.

Enfin, la mesure de la durée de l'exposition, et la définition de l'exposition au long cours variaient considérablement d'une étude à l'autre, ce qui limite la comparaison des résultats. La proportion d'utilisateurs durant 6 mois ou plus était de 15% en Israël<sup>134</sup>, 18,5% en Allemagne<sup>135</sup>, et 21,5% en Espagne<sup>141</sup>. La proportion d'utilisateurs durant 1 an ou plus était de 6% en Australie<sup>133</sup>, 22% en Islande<sup>140</sup>, et 27,6% au Royaume-Uni<sup>137</sup>. Toutefois, l'augmentation de la durée de traitement avec l'âge était une constante retrouvée en France et dans de nombreux pays<sup>134,135,137,139-143</sup>. Lorsque le traitement était initialement prescrit par un médecin hospitalier, il était plus souvent poursuivi au long cours. Cela peut traduire l'existence de pathologies nécessitant le maintien du traitement, ou alors l'absence de réévaluation par les médecins généralistes reconduisant le traitement en ville.

### **5.3. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS**

Dans cette étude, les résultats des analyses de conformité de la prescription à l'AMM doivent être interprétés avec précaution, et il est possible que le mésusage ait été surestimé. L'association IPP et AINS a été jugée inappropriée en l'absence de facteur de risque mesurable de lésion gastroduodénale. Cependant, il n'est pas possible d'identifier, dans le SNDS, les potentiels antécédents d'ulcère n'ayant pas donné lieu à une hospitalisation, et pouvant justifier l'instauration d'un traitement par IPP. Par ailleurs, pour près d'un tiers des utilisateurs incidents d'IPP, soit 2,4 millions de Français, nous n'avons pas retrouvé d'indication de traitement. Néanmoins, une partie d'entre eux a pu être traitée dans le cadre de l'AMM pour un reflux non compliqué, non identifiable dans le SNDS. Cette hypothèse est cohérente avec les résultats d'une étude estimant qu'en France, la prévalence du RGO, avec des symptômes au moins hebdomadaires, était de 7% en 2017<sup>147</sup>; moins de la moitié de ces patients recevraient une prescription d'IPP<sup>1</sup>. Cependant, parmi les patients âgés de 60 ans et plus, pour lesquels nous n'avons pu identifier d'indication du traitement par IPP dans notre étude, seuls 8% avaient bénéficié d'une endoscopie digestive haute, pourtant recommandée avant l'instauration du traitement par

IPP dans la prise en charge du RGO à partir de cet âge. De plus, lorsque l'indication de traitement était indéterminée, la durée de traitement était en moyenne de 50 jours. Or, la durée recommandée du traitement par IPP du RGO sans œsophagite est de 4 semaines<sup>8</sup>.

À l'inverse, en raison du design de notre étude, nous avons probablement sous-estimé la durée des traitements, et la proportion réelle d'utilisateurs au long cours. Selon la formule proposée par Hallas *et al.*<sup>128</sup>, la durée de traitement par IPP peut être calculée par  $D = P / ((1-P) \times I)$ , où P représente la prévalence ponctuelle (« point prevalence »), et I l'incidence. Dans notre étude, la prévalence ponctuelle mesurée au 30 juin 2015, calculée par le rapport du nombre d'utilisateurs d'IPP au 30 juin 2015 et de l'effectif de la population adulte française totale au 30 juin 2015 (estimée par la moyenne des effectifs de la population totale au 1er janvier 2015 et au 1er janvier 2016), était de  $5\,227\,693 / ((51\,645\,958 + 51\,807\,869) / 2) = 10,1\%$ . L'incidence était de 20,4 pour 100 personnes-années. La durée calculée était donc égale à 0,55 ans, soit 201 jours. Or, nous avons observé une durée moyenne, pour l'épisode initial de traitement par IPP, de l'ordre de 41 jours. Mais, premièrement, notre définition de l'épisode de traitement par IPP était très conservatrice, puisque qu'elle reposait sur l'hypothèse d'un traitement quotidien continu. En effet, nous n'avons autorisé la possibilité d'un traitement à la demande ou de non compliance que sur une période très restreinte, correspondant à une extension de la durée de couverture théorique d'une délivrance, ou période de grâce, de 30 jours. Deuxièmement, seules les informations sur les utilisateurs incidents pouvaient être utilisées pour estimer la durée de traitement. Or, leur durée de suivi dans l'étude était limitée à 1 an maximum. De plus, il est attendu que la part des utilisateurs au long cours soit plus importante parmi les utilisateurs prévalents que parmi les incidents. Enfin, troisièmement, nous n'avons pas pu estimer l'utilisation d'IPP pendant les périodes inobservables, notamment l'hospitalisation, ou l'hébergement en EHPAD, qui ont pu être considérées, à tort, comme des interruptions de traitement.

## **5.4. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE**

Il s'agit de la première étude descriptive de l'utilisation des IPP conduite à l'échelle nationale, en population générale et exhaustive en France. À partir des informations disponibles dans le SNDS, nous avons pu identifier les contextes de traitement par IPP, décrire les profils spécifiques des patients traités, et les modalités d'utilisation des IPP.

La principale limite de cette étude est, premièrement, l'absence d'information directe sur l'indication de traitement. Les pathologies gastriques, telles que le RGO ou la dyspepsie, n'ayant pas conduit à une hospitalisation, ou n'ayant pas donné lieu à un codage spécifique au cours d'un séjour, n'ont pu être identifiées. En outre, l'attribution du contexte de traitement, pour chaque utilisateur d'IPP, était affectée par les partis pris dans la construction de l'algorithme. Les résultats des analyses de conformité de la prescription à l'AMM doivent donc être interprétés avec précaution. Deuxièmement, le SNDS ne contient pas d'information sur la dose et la posologie prescrites à chaque patient. De plus, le nombre de jours de traitement n'est pas directement disponible, mais estimé à partir de la quantité délivrée. Troisièmement, le SNDS ne contient pas d'information sur l'utilisation d'IPP à l'hôpital, dans les EHPAD disposant d'une pharmacie à usage intérieur, ni en automédication. Notre étude se limite donc aux seules délivrances d'IPP sur prescription, en officine de ville. Toutefois, cet usage est largement majoritaire en France, puisqu'en 2015, 92% des boîtes d'IPP étaient vendues en pharmacie, et près de 97% étaient obtenues sur prescription (source : ANSM ; Open Health – XPr-SO®). Le coût souvent élevé de ces traitements, en automédication, est probablement un frein à ce mode de consommation. Enfin, quatrièmement, la délivrance d'un médicament ne présage pas de son utilisation réelle par le patient.

## **6. CONCLUSION**

Près de 15,4 millions d'adultes ont reçu une délivrance d'IPP en 2015, ce qui représentait 30% de la population française. Le traitement par IPP était initié le plus souvent dans un



contexte de prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS en l'absence de facteur de risque identifiable justifiant la prophylaxie par IPP, ou très probablement dans le RGO, non exploré par endoscopie digestive haute chez les sujets âgés.

## **CHAPITRE 4 - INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS ET RISQUE DE CANCER PANCRÉATIQUE**

---

## 1. INTRODUCTION

### *IPP et risque de cancer pancréatique*

À ce jour, 7 études, publiées entre 2012 et 2020, et référencées sur Pubmed, ont exploré le lien entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique, respectivement comme exposition et comme résultat principal<sup>148-154</sup>. Ces travaux ont produit des résultats contradictoires, et présentaient des limites liées à l'inclusion d'un faible nombre de patients atteints de cancer pancréatique ou d'utilisateurs d'IPP à long terme, à la possibilité de causalité inverse, ou encore à la non prise en compte de facteurs de confusion majeurs. Nous avons retrouvé cinq méta-analyses publiées concomitamment à la réalisation de notre travail<sup>70,155-158</sup>. Trois d'entre elles concluaient en faveur d'une association<sup>70,155,157</sup>.

### *Épidémiologie du cancer du pancréas*

Le cancer du pancréas exocrine, ou adénocarcinome pancréatique, représente près de 90% des cancers de localisation pancréatique<sup>159</sup>. Les 10% restants sont constitués par des types histologiques bien distincts, tels que les tumeurs neuroendocrines (<5%)<sup>160</sup>.

Le cancer du pancréas est le huitième cancer le plus fréquent en France, avec un nombre estimé de 14 461 nouveaux cas en 2020. L'incidence est de 10,3 cas pour 100 000 personnes-années chez l'homme, et de 7,1 cas pour 100 000 personnes-années chez la femme (Figure 6)<sup>161</sup>. En 2018, les âges médians au diagnostic étaient de 70 ans chez l'homme, et de 74 ans chez la femme. Une progression marquée des taux d'incidence est observée à partir de l'âge de 50 ans dans les deux sexes, pour atteindre une valeur maximale entre 85 et 89 ans<sup>162</sup>.

Le cancer du pancréas peut rester longtemps asymptomatique, et est souvent diagnostiqué tardivement, à un stade avancé non résecable. Le pronostic est alors très sombre. Tous stades confondus, la survie nette à 5 ans est de l'ordre de 10%<sup>163</sup>. Il se situe au quatrième rang des décès par cancer dans les deux sexes, avec 13 793 décès estimés

en 2020. Les taux de mortalité sont respectivement de 9,2 et 6,4 pour 100 000 personnes-années (Figure 6)<sup>161</sup>.

Le taux d'incidence augmente régulièrement, de façon nettement plus marquée chez la femme, en moyenne de 3,8% par an entre 1990 et 2018, contre 2,7% chez l'homme<sup>162</sup>. En 2018, 51% des nouveaux cas survenaient chez les hommes, contre 49% en 2020<sup>161,162</sup>. Le nombre de nouveau cas attendu en 2040 est de 18 985, 9 202 chez l'homme, et 9 783 chez la femme<sup>161</sup>, soit une augmentation 31,3% de par rapport à 2020.

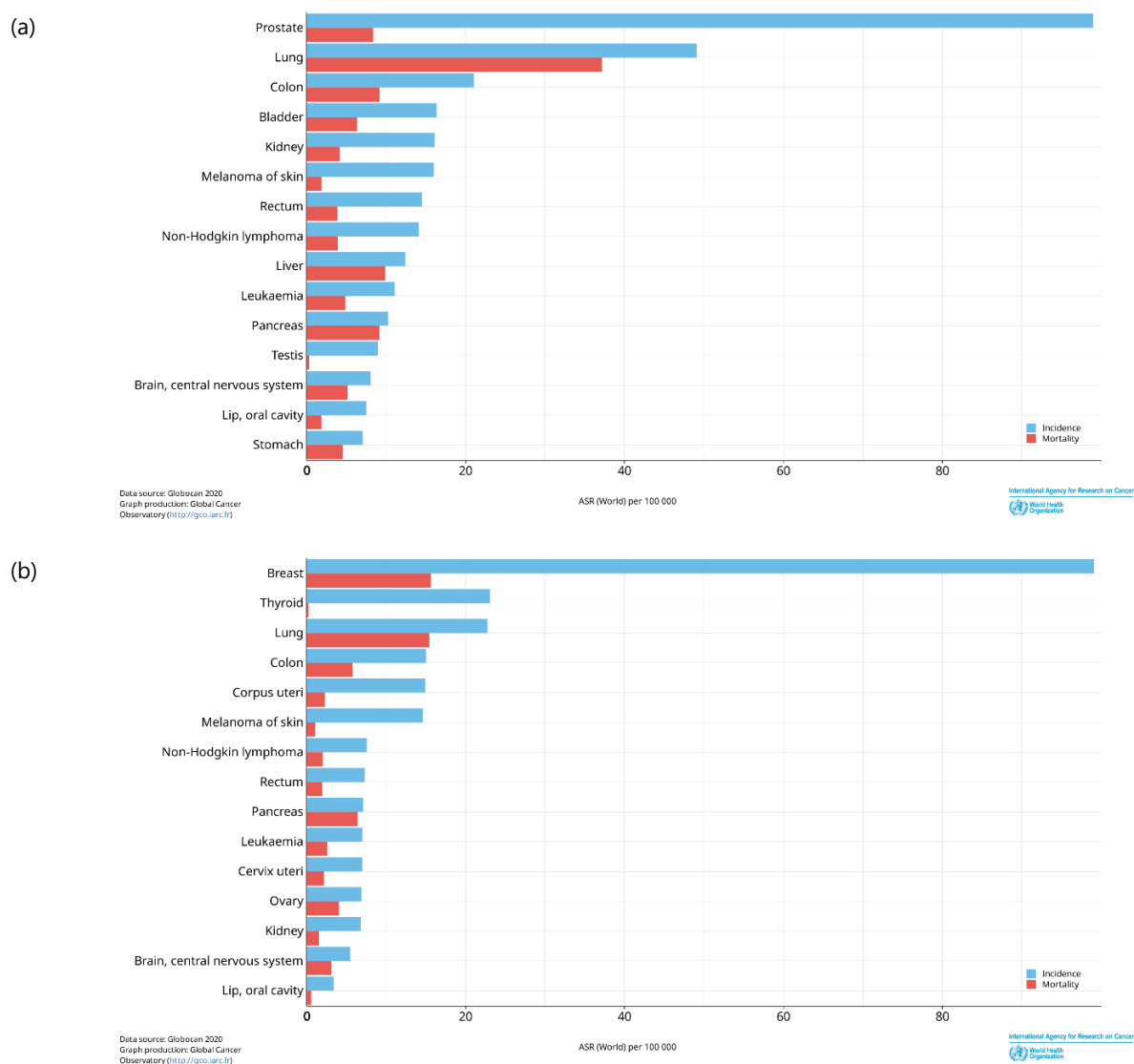


Figure 6. Taux d'incidence et de mortalité standardisés Monde (TSM) des cancers les plus fréquents en France en 2020, (a) chez l'homme et (b) chez la femme, tous âges

Dans le monde, le cancer du pancréas se caractérise par des différences régionales d'incidence fortes. Les incidences les plus élevées sont observées en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest. Les taux les plus bas sont observés en Afrique, et en Asie du Sud et du Sud-Est.

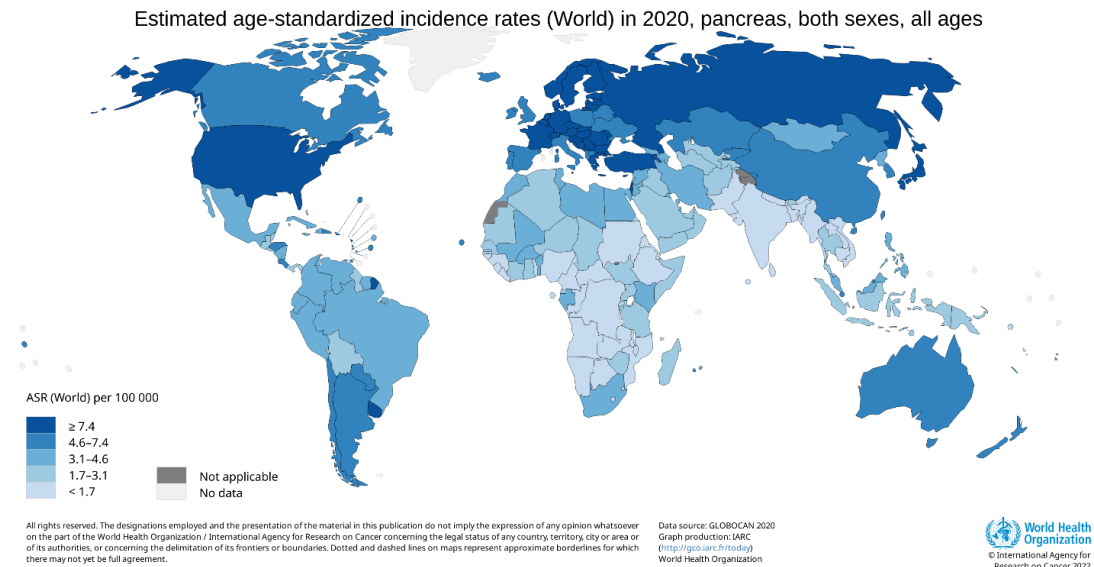


Figure 7. Taux d'incidence standardisés Monde (TSM) du cancer du pancréas en 2020, dans le monde

L'exposition croissante aux facteurs de risque d'adénocarcinome pancréatique pourrait expliquer, d'une part, l'augmentation des taux d'incidence, et, d'autre part, les disparités régionales. Toutefois, si les données épidémiologiques montrent que l'incidence augmente avec l'âge, les autres facteurs de risque sont encore mal connus. Nous pouvons les classer en facteurs environnementaux, maladies prédisposantes, et formes familiales<sup>164</sup>. Le tabagisme est le principal facteur de risque environnemental. D'autres facteurs environnementaux sont suspectés, mais leur lien avec le risque de cancer pancréatique reste très débattu. Il s'agit de l'obésité, ou de l'alimentation (régimes riches en graisses, consommation excessive de sel, de viande fumée, barbecues). La consommation d'alcool est un facteur de risque probable, mais sa relation directe avec le risque d'adénocarcinome pancréatique n'est pas démontrée à ce jour. Le lien avec l'exposition à des toxiques

environnementaux a également été évoqué. Parmi les maladies prédisposantes, la pancréatite chronique, quelle qu'en soit la cause, augmente le risque d'adénocarcinome pancréatique. Cependant, la proportion de cancer du pancréas attribuable à la présence d'une pancréatite chronique est inférieure à 2%. Le rôle du diabète dans la carcinogenèse pancréatique est difficile à mettre en évidence, un diabète récent pouvant être une manifestation précoce du cancer du pancréas. D'autres facteurs de risque ont été décrits mais restent controversés, par exemple l'infection à *Helicobacter pylori*. Enfin, les formes familiales représentent 2 à 10% des cancers pancréatiques<sup>164</sup>.

Le cancer pancréatique, bien que relativement rare, constitue donc, en raison de son incidence croissante et de son pronostic sombre, un problème important de santé publique en France, en passe de devenir un enjeu majeur dans les années à venir. Des données épidémiologiques supplémentaires sur l'évolution des tendances et sur l'identification de facteurs de risque sont indispensables afin d'améliorer les stratégies de prévention, de dépistage, et de permettre un diagnostic à un stade précoce.

### *Hypothèses physiopathologiques du lien entre l'utilisation d'IPP et la survenue de cancer pancréatique*

Plusieurs mécanismes plausibles ont été évoqués, en lien avec l'hypergastrinémie<sup>165</sup> et la dysbiose<sup>166,167</sup> induites par l'arrêt de la sécrétion acide due aux IPP.

## **2. OBJECTIF**

L'objectif était d'examiner l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique chez l'adulte, à partir d'une étude cas-témoin à l'échelle nationale, prenant en compte les limites méthodologiques des travaux précédents.

### **3. MÉTHODES**

#### **3.1. PLAN D'ÉTUDE**

Dans le cadre observationnel, les plans d'études (« designs ») les plus fréquemment utilisés pour l'examen d'une association entre l'utilisation d'un médicament et le risque de cancer sont les cohortes et les cas-témoins<sup>168</sup>. Appliqués aux bases de données médico-administratives telles que le SNDS, ces deux designs sont équivalents. Par ailleurs, ils sont soumis de la même manière aux limitations relatives aux éventuelles erreurs de classement sur l'exposition, ou à la confusion non mesurée.

Le design cas-témoins était particulièrement adapté dans le cas présent d'une exposition fréquente et d'un événement relativement rare. De plus, ce design permet d'obtenir simplement une mesure unique du niveau d'exposition cumulée des cas et des témoins durant la période d'étude. Or, une association dose-réponse cumulative est un élément important de discussion de la plausibilité de la causalité d'une association.

#### **3.2. POPULATION**

##### Cas

Nous avons inclus l'ensemble des cancers pancréatiques incidents entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2018, survenus chez les patients âgés de 40 à 85 ans. L'âge minimum d'inclusion a été choisi en cohérence avec l'épidémiologie du cancer du pancréas. La borne supérieure correspondait à l'âge moyen d'entrée des personnes âgées en EHPAD<sup>169</sup>, pour lesquelles la délivrance de médicaments par les pharmacies à usage intérieur n'est pas identifiable. La date de référence a été définie comme la première date à laquelle nous avons identifié un diagnostic de cancer pancréatique (code CIM-10 C25), soit par un diagnostic hospitalier (diagnostic principal), soit par la prise en charge d'une ALD suivie d'un diagnostic hospitalier dans les 3 mois.

En raison de leurs spécificités physiopathologiques, les tumeurs neuroendocrines n'ont pas été incluses dans cette étude. Ces patients ont été identifiés par un diagnostic codé CIM-10 C25.4, et/ou un traitement par analogue de la somatostatine délivré en ville (codes ATC H01CB02, H01CB03) dans l'année suivant la date de référence.

### Témoins

Pour chaque cas, nous avons sélectionné au hasard 4 témoins ne présentant pas de cancer pancréatique à la date de référence. Les témoins ont été appariés aux cas sur l'année de naissance, le sexe, la fréquence des hospitalisations MCO dans les 8 ans précédant la date de référence (mesurée par le nombre d'années calendaires avec au moins une hospitalisation MCO, en classes : 0, 1, 2, ou  $\geq 3$ ), et le département de résidence à la date de référence. La date de référence du cas était attribuée aux témoins appariés.

### Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion des cas et des témoins étaient les suivants :

- décès à la date de référence ;
- absence de consommation de soins dans le DCIR dans la 7<sup>ème</sup> ou dans la 8<sup>ème</sup> année avant la date de référence. Ce critère permettait de disposer d'une même fenêtre d'observation, chez l'ensemble des sujets, pour la mesure de l'exposition et l'identification des comorbidités<sup>170</sup> ;
- antécédent de cancer toutes causes, ou d'anomalie pancréatique dans les 8 ans précédant la date de référence (se référer à la publication pour le détail des codes CIM-10<sup>171</sup>) ;
- initiation d'un traitement IPP dans les 2 ans précédant la date de référence. Les cas et les témoins ayant reçu au moins une délivrance d'IPP dans les 2 ans précédant la date de référence, mais non utilisateurs dans la 3<sup>ème</sup> année précédant la date de référence, ont été exclus ; les strates ne contenant plus de cas, ou plus de témoins,



ont été supprimées des analyses. Ce critère permettait de tenir compte du délai de latence entre le début de l'exposition et la survenue du cancer, mais aussi de limiter la causalité inverse<sup>168</sup>.

### **3.3. EXPOSITION D'INTÉRÊT**

L'exposition aux IPP a été définie par la délivrance d'oméprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabéprazole, ou ésoméprazole, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et la date de référence. La dose définie journalière cumulée (DDJc) a été calculée, et découpée en quartiles, en se basant sur la distribution chez les cas. Les sujets ont été considérés comme des utilisateurs à long terme s'ils avaient été exposés à plus de 180 DDJc durant la période d'étude, soit l'équivalent de plus de 6 mois de traitement.

### **3.4. COVARIABLES**

Les caractéristiques sociodémographiques étaient l'âge, le sexe, l'affiliation à la CMUC, et l'indice de défavorisation.

Les caractéristiques médicales étaient définies par l'identification d'un diagnostic hospitalier, d'une ALD, et/ou, par au moins 3 délivrances de médicaments dans les 8 ans précédant la date de référence. Elles étaient les suivantes (codes détaillés dans l'article<sup>171</sup>) : (1) facteurs de risque potentiels de cancer pancréatique<sup>160,172-174</sup> : diabète, indicateur de tabagisme (maladies liées au tabagisme, incluant la BPCO, ou traitements médicamenteux de sevrage), obésité morbide, indicateur d'alcoolodépendance (maladies liées à la consommation d'alcool, ou traitements médicamenteux de sevrage), pancréatite aiguë ou chronique, kyste pancréatique, calculs biliaires, hépatites B/C ; (2) maladies digestives pouvant donner lieu ou justifiant l'utilisation d'un IPP : RGO, ulcère peptique, éradication d'*Helicobacter pylori* ; (3) autres comorbidités ou expositions médicamenteuses : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, maladie vasculaire périphérique, maladie cérébrovasculaire, démence, BPCO, connectivites, hémiplégie/paraplégie, maladies

hépatiques, insuffisance rénale, VIH/SIDA, traitement médicamenteux par antihypertenseurs, AINS, ou statines.

### **3.5. ANALYSES STATISTIQUES**

#### *Analyses principales*

L'association entre l'exposition aux IPP et la survenue de cancer pancréatique a été estimée par les odds ratios bruts (OR) et ajustés (ORa) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%), calculés dans des modèles de régression logistique conditionnelle. Les facteurs de risque potentiels de cancer pancréatique (diabète, tabagisme, obésité morbide, alcoolodépendance, pancréatite aiguë ou chronique, kyste pancréatique, calculs biliaires, hépatites B/C) ont été forcés dans les modèles ajustés. Les covariables d'ajustement supplémentaires ont été sélectionnées par méthode pas à pas ascendante. Les analyses ont été répétées par type d'IPP.

Nous avons évalué l'association entre la durée de traitement par IPP (en classes : 1-30 DDJc, 31-180 DDJc, 181-1080 DDJc, >1080 DDJc) et le risque de cancer pancréatique. Nous avons réalisé un test de tendance linéaire en introduisant les catégories de durée d'exposition comme une variable continue dans les modèles.

#### *Analyses complémentaires*

Premièrement, les analyses ont été stratifiées par classe d'âge, sexe, et localisation cancéreuse. Deuxièmement, nous avons inclus dans les modèles un terme d'interaction entre l'utilisation d'IPP et les principaux facteurs de risque de cancer pancréatique<sup>173,174</sup> dont la prévalence était supérieure à 10% chez les cas ou chez les témoins, à savoir le diabète, le tabagisme, ou l'obésité morbide.

### Analyses de sensibilité

La robustesse des résultats principaux a été évaluée au moyen de cinq analyses de sensibilité. Premièrement, nous avons appliqué un « lag » de 2 ans, puis de 4 ans, avant la date de référence. Dans ce délai, nous avons classé l'ensemble des patients comme non exposés aux IPP. L'introduction du lag vise à prendre en compte la latence de survenue de l'événement, et à limiter au maximum le risque de causalité inverse<sup>175</sup>. Deuxièmement, les analyses ont été restreintes aux utilisateurs incidents à partir de 2007, en excluant les patients ayant reçu une délivrance d'IPP en 2006. Troisièmement, nous avons utilisé la méthode de pondération par l'inverse du score de propension (« inverse probability of treatment weighting », IPTW), adaptée au design cas-témoin, afin de réduire la confusion<sup>176</sup>. Les poids stabilisés ont été calculés à l'aide d'un modèle de régression logistique modélisant l'exposition, ajusté sur l'ensemble des covariables (à l'exception de la CMUC, disponible uniquement pour les individus de moins de 65 ans), et utilisant l'ensemble des cas et des témoins. Les poids ont été ensuite introduits dans le modèle de régression logistique dans lequel la variable dépendante était la survenue du cancer pancréatique, et la variable explicative le traitement reçu. Quatrièmement, les anti-H2 ont été utilisés comme comparateur actif afin de limiter le biais d'indication<sup>177</sup>. Ces médicaments partagent les indications des IPP, mais inhibent la sécrétion acide moins profondément que ces derniers<sup>178</sup>. De précédentes études ont rejeté l'hypothèse d'un lien entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique<sup>152,179,180</sup>. Nous avons donc comparé le risque de cancer pancréatique chez les utilisateurs d'IPP et d'anti-H2, en excluant les utilisateurs incidents de l'un ou l'autre de ces traitements dans les deux ans précédant la date de référence. Les patients exposés à la fois aux IPP et aux anti-H2 ont été classés comme utilisateurs d'IPP. Cinquièmement, l'impact de facteurs de confusion non mesurés a été évalué en utilisant l'e-value<sup>181,182</sup>. L'e-value correspond à la force d'association minimale d'un facteur de confusion non mesuré à la fois avec l'exposition, ici l'utilisation d'IPP, et l'événement d'intérêt, le cancer pancréatique, nécessaire pour

expliquer totalement l'association observée entre exposition et événement, tout en tenant compte des variables d'ajustement mesurées.

La représentation graphique du plan d'étude<sup>129</sup> est présentée en Annexes 2- Figure S2.

Cette étude a été enregistrée dans le registre des traitements d'EPI-PHARE sous le numéro T-2019-09-101.

## **4. RÉSULTATS**

### **4.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION**

Nous avons identifié 64 348 patients âgés de 40 à 85 ans présentant un cancer pancréatique incident entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2018. Parmi eux, 58 599 (91,1%) étaient atteints d'un adénocarcinome pancréatique. Parmi les patients exclus de l'étude, 19 686 présentaient un antécédent de cancer identifié dans les 8 ans précédant la date de référence. Sept cas n'ont pas pu être appariés. Après appariement, 9 927 cas et 24 944 témoins ont été exclus en raison d'une utilisation incidente d'IPP dans les 2 ans précédant la date de référence. La population finale d'étude comprenait 23 321 cas et 75 937 témoins appariés, soit un nombre moyen de 3,3 témoins par cas (Figure 8).

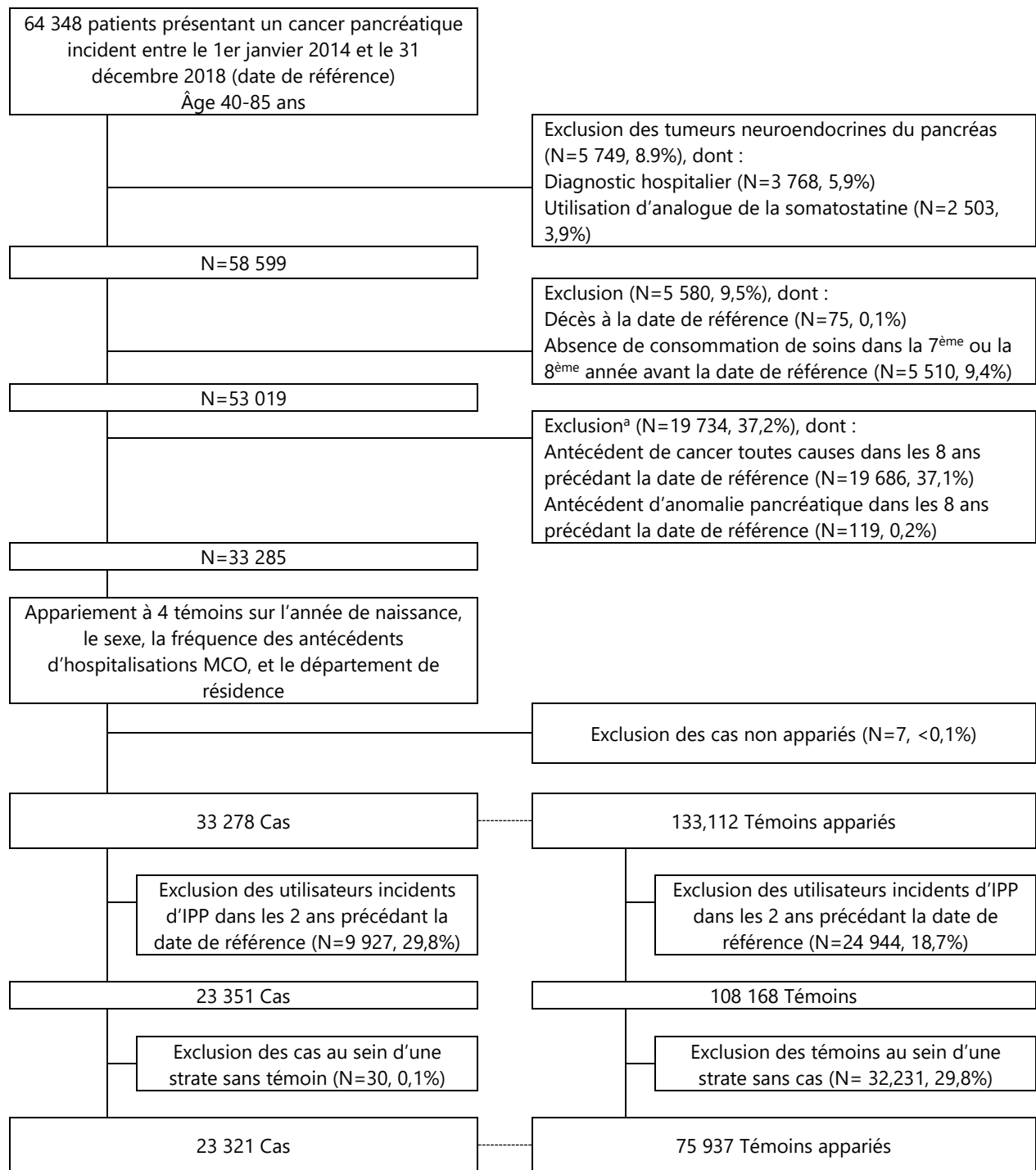


Figure 8. Diagramme de flux de l'étude de l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique

<sup>a</sup>Codes détaillés dans l'article<sup>171</sup>

La majorité des adénocarcinomes pancréatiques étaient localisés au niveau de la tête du pancréas (N=12 438, 53,3%) (Table 6). L'âge moyen des cas était de 69,8 ans, et 51,7%

(N=12 061) étaient des hommes. Les cas présentaient plus souvent des facteurs de risques potentiels de cancer pancréatique que les témoins, notamment diabète, tabagisme, alcoolodépendance, obésité morbide, et pancréatite. La prévalence des autres comorbidités (à l'exception de la démence) était également plus importante chez les cas (Table 7). Plus de la moitié des cas étaient décédés dans l'année suivant la date de référence (N=12,202, 52,3%).

Table 6. Caractéristiques des adénocarcinomes pancréatiques à la date de référence

	Cas (N=23 321)
<b>Année de diagnostic, n (%)</b>	
2014	3 975 (17,0)
2015	4 416 (18,9)
2016	4 878 (20,9)
2017	4 922 (21,1)
2018	5 130 (22,0)
<b>Localisation cancéreuse, n (%)</b>	
Tête du pancréas	12 438 (53,3)
Corps du pancréas	3 222 (13,8)
Queue du pancréas	3 025 (13,0)
Canal pancréatique	461 (2,0)
Autre (Col du pancréas)	769 (3,3)
Non spécifié	3 406 (14,6)
<b>Région de résidence, n (%)</b>	
Île-de-France	3 577 (15,3)
Centre-Val de Loire	1 012 (4,3)
Bourgogne-Franche-Comté	1 135 (4,9)
Normandie	1 217 (5,2)
Hauts-de-France	2 023 (8,7)
Grand Est	1 884 (8,1)
Pays de la Loire	1 255 (5,4)
Bretagne	1 007 (4,3)
Nouvelle-Aquitaine	2 262 (9,7)
Occitanie	2 225 (9,5)
Auvergne-Rhône-Alpes	3 051 (13,1)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2 099 (9,0)
Corse	122 (0,5)
Départements d'Outre-Mer	452 (1,9)

Table 7. Caractéristiques des cas et des témoins à la date de référence

	Cas (N=23 321)	Témoins (N=75 937)
<b>Caractéristiques sociodémographiques</b>		
Âge <sup>a</sup> (en années)		
Moyenne (écart-type)	69,8 (10,1)	70,0 (10,0)
40-64 ans, n (%)	6 694 (28,7)	21 188 (27,9)
≥65 ans, n (%)	16 627 (71,3)	54 749 (72,1)
Sexe <sup>a</sup> , n (%)		
Hommes	12 061 (51,7)	39 370 (51,8)
Femmes	11 260 (48,3)	36 567 (48,2)
CMUC <sup>b</sup> , n (%)	765 (11,4)	1 669 (7,9)
Indice de défavorisation (quintiles), n (%)		
1 (favorisé)	4 209 (18,0)	13 997 (18,4)
2	4 136 (17,7)	13 896 (18,3)
3	4 524 (19,4)	15 007 (19,8)
4	4 740 (20,3)	15 506 (20,4)
5 (défavorisé)	4 963 (21,3)	15 083 (19,9)
Manquant	749 (3,2)	2 448 (3,2)
<b>Comorbidités, n (%)</b>		
Diabète	7 177 (30,8)	13 304 (17,5)
Tabagisme	3 544 (15,2)	7 673 (10,1)
Obésité morbide	2 936 (12,6)	7 531 (9,9)
Alcoolodépendance	1 691 (7,3)	2 711 (3,6)
Pancréatite aiguë	825 (3,5)	439 (0,6)
Pancréatite chronique	474 (2,0)	155 (0,2)
Kyste pancréatique	825 (3,5)	156 (0,2)
Calculs biliaires	1 425 (6,1)	2 655 (3,5)
Hépatite B/C	211 (0,9)	454 (0,6)
RGO	3 290 (14,1)	8 459 (11,1)
Ulcère peptique	455 (2,0)	1 026 (1,4)
Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	910 (3,9)	2 407 (3,2)
Infarctus du myocarde	1 084 (4,6)	3 129 (4,1)
Insuffisance cardiaque congestive	2 051 (8,8)	5 609 (7,4)
Maladie vasculaire périphérique	2 006 (8,6)	4 595 (6,1)
Maladie cérébrovasculaire	1 788 (7,7)	5 118 (6,7)
Démence	1 555 (6,7)	5 300 (7,0)
BPCO	5 325 (22,8)	14 869 (19,6)
Connectivites	449 (1,9)	1 316 (1,7)
Hémiplégie/paraplégie	588 (2,5)	1 733 (2,3)
Maladie rénale modérée à sévère	922 (4,0)	2 400 (3,2)
Maladie hépatique légère	895 (3,8)	1 521 (2,0)
Maladie hépatique modérée à sévère	259 (1,1)	347 (0,5)
HIV/SIDA	63 (0,3)	148 (0,2)
<b>Comédications<sup>c</sup>, n (%)</b>		
Antihypertenseurs	14 547 (62,4)	43 658 (57,5)
AINS	17 579 (75,4)	55 441 (73,0)
Statines	9 527 (40,9)	28 514 (37,5)

<sup>a</sup>Variables d'appariement

<sup>b</sup>Chez les individus de moins de 65 ans

<sup>c</sup>Au moins 3 délivrances dans les 8 ans précédant la date de référence

Au total, 77,8% des cas (N=18 141) et 75,5% des témoins (N=57 307) étaient des utilisateurs d'IPP. Les cas et les témoins ont été exposés respectivement à 658,3 et 560,8 DDJc en moyenne durant la période d'étude ; 43,9% des cas et 37,9% des témoins avaient reçu 181 DDJc ou plus. L'IPP le plus prescrit était l'oméprazole (50,8% des cas et 47,9% des témoins), suivi de l'ésooméprazole (46,0% des cas et 40,6% des témoins) (Table 8).

Table 8. Description de l'utilisation d'IPP chez les cas et chez les témoins

	Cas (N=23 321)	Témoins (N=75 937)
<b>Tous IPP</b>		
Utilisation, n (%)		
Non	5180 (22,2)	18 630 (24,5)
Oui	18 141 (77,8)	57 307 (75,5)
Dose définie journalière cumulée (DDJc)		
Moyenne (écart-type)	658,3 (1079,1)	560,8 (1009,7)
Médiane (P25-P75)	110 (7-874)	64 (7-623)
n (%)		
0 DDJc	5 180 (22,2)	18 630 (24,5)
1-30 DDJc	3 186 (13,7)	12 500 (16,5)
31-180 DDJc	4 720 (20,2)	16 056 (21,1)
181-1080 DDJc	5 087 (21,8)	14 578 (19,2)
>1080 DDJc	5 148 (22,1)	14 173 (18,7)
<b>Par type d'IPP</b>		
Oméprazole		
Utilisation, n (%)		
Non	11 464 (49,2)	39 548 (52,1)
Oui	11 857 (50,8)	36 389 (47,9)
DDJc, moyenne (écart-type)	184,0 (557,6)	157,8 (515,5)
Ésooméprazole		
Utilisation, n (%)		
Non	12 599 (54,0)	45 118 (59,4)
Oui	10 722 (46,0)	30 819 (40,6)
DDJc, moyenne (écart-type)	228,0 (666,3)	191,7 (621,8)
Lansoprazole		
Utilisation, n (%)		
Non	17 035 (73,0)	56 822 (74,8)
Oui	6286 (27,0)	19 115 (25,2)
DDJc, moyenne (écart-type)	76,9 (361,6)	69,5 (338,2)
Pantoprazole		
Utilisation, n (%)		
Non	14 654 (62,8)	50 341 (66,3)
Oui	8667 (37,2)	25 596 (33,7)
DDJc, moyenne (écart-type)	106,8 (393,3)	85,5 (348,6)
Rabéprazole		
Utilisation, n (%)		
Non	18 930 (81,2)	62 615 (82,5)
Oui	4391 (18,8)	13 322 (17,5)
DDJc, moyenne (écart-type)	62,7 (334,2)	56,3 (305,0)



## 4.2. RÉSULTATS DES ANALYSES PRINCIPALES

L'utilisation d'IPP était associée à une augmentation modeste du risque de cancer pancréatique, en comparaison à l'absence d'utilisation : OR brut 1,15 (IC 95% 1,10-1,19), ORa dans le modèle final 1,05 (IC 95% 1,01-1,09). Une relation dose-effet était observée : ORa dans le modèle final pour une exposition à 1-30 DDJc : 0,92 (IC 95% 0,87-0,97), 31-180 DDJc : 1,05 (IC 95% 1,00-1,11), 181-1080 DDJc : 1,18 (IC 95% 1,12-1,24), > 1080 DDJc : 1,17 (IC 95% 1,10-1,23) ( $p < 0,001$ ). Les analyses par type d'IPP ont montré un risque plus marqué avec l'ésoméprazole : ORa 1,18 (IC 95% : 1,14-1,22) (Table 9).

Table 9. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique

	Cas (N=23,321)	Témoins (N=75,937)	OR brut (IC 95%)	ORa <sup>a</sup> (IC 95%)	ORa <sup>b</sup> (IC 95%)
<b>Tous IPP</b>					
Utilisation, n (%)					
Non	5 180 (22,2)	18 630 (24,5)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	18 141 (77,8)	57 307 (75,5)	1,15 (1,10-1,19)	1,10 (1,05-1,14)	1,05 (1,01-1,09)
DDJc, n (%)					
0 DDJc	5 180 (22,2)	18 630 (24,5)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
1-30 DDJc	3 186 (13,7)	12 500 (16,5)	0,92 (0,88-0,97)	0,92 (0,88-0,97)	0,92 (0,87-0,97)
31-180 DDJc	4 720 (20,2)	16 056 (21,1)	1,08 (1,03-1,13)	1,07 (1,02-1,12)	1,05 (1,00-1,11)
181-1080 DDJc	5 087 (21,8)	14 578 (19,2)	1,31 (1,25-1,38)	1,23 (1,17-1,29)	1,18 (1,12-1,24)
> 1080 DDJc	5 148 (22,1)	14 173 (18,7)	1,40 (1,34-1,47)	1,24 (1,17-1,30)	1,17 (1,10-1,23)
<b>Par type d'IPP</b>					
Utilisation, n (%)					
Oméprazole					
Non	11 464 (49,2)	39 548 (52,1)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	11 857 (50,8)	36 389 (47,9)	1,13 (1,09-1,16)	1,11 (1,08-1,15)	1,08 (1,04-1,12)
Ésoméprazole					
Non	12 599 (54,0)	45 118 (59,4)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	10 722 (46,0)	30 819 (40,6)	1,28 (1,24-1,32)	1,22 (1,18-1,26)	1,18 (1,14-1,22)
Lansoprazole					
Non	17 035 (73,0)	56 822 (74,8)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	6 286 (27,0)	19 115 (25,2)	1,10 (1,06-1,13)	1,08 (1,05-1,12)	1,05 (1,01-1,09)
Pantoprazole					
Non	14 654 (62,8)	50 341 (66,3)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	8 667 (37,2)	25 596 (33,7)	1,17 (1,14-1,21)	1,14 (1,10-1,17)	1,09 (1,06-1,13)
Rabéprazole					
Non	18 930 (81,2)	62 615 (82,5)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	4 391 (18,8)	13 322 (17,5)	1,09 (1,05-1,14)	1,07 (1,03-1,12)	1,03 (0,99-1,08)

<sup>a</sup>Modèles ajustés sur les facteurs de risque potentiels ou avérés de cancer pancréatique : antécédents de diabète, de tabagisme, d'alcoolodépendance, d'obésité morbide, de pancréatite aiguë, de pancréatite chronique, de kyste pancréatique, de calculs biliaires, d'hépatite B/C

<sup>b</sup>Modèles finaux ajustés sur l'indice de défavorisation, les facteurs de risque potentiels ou avérés de cancer pancréatique et sur les covariables sélectionnées par méthode ascendante : RGO, ulcère peptique,

éradication d'*Helicobacter pylori*, maladie vasculaire périphérique, démence, maladie hépatique légère, HIV/SIDA, utilisation d'antihypertenseurs, d'AINS, de statines.

On retrouvait également des associations attendues avec les facteurs de risque potentiels de cancer pancréatique les plus fréquents, à savoir le diabète : ORa dans le modèle final 2,07 (IC 95% 1,99-2,16), et le tabagisme : 1,35 IC 95% 1,28-1,42). En revanche, nous n'avons pas montré d'association avec l'obésité morbide : 1,00 (IC 95% 0,95-1,06) (Table 10).

Table 10. Association des facteurs de risque avec le cancer pancréatique

	Cas (N=23,321)	Témoins (N=75,937)	OR brut (IC 95%)	ORa <sup>a</sup> (IC 95%)
<b>Diabète, n (%)</b>				
Non	16 144 (69,2)	62 633 (82,5)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	7 177 (30,8)	13 304 (17,5)	2,20 (2,13-2,28)	2,07 (1,99-2,16)
<b>Tabagisme, n (%)</b>				
Non	19 777 (84,8)	68 264 (89,9)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	3 544 (15,2)	7 673 (10,1)	1,65 (1,58-1,73)	1,35 (1,28-1,42)
<b>Obésité morbide, n (%)</b>				
Non	20 385 (87,4)	68 406 (90,1)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	2 936 (12,6)	7 531 (9,9)	1,34 (1,28-1,41)	1,00 (0,95-1,06)

<sup>a</sup>Modèles finaux (voir Table 9)

### 4.3. RÉSULTATS DES ANALYSES COMPLÉMENTAIRES

Les résultats restaient homogènes dans les analyses stratifiées. On notait toutefois que l'association avec le risque de cancer pancréatique était un peu plus marquée dans certains sous-groupes, notamment chez les femmes : ORa dans le modèle complet 1,08 (IC 95% 1,02-1,15), chez les sujets exempts de diabète : 1,07 (IC 95% 1,02-1,12), non-fumeurs : 1,05 (IC 95% 1,01-1,10), ou en l'absence d'obésité morbide : 1,05 (IC 95% 1,01-1,09) (Table 11).

Table 11. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique, analyses en sous-groupes

	Cas (N=23 321) Exposés/Total	Témoins (N=75 937) Exposés/Total	OR brut (IC 95%)	ORa <sup>b</sup> (IC 95%)
<b>Âge<sup>a</sup>, n (%)</b>				
40-64 ans	4 971/6 694 (74,3)	14 963/21 188 (70,6)	1,21 (1,13-1,29)	1,05 (0,97-1,13)
65-85 ans	13 170/16 627 (79,2)	42 344/54 749 (77,3)	1,11 (1,07-1,17)	1,04 (0,99-1,10)
<b>Sexe<sup>a</sup>, n (%)</b>				
Hommes	9 039/12 061 (74,9)	28 597/39 370 (72,6)	1,13 (1,07-1,19)	1,02 (0,97-1,08)
Femmes	9 102/11 260 (80,8)	28 710/36 567 (78,5)	1,17 (1,11-1,24)	1,08 (1,02-1,15)
<b>Localisation cancéreuse, n (%)</b>				
Tête du pancréas	9 603/12 438 (77,2)	30 455/40 610 (75,0)	1,14 (1,08-1,20)	1,04 (0,98-1,10)
Autre	8 538/10 883 (78,5)	26 852/35 327 (76,0)	1,16 (1,10-1,22)	1,06 (1,00-1,13)
<b>Diabète, n (%)</b>				
				<i>p</i> <sup>c</sup> =0,054
Non	12 270/16 144 (76,0)	46 487/62 633 (74,2)	1,14 (1,10-1,19)	1,07 (1,02-1,12)
Oui	5 871/7 177 (81,8)	10 820/13 304 (81,3)	1,06 (0,98-1,15)	0,98 (0,91-1,06)
<b>Tabagisme, n (%)</b>				
				<i>p</i> <sup>c</sup> =0,358
Non	15 058/19 777 (76,1)	50 701/68 264 (74,3)	1,14 (1,09-1,18)	1,05 (1,01-1,10)
Oui	3 083/3 544 (87,0)	6 606/7 673 (86,1)	1,12 (0,99-1,26)	0,99 (0,87-1,12)
<b>Obésité morbide, n (%)</b>				
				<i>p</i> <sup>c</sup> =0,743
Non	15 503/20 385 (76,1)	50 602/68 406 (74,0)	1,14 (1,10-1,19)	1,05 (1,01-1,09)
Oui	2 638/2 936 (89,9)	6 705/7 531 (89,0)	1,12 (0,98-1,29)	1,02 (0,88-1,19)

<sup>a</sup>Variables d'appariement

<sup>a</sup>Modèles finaux (voir Table 9)

<sup>c</sup>*p* d'interaction

#### 4.4. RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ

Dans les analyses de sensibilité, la relation dose-effet persistait après l'introduction d'un lag de 2 ans ou de 4 ans sur l'exposition. Néanmoins, la force de l'association était moins marquée que dans les analyses principales ; lag de 2 ans : ORa dans le modèle complet pour des expositions de 1-30 DDJc : 1,00 (IC 95% 0,95-1,05), 31-180 DDJc : 1,06 (IC 95% 1,01-1,11), 181-1080 DDJc : 1,08 (IC 95% 1,03-1,14), > 1080 DDJc : 1,11 (IC 95% 1,05-1,19) ; lag de 4 ans : 1-30 DDJc : 0,98 (IC 95% 0,94-1,02), 31-180 DDJc : 1,00 (IC 95% 0,95-1,05), 181-1080 DDJc : 1,02 (IC 95% 0,97-1,07), > 1080 DDJc : 1,08 (IC 95% 1,01-1,14) (Table 12).

Table 12. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique, introduction de lags sur l'exposition

	Cas (N=23 321)	Témoins (N=75 937)	OR brut (IC 95%)	ORa <sup>a</sup> (IC 95%)
<b>Lag de 2 ans sur l'exposition aux IPP</b>				
DDJc, n (%)				
0 DDJc	5 180 (22,2)	18 630 (24,5)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
1-30 DDJc	3 826 (16,4)	13 625 (17,9)	1,01 (0,97-1,06)	1,00 (0,95-1,05)
31-180 DDJc	5 446 (23,4)	17 817 (23,5)	1,12 (1,07-1,17)	1,06 (1,01-1,11)
181-1080 DDJc	4 963 (21,3)	14 991 (19,7)	1,24 (1,18-1,30)	1,08 (1,03-1,14)
>1080 DDJc	3 906 (16,7)	10 874 (14,3)	1,37 (1,30-1,44)	1,11 (1,05-1,19)
<b>Lag de 4 ans sur l'exposition aux IPP</b>				
DDJc, n (%)				
0 DDJc	7 102 (30,5)	24 437 (32,2)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
1-30 DDJc	4 232 (18,1)	14 542 (19,2)	1,00 (0,96-1,05)	0,98 (0,94-1,02)
31-180 DDJc	4 910 (21,1)	16 143 (21,3)	1,06 (1,01-1,10)	1,00 (0,95-1,05)
181-1080 DDJc	4 423 (19,0)	13 572 (17,9)	1,15 (1,10-1,21)	1,02 (0,97-1,07)
>1080 DDJc	2 654 (11,4)	7 243 (9,5)	1,31 (1,24-1,39)	1,08 (1,01-1,14)

<sup>a</sup>Modèles finaux (voir Table 9)

La restriction des analyses aux utilisateurs incidents d'IPP (Table 13), ou la méthode IPTW (Table 14) produisaient des résultats comparables à ceux des analyses principales. Nous avons observé une augmentation du risque de cancer pancréatique associé aux IPP en comparaison aux anti-H2, plus marqué pour des DDJc élevées : ORa dans le modèle complet pour des expositions de 1-30 DDJc : 0,90 (IC 95% 0,66-1,22), 31-180 DDJc : 1,02 (IC 95% 0,75-1,39), 181-1080 DDJc : 1,15 (IC 95% 0,84-1,56), >1080 DDJc : 1,15 (IC 95% 0,84-1,57) (Table 15). Enfin, l'e-value pour l'association entre utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique était de 1,28 (1,11 en considérant la borne inférieure de l'intervalle de confiance).

Table 13. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique chez les utilisateurs incidents d'IPP

	Cas (N=15 529 <sup>a</sup> )	Témoins (N=38 149 <sup>a</sup> )	OR brut (IC 95%)	ORa <sup>b</sup> (IC 95%)
<b>Utilisation d'IPP, n (%)</b>				
Non	5 051 (32,5)	13 879 (36,4)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	10 478 (67,5)	24 270 (63,6)	1,12 (1,07-1,17)	1,03 (0,99-1,08)
<b>DDJc, n (%)</b>				
0 DDJc	5 051 (32,5)	13 879 (36,4)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
1-30 DDJc	2 618 (16,9)	7 673 (20,1)	0,92 (0,87-0,97)	0,92 (0,87-0,98)
31-180 DDJc	3 359 (21,6)	8 111 (21,3)	1,10 (1,04-1,16)	1,05 (0,99-1,12)
181-1080 DDJc	2 835 (18,3)	5 457 (14,3)	1,36 (1,28-1,45)	1,17 (1,09-1,25)
>1080 DDJc	1 666 (10,7)	3 029 (7,9)	1,45 (1,35-1,57)	1,16 (1,07-1,26)

<sup>a</sup>Après restrictions aux utilisateurs incidents d'IPP, les strates contenant uniquement des cas ou des témoins ont été retirées des analyses

<sup>b</sup>Modèles finaux (voir Table 9)

Table 14. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique, méthode IPTW

Percentiles de troncature 1-p, p <sup>a</sup>	Poids stabilisés		ORa <sup>b</sup> (IC 95%)
	Moyenne (écart-type)	Minimum-Maximum	
1,0-99,0	1,0 (0,4)	0,4-2,5	1,02 (0,98-1,06)
0,5-99,5	1,0 (0,4)	0,4-3,4	1,01 (0,97-1,05)
0,1-99,1	1,0 (0,6)	0,3-10,7	0,97 (0,94-1,01)

<sup>a</sup>Les poids ont été tronqués en réinitialisant la valeur des poids supérieurs (inférieurs) au percentile p (1-p) à la valeur du percentile p (1-p)

<sup>b</sup>Les poids stabilisés ont été calculés à l'aide d'un modèle de régression logistique modélisant l'exposition, ajusté sur l'ensemble des covariables (à l'exception de la CMUC, disponible uniquement pour les individus de moins de 65 ans), et utilisant l'ensemble des cas et des témoins

Table 15. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique, en comparaison à l'utilisation d'anti-H2

	Cas (N=17 400 <sup>a</sup> )	Témoins (N=45 042 <sup>a</sup> )	OR brut (IC 95%)	ORa <sup>b</sup> (IC 95%)
<b>Utilisation, n (%)</b>				
Anti-H2 uniquement	61 (0,4)	183 (0,4)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
IPP	17 339 (99,6)	44 859 (99,6)	1,26 (0,93-1,69)	1,03 (0,76-1,41)
<b>DDJc, n (%)</b>				
Anti-H2 uniquement	61 (0,4)	183 (0,4)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
IPP				
1-30 DDJc	3 037 (17,5)	9 185 (20,4)	1,01 (0,75-1,36)	0,90 (0,66-1,22)
31-180 DDJc	4 528 (26,0)	12 378 (27,5)	1,18 (0,88-1,59)	1,02 (0,75-1,39)
181-1080 DDJc	4 836 (27,8)	11 687 (25,9)	1,43 (1,06-1,92)	1,15 (0,84-1,56)
>1080 DDJc	4 938 (28,4)	11 609 (25,8)	1,55 (1,15-2,08)	1,15 (0,84-1,57)

<sup>a</sup>Après restrictions aux utilisateurs d'IPP ou d'anti-H2, les strates contenant uniquement des cas ou des témoins ont été retirées des analyses

<sup>b</sup>Modèles finaux (voir Table 9)

## 5. DISCUSSION

### 5.1. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

Il s'agit, à notre connaissance, de la plus grande étude du risque de cancer pancréatique lié à l'utilisation d'IPP. Plus de 3 individus sur 4 étaient des utilisateurs d'IPP durant la période d'étude, dont une large proportion exposée à de fortes doses cumulées. L'utilisation d'IPP était associée à une augmentation modeste du risque de cancer pancréatique : ORa 1,05 (IC 95% 1,01-1,09), plus marquée pour des expositions cumulées correspondant à des durées supérieures à 6 mois. Les résultats restaient homogènes dans les analyses en sous-groupes, et peu modifiés dans les analyses de sensibilité.

### 5.2. COMPARAISON AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Parmi les sept études, évoquées en introduction, ayant exploré le lien entre l'utilisation d'IPP et le cancer pancréatique, quatre avaient retrouvé une augmentation du risque<sup>148,150,151,153</sup>. En revanche, dans trois études, les auteurs concluaient à l'absence de surrisque. Toutes trois étaient des études cas-témoins, conduites sur des bases de données médico-administratives, au Danemark (bases de données nationales incluant le registre des cancers danois)<sup>149</sup>, au Royaume-Uni (General Practice Research Database, GPRD, désormais Clinical Practice Research Datalink, CPRD)<sup>152</sup>, et aux États-Unis (Kaiser Permanente Northern California databases, KPNC)<sup>154</sup>. Toutefois, dans deux études, l'absence d'association pouvait être expliquée par un manque de puissance statistique. L'étude réalisée sur le GPRD comptait 1 141 cas, dont 177 utilisateurs d'IPP, parmi lesquels seulement 125 exposés à plus de 28 DDJc. Elle retrouvait, globalement, un ORa de 1,02 (IC 95% 0,85-1,22)<sup>152</sup>. L'étude basée sur les données du KPNC incluait 567 cas, dont 65 considérés comme exposés pendant 2 ans ou plus, et retrouvait cependant un effet de taille comparable à celui observé dans nos résultats : ORa 1,22 (CI 95% 0,89-1,67)<sup>154</sup>. Par ailleurs, dans cette dernière étude, une association importante était observée pour une

utilisation d'IPP d'une durée supérieure ou égale à 10 ans : ORa 1,79 (IC 95% 1,06-3,00), que les auteurs attribuaient à la chance)<sup>154</sup>.

### **5.3. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS**

L'augmentation du risque de cancer pancréatique, plus marquée chez les utilisateurs d'IPP au long cours semble cohérente avec la physiopathologie des IPP décrite dans la littérature. L'hypergastrinémie réflexe, induite par l'hypochlorhydrie chronique liée à l'utilisation des IPP, pourrait stimuler la croissance des cellules pancréatiques tumorales via les récepteurs CCK-2<sup>165</sup>. L'hypochlorhydrie peut également entraîner des modifications importantes du microbiote intestinal, avec pour conséquences une possible migration rétrograde depuis le tractus gastro-intestinal, et une modulation du microbiome intra-tumoral. Certaines études suggèrent un rôle du microbiome intestinal et tumoral dans le cancer du pancréas, avec un impact sur la carcinogenèse, la progression et la résistance au traitement<sup>166,167,183,184</sup>.

L'e-value pour l'association entre utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique était de 1,28 (1,11 en considérant la borne inférieure de l'intervalle de confiance). Par conséquent, l'existence potentielle d'un facteur de confusion non mesuré, associé à la fois à l'utilisation d'IPP et au risque de cancer pancréatique, avec un OR d'au moins 1,28, suffirait à rendre les résultats de l'analyse principale non significatifs.

### **5.4. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE**

Notre étude présente de nombreuses forces. Premièrement, nous avons inclus l'ensemble des cas d'adénocarcinomes pancréatiques identifiés entre 2014 et 2018, ce qui, d'une part, conférait une puissance importante à nos résultats, et, d'autre part, a permis de nous affranchir du risque de biais de sélection sur les cas. Le SNDS est un outil précieux pour l'identification des cancers, fournissant des incidences comparables à celles des registres<sup>185,186</sup>, et utilisé dans de nombreuses études pharmacoépidémiologiques<sup>187-190</sup>.

Afin de restreindre les analyses aux cancers pancréatiques primitifs incidents, nous avons exclu les patients présentant des antécédents de cancers toutes causes dans les 8 ans précédant la date de référence, ce qui représentait plus d'un tiers des effectifs. Néanmoins, un cinquième des diagnostics ayant conduit à ces exclusions étaient évocateurs de cancers du pancréas possiblement mal codés (codes CIM-10 D01 : Carcinome in situ des organes digestifs, autres et non précisés ; D37 : Tumeur de la cavité buccale et des organes digestifs à évolution imprévisible ou inconnue ; C24 : Tumeurs malignes des voies biliaires, autres et non précisées), pour la moitié d'entre eux identifiés dans les 2 mois précédant la date de référence. Par conséquent, notre procédure de sélection était très conservatrice. Cependant, il n'y a pas lieu de penser que cela ait pu biaiser les résultats, ou empêcher leur généralisation à l'ensemble des adénocarcinomes pancréatiques primitifs. De plus, nous avons observé que 9 cancers sur 10 étaient des adénocarcinomes, le plus souvent localisés à la tête du pancréas, ce qui était cohérent avec l'épidémiologie de la maladie<sup>160,172</sup>. Deuxièmement, la richesse des informations contenues dans le SNDS nous a permis d'ajuster nos analyses sur de nombreuses covariables, et plus particulièrement sur des facteurs de risque du cancer pancréatique. En particulier, nous avons retrouvé une prévalence du tabagisme comparable aux résultats des données déclaratives de consommation quotidienne issues du Baromètre de Santé publique France dans les classes d'âges concernées<sup>191</sup>. En outre, la taille d'effet observée entre le tabagisme et le risque de cancer pancréatique était similaire à celle calculée dans une méta-analyse de 82 études<sup>192</sup>. Troisièmement, l'exposition aux IPP a été mesurée durant une période pouvant aller jusqu'à 13 ans (de 2006 à 2018), correspondant à une latence compatible avec le développement du cancer pancréatique.

Notre étude présente également des limites, incluant le risque de confusion résiduelle, de biais d'indication, de biais temporels, et de potentielles erreurs de classement sur l'exposition. Premièrement, nous ne pouvons exclure le risque de confusion résiduelle, car le SNDS ne contient pas d'information sur la génétique, les antécédents familiaux, le mode



de vie, ou les facteurs de risque environnementaux de cancer pancréatique tels que l'alimentation. Deuxièmement, l'indication du traitement par IPP n'est pas enregistrée dans le SNDS, et n'a pas pu être prise en compte dans les analyses. L'utilisation des anti-H2 comme comparateur actif dans les analyses de sensibilité permet en théorie de limiter le biais d'indication<sup>177</sup>, et a fourni des résultats similaires à ceux de l'analyse principale. Ce comparateur est couramment utilisé dans les études internationales<sup>193</sup>. Cependant, en France, l'usage des anti-H2 est limité à un nombre très restreint de patients, présentant des profils spécifiques<sup>121</sup>, et les résultats de la comparaison à ces médicaments doivent être interprétés avec précaution. Troisièmement, le risque de biais temporels ne peut être écarté, mais a été contenu par design. L'exclusion des individus non observables 7 ou 8 ans avant la date de référence a permis de constituer des fenêtres d'observation semblables pour la mesure de l'exposition chez les cas et les témoins. Nous avons ainsi minimisé le biais de fenêtre temporelle (« time-window bias »)<sup>170</sup>. Nous avons pris en compte la latence et contrôlé le risque de causalité inverse (ou biais protopathique)<sup>175</sup>, en excluant les utilisateurs incidents d'IPP au cours des deux années précédant la date de référence dans l'analyse principale, puis en appliquant des lags de deux et quatre ans dans les analyses de sensibilité. L'introduction de lags a diminué la force des associations dans les catégories de DDJc les plus élevées. Ces résultats peuvent être interprétés en faveur de l'existence d'un biais protopathique résiduel malgré l'exclusion des utilisateurs incidents, ou, plus probablement ici, refléter une prudence excessive dans le choix de la durée des lags. Dans les analyses dose-effet, l'application d'un lag entraîne une translation des effectifs vers les niveaux d'expositions plus faibles, se traduisant par une diminution des OR dans les catégories d'exposition élevée. Or, l'application d'un lag d'une durée de quatre ans, vraisemblablement surévaluée, a pu conduire à une perte injustifiée d'informations précieuses sur l'exposition au médicament dans cette période<sup>194</sup>. Enfin, quatrièmement, il existait un risque d'erreur de classement sur l'exposition. L'exposition cumulée aux IPP a été estimée à partir de la quantité délivrée. Or, délivrance ne signifie

pas utilisation du médicament. Nous avons toutefois fait l'hypothèse que ce biais n'affectait pas ou peu les utilisateurs à long terme, qui recevaient des délivrances régulières. Par ailleurs, le SNDS ne contient pas d'information sur l'utilisation d'IPP en établissement de santé ou en automédication. Toutefois, nous avons montré que cet usage était très minoritaire. De plus, il est peu probable que les patients utilisent les IPP en vente libre à long terme, en raison de leurs coûts élevés.

## **6. CONCLUSION**

D'après les résultats de cette étude, nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'une augmentation modérée du risque de cancer pancréatique associé à l'utilisation d'IPP, à doses cumulées importantes.

## **CHAPITRE 5 - INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS ET RISQUE D'INFECTION GRAVE EN POPULATION PÉDIATRIQUE**

---

## 1. INTRODUCTION

À l'instar des adultes, on observe une utilisation importante et croissante des IPP chez les enfants, en particulier chez les plus jeunes. La prévalence d'utilisation observée en pédiatrie ambulatoire en France semble même être supérieure à celles rapportées dans les autres pays à économie avancée. En France, en 2019, on comptait 3,0% d'enfants de moins de 18 ans ayant reçu une délivrance d'IPP, avec une progression de plus de 40% en dix ans<sup>195</sup>. La prévalence d'utilisation chez les enfants de moins de 2 ans était de 6,1%<sup>195</sup>. Les études les plus récentes menées dans d'autres pays ont montré qu'en 2015, en Nouvelle-Zélande, 2,4% des moins de 2 ans avaient reçu de l'oméprazole<sup>196</sup>. En 2020, le taux de prescription des IPP, chez les enfants de moins d'un an, était de 1,9% en Suède, 2,3% en Norvège, et 4,6% au Danemark<sup>197</sup>, avec une augmentation forte de l'utilisation dans ces pays depuis 2000<sup>197,198</sup>. Il existe des disparités dans la stratégie thérapeutique des pathologies liées à l'acidité gastrique selon les pays. En France, en 2016, si environ 6% des moins de 2 ans avaient reçu un IPP, 9% avaient reçu un autre médicament de l'ulcère peptique et du RGO - principalement l'alginate -, et 0,2% un antiacide<sup>121</sup>. Les anti-H2 avaient été exclus des analyses en raison de leur trop faible utilisation<sup>121</sup>. En revanche, en Irlande, en 2018, 4,5% des moins de 1 an avaient reçu un traitement des troubles de l'acidité gastrique, principalement un anti-H2 (85%), tandis que les IPP et l'alginate représentaient respectivement 14% et 1% des délivrances remboursées<sup>199</sup>. Cet usage croissant d'IPP chez les enfants pose potentiellement un problème de sécurité, d'autant plus avant 1 an, en l'absence de spécialité disponible sur le marché pour cette tranche d'âge.

De manière générale, les données de sécurité clinique liée à l'utilisation de médicaments chez les enfants sont rares. En Europe, on estime que plus de 50% des médicaments pédiatriques n'ont pas fait l'objet d'une évaluation et d'une autorisation d'administration spécifiques à ces classes d'âge<sup>200</sup>, malgré les avancées permises par le règlement européen

(CE) n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique<sup>201</sup>. Ceci peut s'expliquer notamment par le coût élevé des essais pédiatriques en regard du marché potentiel, par l'hétérogénéité de la population pédiatrique dans les différentes catégories d'âge, par la difficulté à recruter des enfants dans les essais cliniques, ou encore par des questions d'ordre éthique<sup>200</sup>. Or, selon la formule consacrée, « l'enfant n'est pas un adulte en miniature ». Les caractéristiques physiologiques variables à chaque âge, et distinctes de celles des adultes, expliquent les spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans cette population. La mise en œuvre d'études de sécurité en vie réelle permet donc de pallier le manque de preuves de la sécurité des médicaments pédiatriques<sup>202</sup>. Cependant, le nombre d'études pharmaco-épidémiologiques en pédiatrie reste insuffisant<sup>203</sup>. En ce qui concerne la sécurité des IPP, nous avons recensé moins de vingt études publiées dans les dix dernières années, et de qualité variable. Les principaux risques explorés étaient, comme chez l'adulte, les réactions d'hypersensibilité<sup>204</sup>, les fractures<sup>205,206</sup>, les maladies rénales<sup>207</sup>, l'asthme<sup>208</sup>, les MICI<sup>209</sup>, mais aussi l'obésité<sup>210</sup>, la dépression ou l'anxiété<sup>211</sup>. Les données permettant de caractériser le risque infectieux sont rares. Or, les jeunes enfants y sont particulièrement vulnérables, et, au niveau mondial, les infections sont une des principales causes de mortalité dans cette population<sup>212</sup>. Deux méta-analyses, publiées en 2018 et 2019, et basées respectivement sur les résultats de 6 et 4 études, ont montré une augmentation du risque d'infections gastro-intestinales associé à l'utilisation d'IPP chez l'enfant<sup>38,213</sup>. Enfin, seules trois études observationnelles, publiées entre 2018 et 2022, ont examiné le risque d'infections respiratoires, avec des résultats contradictoires<sup>214-216</sup>.

## **2. OBJECTIF**

L'objectif de cette étude de cohorte, réalisée à l'échelle nationale, était d'examiner l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant.

### 3. MÉTHODES

#### 3.1. POPULATION

La population d'étude a été constituée à partir des bases de données mères-enfants EPI-PHARE construite dans le SNDS, dont les algorithmes ont été publiés dans de précédents travaux<sup>217,218</sup>. Ces bases contiennent l'ensemble des grossesses prises en charge en ville ou à l'hôpital depuis 2010. Pour les grossesses ayant donné lieu à un accouchement, les informations de la mère sont chaînées avec les données de l'enfant.

Nous avons inclus l'ensemble des enfants nés vivants entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2018, présentant une pathologie liée à l'acidité gastrique traitée par IPP (codes ATC A02BC), anti-H2 (A02BA), ou antiacide/alginates (A02A, A02BX13), entre la naissance et le 31 décembre 2019. La date de référence était la date de première délivrance de l'un de ces médicaments.

#### Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- enfants non différenciables dans le PMSI, dont les jumeaux de même sexe ;
- incohérence sur la date éventuelle de décès de l'enfant, antérieure ou égale à la date de référence ;
- absence de consommation de soins DCIR dans l'année précédant la date de référence, chez l'enfant, ou absence de consommation de soins DCIR dans l'année précédant le début de grossesse, chez la mère. Ces critères permettaient de disposer d'une fenêtre temporelle suffisante pour l'identification des comorbidités de l'enfant et de sa mère ;
- antécédent d'infection périnatale (codes CIM-10 P35 à P39) ou d'autre infection grave (codes disponibles en Annexes 3 - Table S3) chez l'enfant, identifié par un

diagnostic MCO (DP, DR, ou DA) au cours d'un séjour d'au moins 1 jour entre la naissance et la date de référence.

### **3.2. EXPOSITION D'INTÉRÊT**

Nous avons défini l'utilisation d'IPP comme une variable dépendante du temps à changements multiples. Les sujets pouvaient donc passer d'une période de non exposition aux IPP à une période d'exposition aux IPP, et inversement, plusieurs fois durant le suivi. Afin de calculer le nombre de personnes-temps exposées, nous avons identifié, pour chaque enfant, les épisodes continus de traitement par IPP. Pour cela, dans une première étape, nous avons calculé la durée de couverture de chaque délivrance en considérant qu'une unité délivrée correspondait à un jour de traitement. Dans une seconde étape, nous avons cherché à déterminer le nombre de délivrances consécutives appartenant à un même épisode de traitement par IPP. Afin de permettre certaines irrégularités dans le renouvellement des délivrances, qui ne seraient pas pour autant liées à une interruption du traitement, nous avons considéré une période de grâce de 90 jours, ajoutée à la date de fin de couverture calculée de chaque délivrance<sup>219,220</sup>. Le traitement était considéré comme poursuivi tant qu'il s'écoulait moins de 90 jours entre la date calculée de fin de couverture d'une délivrance et la date de délivrance suivante. Dès lors qu'il s'écoulait plus de 90 jours, l'épisode de traitement (donc l'exposition aux IPP) était interrompu.

Nous avons appliqué un lag de 30 jours, d'une part dans le but de limiter la causalité inverse et de prendre en compte la latence de l'événement d'intérêt, et d'autre part de prendre en compte la rémanence de l'effet de l'exposition. Le suivi débutait 30 jours après la date de référence, quel que soit le traitement initié. Au cours du suivi, les 30 premiers jours de chaque épisode de traitement par IPP étaient considérés comme non exposés. Les 30 jours suivant la fin de chaque épisode de traitement par IPP étaient considérés comme exposés (Annexes 2- Figure S3).

Le nombre de personnes-temps de suivi ont été calculées à partir de 30 jours suivant la date de référence et jusqu'à la date de survenue de l'événement, la perte de vue (censure 1 an après la dernière date de soins DCIR identifiée), la date de décès, ou la date de point (31 décembre 2019) (Annexes 2- Figure S3).

### **3.3. ÉVÉNEMENT D'INTÉRÊT**

L'événement d'intérêt était la survenue d'une infection grave, ayant donné lieu à un séjour MCO d'au moins un jour, et codée en diagnostic principal (codes disponibles en Annexes 3 - Table S3).

Les infections graves ont été détaillées par localisation, et par type d'agent infectieux. Nous n'avons pas présenté les résultats pour les infections rares, en raison de la faible précision des estimations, et du risque de produire des résultats erronés. Le critère utilisé pour définir la rareté était le suivant : moins de 50 diagnostics d'une infection spécifique identifiés dans chaque groupe d'exposition. Les infections qui n'ont pas été présentées incluaient les infections de l'œil, les infections fongiques, parasitaires, ou mycobactériennes.

### **3.4. COVARIABLES**

#### *Caractéristiques sociodémographiques*

Les caractéristiques sociodémographiques incluaient l'âge à la date de référence, et le sexe. Nous avons également recueilli, à la naissance de l'enfant, l'affiliation de la mère à la CMUC, l'indice de défavorisation, et la tranche d'unité urbaine calculée sur la population en 2017 par l'INSEE (en 5 classes : commune appartenant à une unité urbaine de 200 000 habitants ou plus ; commune appartenant à une unité urbaine de 50 000 à 199 999 habitants ; commune appartenant à une unité urbaine de 10 000 à 49 999 habitants ; commune appartenant à une unité urbaine de 2 000 à 9 999 habitants ; commune hors unité urbaine).



### Caractéristiques médicales

Les caractéristiques médicales étaient les suivantes : caractéristiques de la grossesse et de l'accouchement, comorbidités et expositions maternelles, et comorbidités de l'enfant.

Les caractéristiques de la grossesse et de l'accouchement comprenaient : l'âge de la mère en début de grossesse (<35 ans, ≥35 ans), le recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP), le statut de la maternité (public, privé), le mode d'accouchement (voie basse, césarienne), la prématurité (mesurée par l'âge gestationnel en classes : à terme ≥37 semaines d'aménorrhée [SA] ; prématurité modérée entre 32 et 36 SA ; grande prématurité entre 28 et 31 SA ; prématurité extrême entre 22 et 27 SA), le poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel et au sexe (z-score, en percentiles : macrosomie sévère >P97, macrosomie >P90, poids normal [P10-P90], petit poids pour l'âge gestationnel <P10, petit poids sévère <P3)<sup>221</sup>.

Les comorbidités maternelles ont été recherchées pendant la grossesse et dans les 2 ans précédant le début de grossesse (identifiées par un séjour MCO, SSR, HAD, RIM-P et/ou une ALD et/ou 3 délivrances de médicaments à des dates distinctes, codes disponibles en Annexes 3 - Table S4). Il s'agissait du diabète (y compris le diabète gestationnel), de l'hypertension (y compris les prééclampsies), et de l'obésité. Nous avons également identifié les expositions maternelles pendant la grossesse au tabac, à l'alcool, ou aux drogues.

Les comorbidités de l'enfant, mesurées entre la naissance et la date de référence, et au cours du suivi (identifiées – sauf mention contraire - par un séjour MCO, SSR, HAD, RIM-P et/ou une ALD et/ou 3 délivrances de médicaments à des dates distinctes, codes disponibles en Annexes 3 - Table S5), étaient les facteurs de risque d'infection grave : maladies respiratoires chroniques et malformations congénitales majeures des voies respiratoires, maladies neurologiques ou dégénératives et malformations congénitales majeures du système nerveux, diabète, obésité, maladies hépatiques et malformations

congénitales hépatiques majeures, insuffisance rénale chronique et malformations congénitales majeures de l'appareil urinaire, maladies cardiovasculaires et malformations congénitales cardiaques majeures, maladies auto-immunes ou autres sources d'immunodépression potentielle (incluant entre autres les cancers, ou les transplantations) et malformations congénitales chromosomiques majeures, traitement chronique par corticoïdes (au moins 3 délivrances en 6 mois), traitement par AINS (au moins une délivrance). Nous avons également identifié les pathologies digestives, en distinguant les indications des IPP telles que définies par l'AMM chez l'enfant, et les autres maladies ou malformations congénitales majeures du système digestif.

### Indicateurs de recours aux soins

Nous avons construit des indicateurs de recours aux soins. Chez la mère, nous avons identifié l'exposition à des médicaments à visée préventive pendant la grossesse (codes ATC A11 : vitamines, A12 : suppléments minéraux, B03 : préparations antianémiques, J07 : vaccins ; en classes :  $<3$ , ou  $\geq 3$  délivrances à des dates distinctes). Le recours aux soins de l'enfant, mesuré dans les 3 mois précédant la date de référence, incluait : le nombre de consultations médicales en ville, toutes spécialités confondues ( $\leq 1$ , ou  $\geq 2$ ), le nombre de consultations d'un pédiatre en ville ( $\leq 1$ , ou  $\geq 2$ ), le nombre de délivrances médicamenteuses à des dates distinctes (à l'exception de la date de référence,  $\leq 1$ , ou  $\geq 2$ ), et le nombre de séjours MCO, quelle que soit la durée (0, ou  $\geq 1$ ).

### Saison

Enfin, en raison de la saisonnalité des infections, mais aussi des délivrances d'IPP<sup>222</sup>, nous avons identifié la saison (printemps, été, automne, hiver) à la date de référence et au cours du suivi.

### 3.5. ANALYSES STATISTIQUES

#### *Analyses principales*

Nous avons calculé les taux bruts d'incidence d'infections graves (pour 100 personnes-années), et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) à partir d'une distribution de Poisson, chez les exposés et les non exposés. Afin de mesurer l'association entre l'exposition aux IPP et le risque d'infections graves, en comparaison à l'absence d'exposition, nous avons estimé les hazard ratios bruts (HR) et ajustés (HRa) à l'aide d'une extension du modèle de Cox à variables dépendantes du temps, en introduisant l'âge (en jours) en échelle de temps. Les covariables dépendantes du temps étaient les comorbidités de l'enfant, et la saison. Nous avons construit deux modèles : le premier modèle, ou modèle parcimonieux, était ajusté sur le sexe, l'âge à la date de référence (en classes : <1 an, ≥1 an), l'affiliation de la mère à la CMUC, et les comorbidités de l'enfant, à l'exclusion des pathologies digestives. En effet, lors de l'élaboration du graphe acyclique orienté (DAG), nous avons émis l'hypothèse que cette variable était fortement liée à l'exposition, mais non indépendamment associée à l'événement. Ainsi, sous cette hypothèse, son introduction dans le modèle aurait pour effet d'augmenter l'erreur standard, et de diminuer la précision de l'estimateur<sup>223</sup>. Le second modèle était ajusté sur l'ensemble des covariables.

Afin de déterminer l'effet d'une exposition résiduelle aux IPP, nous avons défini les catégories d'exposition suivantes : non exposé (catégorie de référence), exposition passée (plus de 4 mois après la date de fin théorique de l'épisode de traitement), et exposition en cours. La non exposition correspondait à la période précédant le début du premier épisode de traitement par IPP, ou, pour les enfants n'ayant pas reçu de délivrance d'IPP, à l'ensemble de la période de suivi. L'exposition passée correspondait aux périodes d'interruption entre deux épisodes de traitement par IPP, ou aux périodes suivant l'arrêt définitif du traitement par IPP.

Nous avons évalué l'association entre la durée des épisodes de traitement par IPP (en classes : [0-6 mois[, [6 mois-1 an[,  $\geq 1$  an) et le risque d'infection.

Nous avons également recherché l'existence d'une relation dose-effet. Pour cela, nous avons calculé la dose prescrite journalière, exprimée en DDJ, en se basant sur la première délivrance de l'épisode de traitement selon la formule suivante : Dose prescrite journalière = Nombre de boîtes délivrées x Dosage / DDJ.

### Analyses complémentaires

Dans les analyses complémentaires, nous avons stratifié les résultats selon l'âge à la date de référence, en classes : [0-6 mois[, [6 mois-1 an[, 1 an et plus, et selon le sexe. La présence d'interactions a été examinée à l'aide de tests de Wald.

### Analyses de sensibilité

La robustesse des résultats principaux a été évaluée au moyen de six analyses de sensibilité. Premièrement, nous avons fait varier la durée du lag et de la période de grâce, compte tenu des incertitudes concernant le choix de ces délais<sup>219,220</sup>. Deuxièmement, afin de limiter le risque d'erreurs de classement sur l'exposition, celle-ci a été définie à partir de la deuxième délivrance d'IPP et à l'issue du lag de 30 jours sur le début de l'épisode de traitement, la date la plus tardive ayant été retenue. Troisièmement, nous avons répété les analyses, d'abord en excluant les grands prématurés et les enfants présentant des facteurs de risque d'infections graves à la date de référence (maladies respiratoires, maladies neurologiques, diabète, obésité, maladies hépatiques, insuffisance rénale, maladies cardiovasculaires, maladies auto-immunes ou immunodépression, traitement chronique par corticoïdes, traitement par AINS), puis, en excluant les enfants présentant des antécédents de pathologie digestive à la date de référence, et, enfin, en excluant les enfants ayant reçu au moins une délivrance d'antibiotique dans les 3 mois précédant la date de référence. L'exclusion des enfants ayant une consommation récente

d'antibiotiques visait à limiter le risque de causalité inverse, dans le cas où cette prescription serait liée à une infection en cours à la date de référence. Quatrièmement, nous avons calculé l'e-value<sup>181,182</sup>. Cinquièmement, nous avons calculé le « prior event rate ratio » (PERR)<sup>224,225</sup>. En théorie, le rapport des risques de survenue de l'événement entre les exposés et les non exposés, calculé avant la date de référence, reflète l'effet combiné de tous les facteurs de confusion (mesurés et non mesurés), indépendamment de tout effet du traitement, puisque ni les exposés, ni les non exposés ne sont traités avant cette date. Par conséquent, le PERR est une estimation de l'effet de l'exposition au médicament ajusté sur l'ensemble des facteurs de confusion. Le PERR est calculé par le rapport des HR bruts estimés après ( $HR_{\text{post}}$ ) et avant ( $HR_{\text{prev}}$ ) la date de référence :  $PERR = HR_{\text{post}} / HR_{\text{prev}}$ . Cette méthode repose sur des hypothèses fortes : en particulier, la survenue de l'événement ne doit pas influencer le choix ultérieur du traitement<sup>226,227</sup>. Les IC 95% des PERR ont été obtenus par bootstrapping<sup>228</sup>, en réalisant 500 répétitions. Sixièmement, nous avons répété les analyses principales en mesurant l'association entre l'utilisation d'IPP et un événement contrôle négatif<sup>229</sup>, la survenue d'un traumatisme lié à une cause accidentelle (codes CIM-10 commençant par V, W, ou X, en diagnostic principal, relié, ou associé), ayant donné lieu à un séjour MCO d'au moins un jour. En théorie, une association positive entre l'utilisation d'IPP et la survenue d'une infection est plus susceptible d'être causale, plutôt que de refléter de la confusion résiduelle, en l'absence d'association à d'autres événements *a priori* non plausibles.

La représentation graphique du plan d'étude<sup>129</sup> est présentée en Annexes 2- Figure S3.

Cette étude a été enregistrée dans le registre des traitements d'EPI-PHARE sous le numéro T-2022-03-374.

## **4. RÉSULTATS**

### **4.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION**

Nous avons identifié 6 524 491 enfants nés vivants entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2018. Parmi eux, 1 542 122 (23,6%) présentaient une pathologie liée à l'acidité gastrique traitée par IPP, anti-H2, ou antiacide/alginate. Nous avons exclu 82 910 enfants (5,4%), dont 44 187 (2,9%) non différenciables dans le PMSI (dont jumeaux de même sexe), 814 (<0,1%) avec une date de décès incohérente, 127 (<0,1%) sans consommation de soins DCIR dans l'année précédant la date de référence, et 38 701 (2,5%) dont la mère n'avait pas consommé de soins DCIR dans l'année précédant le début de grossesse. Enfin, nous avons exclu 196 788 enfants (13,5%) qui présentaient un antécédent d'infection périnatale ou d'infection grave avant la date de référence. La population d'étude était constituée de 1 262 424 enfants, dont 606 645 avaient été exposés au moins une fois aux IPP au cours du suivi, et 655 779 n'avaient pas été exposés aux IPP au cours du suivi (Figure 9).

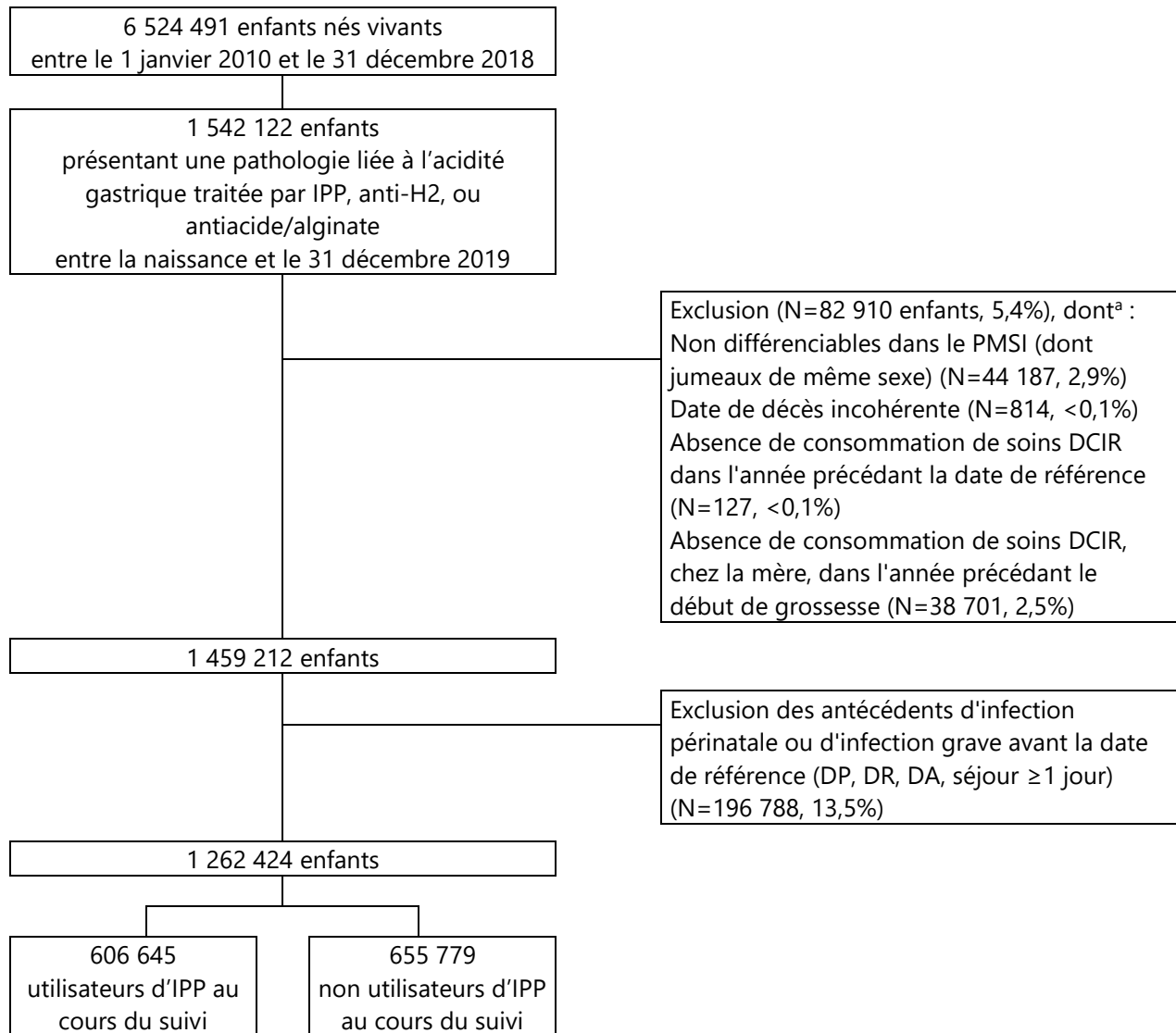


Figure 9. Diagramme de flux de l'étude de l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infection grave chez l'enfant

<sup>a</sup>Chaque enfant pouvait présenter plusieurs critères d'exclusion

Le suivi médian était de 4,1 ans pour l'ensemble des enfants. La Table 16 présente les caractéristiques des enfants utilisateurs d'IPP et non utilisateurs d'IPP au cours du suivi. La proportion de garçons était de 53,4% chez les utilisateurs d'IPP, et 52,2% chez les non utilisateurs d'IPP. Les utilisateurs d'IPP étaient âgés de 88 jours en médiane à la date de référence, contre 82 jours pour les non utilisateurs. À l'accouchement, les mères des enfants utilisateurs d'IPP étaient moins souvent affiliées à la CMUC que les mères des utilisateurs d'IPP (7,6% contre 10,6%), et elles résidaient plus souvent dans des communes plus favorisées (appartenant au premier quintile de l'indice de défavorisation : 26,7% contre 17,9%). Les mères d'enfants utilisateurs d'IPP étaient plus fréquemment âgées de 35 ans ou plus en début de grossesse (17,0% contre 15,4%). Les enfants utilisateurs d'IPP étaient plus souvent nés par césarienne (21,7% contre 20,2%), et prématurés (7,6% contre 6,2%). La fréquence des comorbidités maternelles était comparable dans les deux groupes. En revanche, à la date de référence, les enfants utilisateurs d'IPP présentaient plus de comorbidités que les non utilisateurs, en particulier respiratoires (8,1% contre 3,6%), ou digestives (6,5% contre 3,6%), et avaient plus fréquemment reçu un traitement chronique par corticoïdes (6,6% contre 2,9%) (Table 16).



Table 16. Description de la population pédiatrique incluse dans l'étude

	Ensemble (N=1 262 424)	Utilisateurs d'IPP au cours du suivi (N=606 645)	Non utilisateurs d'IPP au cours du suivi (N=655 779)
<b>Caractéristiques sociodémographiques, n (%)</b>			
Année de naissance			
2010	155 709 (12,3)	70 669 (11,7)	85 040 (13,0)
2011	149 309 (11,8)	70 486 (11,6)	78 823 (12,0)
2012	147 258 (11,7)	70 253 (11,6)	77 005 (11,7)
2013	148 569 (11,8)	72 488 (12,0)	76 081 (11,6)
2014	146 438 (11,6)	72 841 (12,0)	73 597 (11,2)
2015	137 646 (10,9)	68 001 (11,2)	69 645 (10,6)
2016	133 730 (10,6)	65 438 (10,8)	68 292 (10,4)
2017	125 424 (9,9)	60 681 (10,0)	64 743 (9,9)
2018	118 341 (9,4)	55 788 (9,2)	62 553 (9,5)
Âge à la date de référence (en jours)			
Moyenne (écart-type)	298,6 (561,1)	363,8 (635,1)	238,3 (474,8)
Médiane (P25-P75)	84 [44-210]	88 [44-282]	82 [44-172]
<1 an	1 046 478 (82,9)	473 635 (78,1)	572 843 (87,4)
Sexe			
Garçon	666 306 (52,8)	323 852 (53,4)	342 454 (52,2)
Fille	596 118 (47,2)	282 793 (46,6)	313 325 (47,8)
CMUC	115 583 (9,2)	46 325 (7,6)	69 258 (10,6)
Indice de défavorisation			
1 (favorisé)	279 614 (22,2)	162 061 (26,7)	117 553 (17,9)
2	256 927 (20,4)	124 780 (20,6)	132 147 (20,2)
3	234 426 (18,6)	104 563 (17,2)	129 863 (19,8)
4	221 451 (17,5)	97 812 (16,1)	123 639 (18,9)
5 (défavorisé)	231 219 (18,3)	99 107 (16,3)	132 112 (20,2)
Manquant	38 787 (3,1)	18 322 (3,0)	20 465 (3,1)
Tranche d'unité urbaine			
200 000 habitants ou plus	598 855 (47,4)	310 067 (51,1)	288 788 (44,0)
50 000 à 199 999 habitants	153 888 (12,2)	69 943 (11,5)	83 945 (12,8)
10 000 à 49 999 habitants	121 914 (9,7)	55 375 (9,1)	66 539 (10,2)
2 000 à 9 999 habitants	140 659 (11,1)	62 930 (10,4)	77 729 (11,9)
Hors unité urbaine	219 151 (17,4)	96 245 (15,9)	122 906 (18,7)
Manquant	27 957 (2,2)	12 085 (2,0)	15 872 (2,4)

(Table 16, suite)

	Ensemble (N=1 262 424)	Utilisateurs d'IPP au cours du suivi (N=606 645)	Non utilisateurs d'IPP au cours du suivi (N=655 779)
<b>Caractéristiques de la grossesse et de l'accouchement, n (%)</b>			
Âge de la mère en début de grossesse			
Moyenne (écart-type)	29,4 (5,1)	29,7 (5,0)	29,2 (5,1)
Médiane (P25-P75)	29 (26-33)	30 (26-33)	29 (26-33)
≥35 ans	204 442 (16,2)	103 341 (17,0)	101 101 (15,4)
Assistance médicale à la procréation	43 923 (3,5)	23 119 (3,8)	20 804 (3,2)
Statut de la maternité			
Public	809 006 (64,1)	382 494 (63,1)	426 512 (65,0)
Privé	452 615 (35,9)	223 750 (36,9)	228 865 (34,9)
Manquant	803 (0,1)	401 (0,1)	402 (0,1)
Type d'accouchement			
Voie basse	997 980 (79,1)	474 852 (78,3)	523 128 (79,8)
Césarienne	263 479 (20,9)	131 324 (21,7)	132 155 (20,2)
Manquant	965 (0,1)	469 (0,1)	496 (0,1)
Prématurité			
À terme	1 175 831 (93,1)	560 990 (92,5)	614 841 (93,8)
Prématurité, dont :	86 593 (6,9)	45 328 (7,6)	40 938 (6,2)
Prématurité modérée	78 099 (98,7)	40 513 (88,7)	37 586 (91,8)
Grande prématurité	7 181 (9,1)	4 302 (9,4)	2 879 (7,0)
Prématurité extrême	1 313 (1,7)	840 (1,8)	473 (1,2)
Z-score du poids de naissance pour l'âge gestationnel et le sexe			
Macrosomie sévère	53 340 (4,2)	25 692 (4,2)	27 648 (4,2)
Macrosomie	79 541 (6,3)	38 025 (6,3)	41 516 (6,3)
Poids normal	941 279 (74,6)	450 899 (74,3)	490 380 (74,8)
Petit poids	94 769 (7,5)	45 740 (7,5)	49 029 (7,5)
Petit poids sévère	51 576 (4,1)	25 823 (4,3)	25 753 (3,9)
Manquant	53 340 (4,2)	20 466 (3,4)	21 453 (3,3)

(Table 16, suite)

	Ensemble (N=1 262 424)	Utilisateurs d'IPP au cours du suivi (N=606 645)	Non utilisateurs d'IPP au cours du suivi (N=655 779)
<b>Comorbidités et expositions maternelles, n (%)</b>			
Diabète	118 910 (9,4)	57 398 (9,5)	61 512 (9,4)
Obésité	67 802 (5,4)	30 698 (5,1)	37 104 (5,7)
Hypertension	71 242 (5,6)	36 502 (6,0)	34 740 (5,3)
Tabac	63 999 (5,1)	27 874 (4,6)	36 125 (5,5)
Alcool	920 (0,1)	419 (0,1)	501 (0,1)
Drogues	3 782 (0,3)	1 614 (0,3)	2 168 (0,3)
<b>Comorbidités de l'enfant à la date de référence, n (%)</b>			
Maladies respiratoires	72 608 (5,8)	48 972 (8,1)	23 636 (3,6)
Maladies neurologiques	3 870 (0,3)	2 705 (0,5)	1 165 (0,2)
Diabète	133 (0,0)	80 (0,0)	53 (0,0)
Obésité	127 (0,0)	86 (0,0)	41 (0,0)
Maladies cardiovasculaires	12 726 (1,0)	7 678 (1,3)	5 048 (0,8)
Maladies hépatiques	477 (0,0)	345 (0,1)	132 (0,0)
Maladies rénales	5 452 (0,4)	2 724 (0,5)	2 728 (0,4)
Maladie digestives, dont :	63 227 (5,0)	39 497 (6,5)	23 730 (3,6)
Indications des IPP	29 199 (46,2)	19 899 (50,4)	9 300 (39,2)
Autres	38 614 (61,1)	23 034 (58,3)	15 580 (65,7)
Immunosuppression	6 081 (0,5)	4 599 (0,8)	1 482 (0,2)
Traitement chronique par corticoïdes	59 424 (4,7)	40 251 (6,6)	19 173 (2,9)
Traitement par AINS	44 313 (3,5)	28 034 (4,6)	16 279 (2,5)

(Table 16, suite)

	Ensemble (N=1 262 424)	Utilisateurs d'IPP au cours du suivi (N=606 645)	Non utilisateurs d'IPP au cours du suivi (N=655 779)
<b>Recours aux soins de la mère pendant la grossesse, n (%)</b>			
Délivrances de médicaments			
≥3 délivrances de médicaments à visée préventive	769 941 (61,0)	374 016 (61,7)	395 925 (60,4)
<b>Recours aux soins de l'enfant dans les 3 mois précédant la date de référence, n (%)</b>			
Consultations médicales en ville			
Toutes spécialités, ≥2 consultations	947 024 (75,0)	454 960 (75,0)	492 064 (75,0)
Pédiatre, ≥2 consultations	417 040 (33,0)	216 583 (35,7)	200 457 (30,6)
Délivrances de médicaments			
≥2 délivrances	740 464 (58,7)	355 287 (58,6)	385 177 (58,7)
Séjours MCO			
≥1 séjour	82 723 (6,7)	51 581 (8,5)	31 142 (4,8)

## 4.2. CARACTÉRISTIQUES DU TRAITEMENT PAR IPP

La moitié des enfants utilisateurs d'IPP (49,9%) n'avaient reçu qu'une seule délivrance d'IPP durant la période d'étude. L'IPP le plus délivré était l'ésoméprazole (81,9%), suivi de l'oméprazole (15,2%). Les autres IPP représentaient moins de 3% des délivrances. La dose prescrite journalière était inférieure ou égale à 1 DDJ dans 96,8% des cas. En médiane, les épisodes de traitements - incluant la période de grâce de 90 jours - duraient 118 jours (Table 17).

Table 17. Caractéristiques du traitement par IPP chez les enfants utilisateurs au cours du suivi

	Utilisateurs d'IPP au cours du suivi (N=606 645)
<b>Nombre de délivrances</b>	
Moyenne (écart-type)	3,1 (4,4)
Médiane (P25-P75)	2 (1-3)
1 seule délivrance, n (%)	302 883 (49,9)
<b>Nombre d'épisodes de traitement</b>	
Moyenne (écart-type),	1,2 (0,6)
Médiane (P25-P75)	1 (1-1)
1 seul épisode, n (%)	512 515 (84,5)
<b>Délivrances, n (%)</b>	<b>N=1 873 529 (100,0)</b>
<b>Type d'IPP, n (%)</b>	
Oméprazole	285 532 (15,2)
Pantoprazole	2 229 (0,1)
Lansoprazole	51 181 (2,7)
Rabéprazole	891 (0,1)
Ésoméprazole	1 533 696 (81,9)
<b>Dose prescrite journalière (en DDJ)</b>	
Moyenne (écart-type)	0,4 (0,2)
Médiane (P25-P75)	0,3 (0,3-0,3)
≤1 DDJ, n (%)	1 816 693 (96,8)
<b>Épisodes de traitement</b>	<b>N=736 274 (100,00)</b>
<b>Durée des épisodes de traitement (en jours)</b>	
Moyenne (écart-type)	163,7 (121,8)
Médiane (P25-P75)	118 (118-174)
<b>Nombre de délivrances par épisode de traitement</b>	
Moyenne (écart-type)	2,5 (3,5)
Médiane (P25-P75)	1 (1-3)
1 seule délivrance, n (%)	412 468 (56,5)

### 4.3. RÉSULTATS DES ANALYSES PRINCIPALES

#### Toutes infections graves

Au total, 152 055 infections graves ont été observées au cours du suivi, soit une incidence brute de 2,99 (IC 95% 2,98-3,01) pour 100 personnes-années. L'incidence brute était de 9,27 (IC 95% 9,15-9,38) lors des périodes exposées, et 2,64 (IC 95% 2,62-2,65) lors des périodes non exposées.

En comparaison à l'absence d'exposition aux IPP, l'exposition aux IPP était associée, chez l'enfant, à une augmentation du risque d'infections graves, avec un HR brut de 1,42 (IC

95% 1,40-1,44), un HRa dans le modèle parcimonieux de 1,35 (IC 95% 1,33-1,37), et un HRa dans le modèle complet de 1,34 (IC 95% 1,32-1,36) (Table 18).

En comparaison à l'absence d'exposition aux IPP, on retrouvait un risque augmenté pour l'exposition passée aux IPP : HRa dans le modèle complet 1,07 (IC 95% 1,06-1,09), toutefois moins marqué que pour l'exposition en cours : 1,36 (IC 95% 1,34-1,38) (Table 18).

Les risques ne différaient pas ou peu selon la durée d'exposition : HRa dans le modèle complet pour une durée d'exposition <6 mois : 1,34 (IC 95% 1,32-1,36), [6 mois-1 an[ : 1,33 (IC 95% 1,29-1,38), ≥1 an : 1,38 (IC 95% 1,30-1,47), ni selon la dose prescrite journalière : ≤0,5 DDJ : 1,34 (IC 95% 1,32-1,36), >0,5 DDJ : 1,29 (IC 95% 1,22-1,37) (Table 18).

Table 18. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Utilisation d'IPP</b>					
Non exposés	126 864/4 810 746	2,64 (2,62-2,65)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	25 191/271 874	9,27 (9,15-9,38)	1,42 (1,40-1,44)	1,35 (1,33-1,37)	1,34 (1,32-1,36)
<b>Temporalité</b>					
Non exposés	82 545/2 853 971	2,89 (2,87-2,91)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposition passée	44 319/1 956 775	2,26 (2,24-2,29)	1,10 (1,08-1,11)	1,10 (1,08-1,11)	1,07 (1,06-1,09)
Exposition en cours	25 191/271 874	9,27 (9,15-9,38)	1,45 (1,43-1,47)	1,45 (1,43-1,47)	1,36 (1,34-1,38)
<b>Durée de traitement</b>					
Non exposés	126 864/4 810 746	2,64 (2,62-2,65)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
<6 mois	20 718/209 875	9,87 (9,74-10,01)	1,41 (1,39-1,43)	1,35 (1,33-1,37)	1,34 (1,32-1,36)
[6 mois-1 an[	3 491/43 000	8,12 (7,85-8,39)	1,41 (1,37-1,46)	1,33 (1,28-1,37)	1,33 (1,29-1,38)
≥1 an	982/18 998	5,17 (4,86-5,5)	1,65 (1,55-1,76)	1,40 (1,32-1,49)	1,38 (1,30-1,47)
<b>Dose prescrite journalière</b>					
Non exposés	126 864/4 810 746	2,64 (2,62-2,65)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
≤0,5 DDJ	24 036/252 118	9,53 (9,41-9,64)	1,42 (1,40-1,44)	1,35 (1,33-1,37)	1,34 (1,32-1,36)
>0,5 DDJ	1 155/19 756	5,85 (5,52-6,19)	1,43 (1,35-1,52)	1,30 (1,23-1,38)	1,29 (1,22-1,37)

<sup>a</sup>Pour 100 personnes-années (PA)

<sup>b</sup>Modèles parcimonieux ajustés sur l'âge à la date de référence, le sexe, l'affiliation à la CMUC, et les comorbidités de l'enfant, à l'exclusion des pathologies digestives. Les comorbidités de l'enfant étaient des variables dépendantes du temps

<sup>c</sup>Modèles complets ajustés sur l'âge à la date de référence, le sexe, l'affiliation à la CMUC, l'indice de défavorisation, la tranche d'unité urbaine, l'âge de la mère en début de grossesse, le recours à l'AMP, le statut de la maternité, le mode d'accouchement, la prématurité, le poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel et au sexe ; les comorbidités maternelles : diabète, hypertension, obésité, exposition au tabac, à l'alcool, ou aux drogues ; les comorbidités de l'enfant : maladies respiratoires, maladies neurologiques,

diabète, obésité, maladies hépatiques, maladies rénales, maladies cardiovasculaires, maladies auto-immunes ou immunosuppression, pathologies digestives, traitement chronique par corticoïdes, traitement par AINS ; le recours aux soins de la mère : délivrance de médicaments à visée préventive pendant la grossesse ; le recours aux soins de l'enfant : consultations médicales en ville (toutes spécialités), consultations d'un pédiatre en ville, délivrances médicamenteuses, séjours MCO ; et la saison. Les comorbidités de l'enfant et la saison étaient des variables dépendantes du temps

### Par localisation infectieuse

Les infections étaient le plus souvent localisées au niveau de l'appareil digestif, avec une incidence brute pour 100 personnes-années dans l'ensemble de la population de 1,09 (IC 95% 1,08-1,09), suivi des localisations respiratoires basses : 0,85 (IC 95% 0,84-0,86), ORL : 0,51 (IC 95% 0,50-0,51), rénales ou urinaires : 0,27 (IC 95% 0,27-0,28), cutanées : 0,11 (IC 95% 0,11-0,12), musculosquelettiques : 0,05 (IC 95% 0,04-0,05), et au niveau du système nerveux : 0,04 (IC 95% 0,04-0,04).

En comparaison à l'absence d'exposition aux IPP, l'exposition aux IPP était associée à une augmentation du risque d'infections digestives : HRa dans le modèle complet 1,52 (IC 95% 1,48-1,55), ORL : 1,47 (IC 95% 1,41-1,52), respiratoires basses : 1,22 (IC 95% 1,19-1,25), rénales ou urinaires : 1,20 (IC 95% 1,15-1,25), musculosquelettiques : 1,17 (IC 95% 1,01-1,37), ou du système nerveux : 1,31 (IC 95% 1,11-1,54). En revanche, nos résultats n'apportaient pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections cutanées en lien avec l'utilisation d'IPP : HRa dans le modèle complet 1,08 (IC 95% 0,97-1,21) (Table 19).

Quelle que soit la localisation infectieuse, le risque était moins marqué pour l'exposition passée aux IPP que pour l'exposition en cours. Cependant, nous avons observé une persistance modeste, mais notable, après l'arrêt du traitement par IPP, du risque d'infections digestives : HRa dans le modèle complet pour l'exposition passée : 1,10 (IC 95% 1,08-1,12), exposition en cours : 1,56 (IC 95% 1,53-1,60), ORL : exposition passée : 1,12 (IC 95% 1,09-1,15), exposition en cours : 1,53 (IC 95% 1,47-1,59), musculosquelettiques : exposition passée : 1,13 (IC 95% 1,04-1,23), exposition en cours :

1,24 (IC 95% 1,06-1,45), ou du système nerveux : exposition passée : 1,17 (IC 95% 1,06-1,28), exposition en cours : 1,38 (IC 95% 1,17-1,63) (Table 19).

Les risques persistaient quelle que soit la durée d'exposition, à l'exception des infections musculosquelettiques. La durée d'exposition semblait augmenter la magnitude du risque d'infections ORL : HRa dans le modèle complet pour une durée d'exposition <6 mois : 1,44 (IC 95% 1,38-1,51), [6 mois-1 an[ : 1,51 (IC 95% 1,40-1,63), ≥1 an : 1,57 (IC 95% 1,40-1,76), et rénales ou urinaires : <6 mois : 1,19 (IC 95% 1,13-1,25), [6 mois-1 an[ : 1,19 (IC 95% 1,06-1,32), ≥1 an : 1,44 (IC 95% 1,18-1,79) (Table 19).

Globalement, nous n'avons pas retrouvé d'augmentation du risque avec la dose prescrite journalière d'IPP, à l'exception des infections rénales ou urinaires : HRa dans le modèle complet pour une dose ≤0,5 DDJ : 1,19 (IC 95% 1,14-1,25), >0,5 DDJ : 1,30 (IC 95% 1,10-1,54) (Table 19).

Table 19. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant, par localisation infectieuse

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Infections digestives</b>					
Utilisation d'IPP					
Non exposés	50 608/5 235 608	0,97 (0,96-0,98)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	9 412/292 237	3,22 (3,16-3,29)	1,61 (1,57-1,65)	1,54 (1,50-1,57)	1,52 (1,48-1,55)
Temporalité					
Non exposés	31 563/3 078 957	1,03 (1,01-1,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposition passée	19 045/2 156 652	0,88 (0,87-0,90)	1,10 (1,08-1,12)	1,09 (1,07-1,11)	1,10 (1,08-1,12)
Exposition en cours	9 412/292 237	3,22 (3,16-3,29)	1,65 (1,61-1,69)	1,57 (1,53-1,61)	1,56 (1,53-1,60)
Durée de traitement					
Non exposés	50 608/5 235 608	0,97 (0,96-0,98)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
<6 mois	7 160/221 971	3,23 (3,15-3,30)	1,60 (1,56-1,64)	1,54 (1,50-1,58)	1,52 (1,47-1,56)
[6 mois-1 an[	1 737/47 406	3,66 (3,50-3,84)	1,60 (1,53-1,68)	1,53 (1,45-1,60)	1,54 (1,46-1,61)
≥1 an	515/22 860	2,25 (2,07-2,46)	1,73 (1,58-1,89)	1,52 (1,39-1,66)	1,47 (1,35-1,61)
Dose prescrite journalière					
Non exposés	50 608/5 235 608	0,97 (0,96-0,98)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
≤0,5 DDJ	8 968/270 665	3,31 (3,25-3,38)	1,61 (1,57-1,65)	1,54 (1,50-1,58)	1,52 (1,48-1,56)
>0,5 DDJ	444/20 572	2,06 (1,88-2,26)	1,60 (1,46-1,76)	1,48 (1,35-1,62)	1,46 (1,33-1,61)



(Table 19, suite)

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Infections ORL</b>					
Utilisation d'IPP					
Non exposés	25 052/5 375 283	0,47 (0,46-0,47)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	3 700/298 771	1,24 (1,20-1,28)	1,60 (1,54-1,66)	1,45 (1,40-1,51)	1,47 (1,41-1,52)
Temporalité					
Non exposés	14 835/3 149 416	0,47 (0,46-0,48)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposition passée	10 217/2 225 867	0,46 (0,45-0,47)	1,15 (1,12-1,18)	1,10 (1,08-1,13)	1,12 (1,09-1,15)
Exposition en cours	3 700/298 771	1,24 (1,20-1,28)	1,67 (1,60-1,73)	1,50 (1,44-1,56)	1,53 (1,47-1,59)
Durée de traitement					
Non exposés	25 052/5 375 283	0,47 (0,46-0,47)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
<6 mois	2 657/225 391	1,18 (1,13-1,22)	1,53 (1,46-1,60)	1,42 (1,36-1,48)	1,44 (1,38-1,51)
[6 mois-1 an[	725/48 912	1,48 (1,38-1,59)	1,67 (1,55-1,80)	1,49 (1,38-1,61)	1,51 (1,40-1,63)
≥1 an	318/24 468	1,30 (1,16-1,45)	2,07 (1,85-2,31)	1,61 (1,44-1,80)	1,57 (1,40-1,76)
Dose prescrite journalière					
Non exposés	25 052/5 375 283	0,47 (0,46-0,47)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
≤0,5 DDJ	3 499/276 562	1,27 (1,22-1,31)	1,60 (1,54-1,66)	1,45 (1,40-1,51)	1,47 (1,41-1,53)
>0,5 DDJ	201/22 209	0,91 (0,79-1,04)	1,67 (1,45-1,92)	1,43 (1,25-1,65)	1,44 (1,25-1,65)
<b>Infections respiratoires basses</b>					
Utilisation d'IPP					
Non exposés	36 607/5 260 133	0,70 (0,69-0,70)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	10 446/290 030	3,60 (3,53-3,67)	1,35 (1,32-1,39)	1,25 (1,22-1,28)	1,22 (1,19-1,25)
Temporalité					
Non exposés	25 727/3 089 415	0,83 (0,82-0,84)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposition passée	10 880/2 170 718	0,50 (0,49-0,51)	1,12 (1,09-1,15)	1,06 (1,03-1,08)	1,03 (1,00-1,06)
Exposition en cours	10 446/290 030	3,60 (3,53-3,67)	1,38 (1,35-1,41)	1,26 (1,23-1,29)	1,23 (1,20-1,26)
Durée de traitement					
Non exposés	36 607/5 260 133	0,70 (0,69-0,70)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
<6 mois	9 137/220 484	4,14 (4,06-4,23)	1,34 (1,30-1,37)	1,25 (1,22-1,29)	1,22 (1,19-1,25)
[6 mois-1 an[	1 015/46 824	2,17 (2,04-2,31)	1,32 (1,23-1,40)	1,15 (1,08-1,23)	1,13 (1,06-1,21)
≥1 an	294/22 723	1,29 (1,15-1,45)	2,12 (1,89-2,38)	1,50 (1,34-1,69)	1,47 (1,31-1,65)
Dose prescrite journalière					
Non exposés	36 607/5 260 133	0,70 (0,69-0,70)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
≤0,5 DDJ	9 995/268 459	3,72 (3,65-3,80)	1,35 (1,32-1,38)	1,25 (1,22-1,28)	1,22 (1,19-1,25)
>0,5 DDJ	451/21 571	2,09 (1,91-2,29)	1,40 (1,27-1,53)	1,22 (1,11-1,34)	1,18 (1,08-1,30)

(Table 19, suite)

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Infections rénales ou urinaires</b>					
Utilisation d'IPP					
Non exposés	12 826/5 416 027	0,24 (0,23-0,24)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 798/300 543	0,93 (0,90-0,97)	1,23 (1,18-1,29)	1,20 (1,15-1,26)	1,20 (1,15-1,25)
Temporalité					
Non exposés	8 831/3 167 526	0,28 (0,27-0,28)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposition passée	3 995/2 248 502	0,18 (0,17-0,18)	1,02 (0,98-1,06)	1,01 (0,98-1,06)	1,01 (0,97-1,05)
Exposition en cours	2 798/300 543	0,93 (0,90-0,97)	1,24 (1,18-1,29)	1,20 (1,15-1,26)	1,20 (1,15-1,26)
Durée de traitement					
Non exposés	12 826/5 416 027	0,24 (0,23-0,24)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
<6 mois	2 340/226 337	1,03 (0,99-1,08)	1,21 (1,15-1,27)	1,19 (1,13-1,25)	1,19 (1,13-1,25)
[6 mois-1 an[	358/49 200	0,73 (0,66-0,81)	1,24 (1,11-1,38)	1,19 (1,07-1,33)	1,19 (1,06-1,32)
≥1 an	100/25 006	0,40 (0,33-0,49)	1,74 (1,43-2,12)	1,48 (1,21-1,80)	1,44 (1,18-1,76)
Dose prescrite journalière					
Non exposés	12 826/5 416 027	0,24 (0,23-0,24)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
≤0,5 DDJ	2 648/278 081	0,95 (0,92-0,99)	1,22 (1,17-1,27)	1,19 (1,14-1,25)	1,19 (1,13-1,24)
>0,5 DDJ	150/22 462	0,67 (0,57-0,78)	1,53 (1,30-1,80)	1,43 (1,21-1,68)	1,40 (1,19-1,64)
<b>Infections cutanées</b>					
Utilisation d'IPP					
Non exposés	6 127/5 469 711	0,11 (0,11-0,11)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	360/303 384	0,12 (0,11-0,13)	1,16 (1,03-1,29)	1,10 (0,98-1,23)	1,08 (0,97-1,21)
Temporalité					
Non exposés	3 439/3 196 852	0,11 (0,10-0,11)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposition passée	2 688/2 272 859	0,12 (0,11-0,12)	1,09 (1,04-1,15)	1,07 (1,02-1,13)	1,06 (1,00-1,12)
Exposition en cours	360/303 384	0,12 (0,11-0,13)	1,19 (1,06-1,33)	1,13 (1,0-1,26)	1,11 (0,99-1,25)
Durée de traitement					
Non exposés	6 127/5 469 711	0,11 (0,11-0,11)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
<6 mois	242/227 993	0,11 (0,09-0,12)	1,09 (0,95-1,24)	1,06 (0,92-1,21)	1,05 (0,92-1,21)
[6 mois-1 an[	74/49 834	0,15 (0,12-0,19)	1,26 (1,00-1,59)	1,19 (0,94-1,50)	1,16 (0,92-1,47)
≥1 an	44/25 557	0,17 (0,13-0,23)	1,42 (1,05-1,91)	1,16 (0,86-1,57)	1,12 (0,83-1,51)
Dose prescrite journalière					
Non exposés	6 127/5 469 711	0,11 (0,11-0,11)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
≤0,5 DDJ	332/280 694	0,12 (0,11-0,13)	1,15 (1,03-1,30)	1,10 (0,98-1,24)	1,09 (0,97-1,22)
>0,5 DDJ	28/22 690	0,12 (0,09-0,18)	1,18 (0,81-1,71)	1,06 (0,73-1,53)	1,02 (0,70-1,48)

(Table 19, suite)

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Infections musculosquelettiques</b>					
Utilisation d'IPP					
Non exposés	2 473/5 481 052	0,05 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	203/303 579	0,07 (0,06-0,08)	1,38 (1,19-1,60)	1,26 (1,09-1,46)	1,17 (1,01-1,37)
Temporalité					
Non exposés	1 317/3 203 506	0,04 (0,04-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposition passée	1 156/2 277 545	0,05 (0,05-0,05)	1,29 (1,19-1,40)	1,24 (1,14-1,34)	1,13 (1,04-1,23)
Exposition en cours	203/303 579	0,07 (0,06-0,08)	1,53 (1,31-1,78)	1,38 (1,18-1,61)	1,24 (1,06-1,45)
Durée de traitement					
Non exposés	2 473/5 481 052	0,05 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
<6 mois	131/228 093	0,06 (0,05-0,07)	1,47 (1,22-1,76)	1,47 (1,22-1,76)	1,31 (1,09-1,57)
[6 mois-1 an[	50/49 864	0,10 (0,08-0,13)	1,27 (0,96-1,69)	1,27 (0,96-1,69)	1,04 (0,78-1,38)
≥1 an	22/25 623	0,09 (0,06-0,13)	1,23 (0,81-1,87)	1,23 (0,81-1,87)	0,91 (0,60-1,40)
Dose prescrite journalière					
Non exposés	2 473/5 481 052	0,05 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
≤0,5 DDJ	194/280 850	0,07 (0,06-0,08)	1,41 (1,22-1,64)	1,29 (1,11-1,50)	1,20 (1,03-1,40)
>0,5 DDJ	9/22 730	0,04 (0,02-0,07)	0,97 (0,50-1,86)	0,86 (0,44-1,65)	0,78 (0,40-1,49)
<b>Infections du système nerveux</b>					
Utilisation d'IPP					
Non exposés	1 914/5 482 847	0,03 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	200/303 443	0,07 (0,06-0,08)	1,50 (1,27-1,76)	1,36 (1,15-1,60)	1,31 (1,11-1,54)
Temporalité					
Non exposés	1 030/3 204 270	0,03 (0,03-0,03)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposition passée	884/2 278 577	0,04 (0,04-0,04)	1,28 (1,17-1,40)	1,22 (1,11-1,33)	1,17 (1,06-1,28)
Exposition en cours	200/303 443	0,07 (0,06-0,08)	1,59 (1,35-1,88)	1,44 (1,22-1,70)	1,38 (1,17-1,63)
Durée de traitement					
Non exposés	1 914/5 482 847	0,03 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
<6 mois	163/228 046	0,07 (0,06-0,08)	1,41 (1,18-1,69)	1,34 (1,12-1,61)	1,31 (1,09-1,57)
[6 mois-1 an[	21/49 833	0,04 (0,03-0,06)	1,62 (1,04-2,51)	1,39 (0,89-2,16)	1,28 (0,83-1,99)
≥1 an	16/25 564	0,06 (0,04-0,10)	2,31 (1,41-3,78)	1,48 (0,90-2,43)	1,35 (0,82-2,23)
Dose prescrite journalière					
Non exposés	1 914/5 482 847	0,03 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
≤0,5 DDJ	188/280 731	0,07 (0,06-0,08)	1,51 (1,28-1,79)	1,38 (1,17-1,64)	1,34 (1,13-1,59)
>0,5 DDJ	12/22 712	0,05 (0,03-0,09)	1,30 (0,74-2,30)	1,09 (0,62-1,93)	1,01 (0,57-1,78)

<sup>a,b,c</sup>Voir Table 18

### Par type d'agent infectieux

Les infections d'origine bactérienne survenaient avec une incidence brute de 0,49 (IC 95% 0,48-0,50) pour 100 personnes-années dans l'ensemble de la population. Les infections virales étaient plus fréquemment observées, avec une incidence brute de 1,35 (IC 95% 1,34-1,36).

En comparaison à l'absence d'exposition aux IPP, l'exposition aux IPP était associée à une augmentation du risque d'infections bactériennes : HRa dans le modèle complet 1,56 (IC 95% 1,50-1,63), et virales : 1,30 (IC 95% 1,28-1,33) (Table 20).

Nous avons observé une persistance du risque dans le cas d'une exposition passée aux IPP, moins marquée que pour l'exposition en cours, pour les infections bactériennes : HRa dans le modèle complet pour l'exposition passée : 1,13 (IC 95% 1,10-1,16), exposition en cours : 1,64 (IC 95% 1,57-1,71), et pour les infections virales : exposition passée : 1,04 (IC 95% 1,02-1,06), exposition en cours : 1,32 (IC 95% 1,29-1,34) (Table 20).

Les risques persistaient quelle que soit la durée de traitement. Le risque d'infections bactériennes semblait plus marqué à partir d'une durée d'exposition supérieure ou égale à 6 mois : HRa dans le modèle complet pour une durée d'exposition <6 mois : 1,53 (IC 95% 1,45-1,60), [6 mois-1 an[ : 1,63 (IC 95% 1,51-1,77), ≥1 an : 1,63 (IC 95% 1,46-1,82) (Table 20).

Quel que soit l'agent infectieux, nous n'avons pas observé d'augmentation du risque avec la dose (Table 20).

Table 20. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant, par type d'agent infectieux

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	Hra <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Infections bactériennes</b>					
Utilisation d'IPP					
Non exposés	24 715/5 386 573	0,46 (0,45-0,46)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	3 177/299 527	1,06 (1,02-1,10)	1,78 (1,71-1,85)	1,58 (1,51-1,64)	1,56 (1,50-1,63)
Temporalité					
Non exposés	13 963/3 156 779	0,44 (0,44-0,45)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposition passée	10 752/2 229 794	0,48 (0,47-0,49)	1,18 (1,15-1,21)	1,12 (1,10-1,15)	1,13 (1,10-1,16)
Exposition en cours	3 177/299 527	1,06 (1,02-1,10)	1,88 (1,80-1,96)	1,65 (1,58-1,71)	1,64 (1,57-1,71)
Durée de traitement					
Non exposés	24 715/5 386 573	0,46 (0,45-0,46)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
<6 mois	2 148/226 012	0,95 (0,91-0,99)	1,67 (1,60-1,76)	1,53 (1,46-1,60)	1,53 (1,45-1,60)
[6 mois-1 an[	702/49 091	1,43 (1,33-1,54)	1,88 (1,74-2,03)	1,65 (1,53-1,79)	1,63 (1,51-1,77)
≥1 an	327/24 425	1,34 (1,20-1,49)	2,29 (2,05-2,55)	1,71 (1,53-1,91)	1,63 (1,46-1,82)
Dose prescrite journalière					
Non exposés	24 715/5 386 573	0,46 (0,45-0,46)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
≤0,5 DDJ	2 979/277 347	1,07 (1,04-1,12)	1,77 (1,70-1,85)	1,57 (1,51-1,64)	1,57 (1,50-1,63)
>0,5 DDJ	198/22 180	0,89 (0,73-0,98)	1,87 (1,63-2,16)	1,55 (1,35-1,79)	1,51 (1,31-1,74)
<b>Infections virales</b>					
Utilisation d'IPP					
Non exposés	58 833/5 141 632	1,14 (1,14-1,15)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	14 598/285 310	5,12 (5,03-5,20)	1,38 (1,36-1,41)	1,31 (1,28-1,34)	1,30 (1,28-1,33)
Temporalité					
Non exposés	40 432/3 025 875	1,34 (1,32-1,35)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposition passée	18 401/2 115 757	0,87 (0,86-0,88)	1,07 (1,05-1,09)	1,03 (1,02-1,05)	1,04 (1,02-1,06)
Exposition en cours	14 598/285 310	5,12 (5,03-5,20)	1,40 (1,37-1,43)	1,32 (1,29-1,35)	1,32 (1,29-1,34)
Durée de traitement					
Non exposés	58 833/5 141 632	1,14 (1,14-1,15)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
<6 mois	12 425/217 685	5,71 (5,61-5,81)	1,38 (1,35-1,41)	1,32 (1,29-1,35)	1,31 (1,28-1,34)
[6 mois-1 an[	1 743/45 728	3,81 (3,64-3,99)	1,36 (1,29-1,43)	1,26 (1,20-1,32)	1,27 (1,21-1,33)
≥1 an	430/21 897	1,96 (1,79-2,16)	1,59 (1,45-1,75)	1,30 (1,18-1,43)	1,28 (1,17-1,41)
Dose prescrite journalière					
Non exposés	58 833/5 141 632	1,14 (1,14-1,15)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
≤0,5 DDJ	13 974/264 126	5,29 (5,20-5,38)	1,38 (1,36-1,41)	1,31 (1,29-1,34)	1,31 (1,28-1,33)
>0,5 DDJ	624/21 184	2,95 (2,72-3,19)	1,38 (1,27-1,49)	1,26 (1,16-1,36)	1,25 (1,15-1,35)

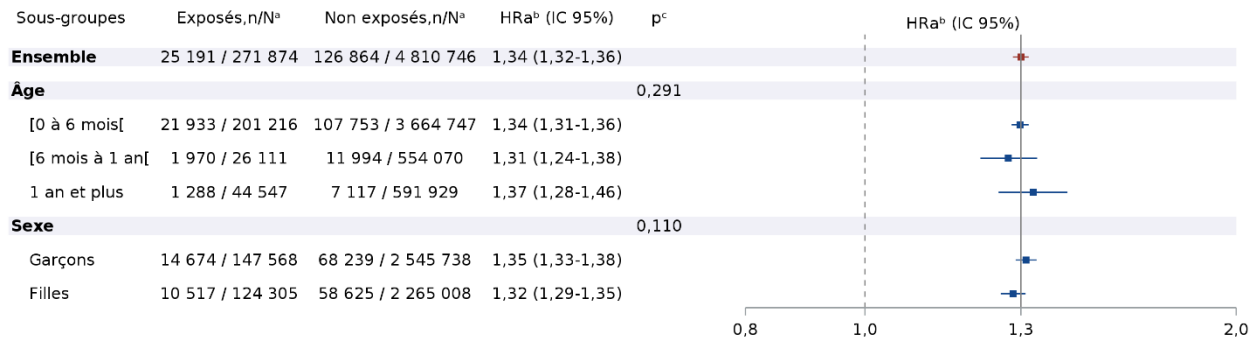
<sup>a,b,c</sup>Voir Table 18

#### 4.4. RÉSULTATS DES ANALYSES COMPLÉMENTAIRES

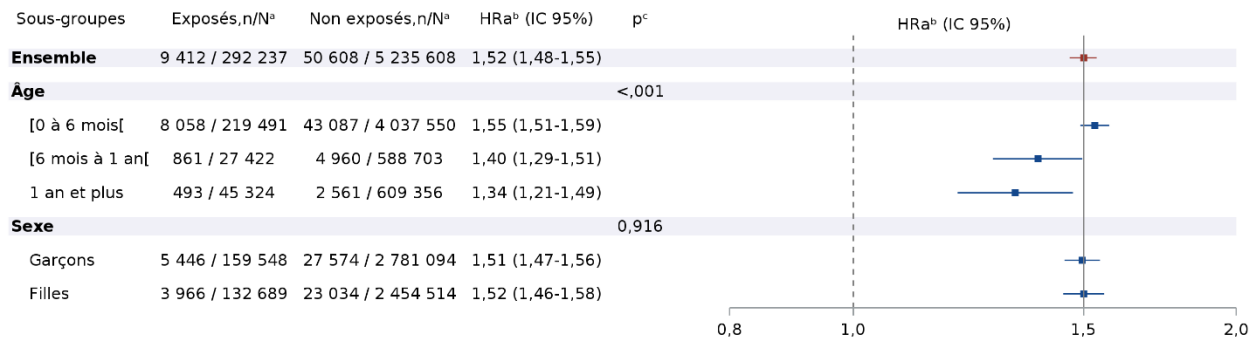
La magnitude du risque d'infections graves associé à l'utilisation d'IPP n'était pas modifiée dans les analyses en sous-groupes selon l'âge à la date de référence, ou selon le sexe (Figure 10).

En revanche, des différences ont été observées selon l'âge pour certaines localisations ou agents infectieux. En particulier, nous avons observé un risque plus marqué d'infections digestives ou virales chez les enfants âgés de moins de 6 mois à la date de référence, en comparaison aux enfants de 6 mois et plus : infections digestives : HRa dans le modèle complet pour un âge [0-6 mois[ : 1,55 (IC 95% 1,51-1,29), [6 mois-1 an[ : 1,40 (IC 95% 1,29-1,51),  $\geq 1$  an : 1,34 (IC 95% 1,21-1,49) ( $p < 0,001$ ), infections virales : [0-6 mois[ : 1,31 (IC 95% 1,28-1,34), [6 mois-1 an[ : 1,20 (IC 95% 1,11-1,30),  $\geq 1$  an : 1,18 (IC 95% 1,05-1,32) ( $p = 0,006$ ). Nous avons retrouvé un risque plus marqué d'infections ORL, ou rénales ou urinaires, chez les enfants âgés de 6 mois et plus à la date de référence, en comparaison aux enfants de moins de 6 mois : infections ORL : HRa dans le modèle complet pour un âge [0-6 mois[ : 1,44 (IC 95% 1,38-1,50), [6 mois-1 an[ : 1,50 (IC 95% 1,33-1,69),  $\geq 1$  an : 1,71 (IC 95% 1,50-1,95) ( $p = 0,012$ ), infections rénales ou urinaires : [0-6 mois[ : 1,18 (IC 95% 1,13-1,24), [6 mois-1 an[ : 1,39 (IC 95% 1,16-1,67),  $\geq 1$  an : 1,33 (IC 95% 1,03-1,70) ( $p = 0,054$ ) (Figure 10).

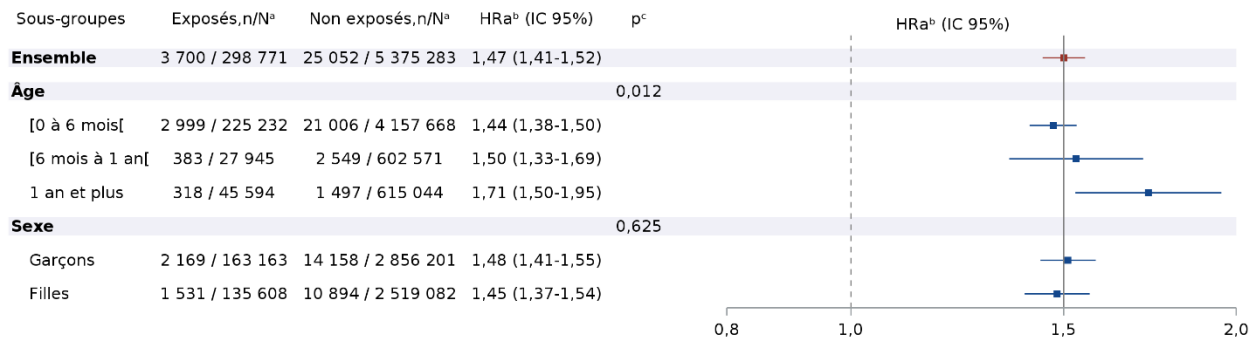
Le risque d'infections du système nerveux associé à l'utilisation d'IPP était plus marqué chez les filles que chez les garçons : HRa dans le modèle complet pour les filles : 1,66 (IC 95% 1,27-2,16), pour les garçons : 1,16 (IC 95% 0,94 -1,43) ( $p = 0,039$ ) (Figure 10).



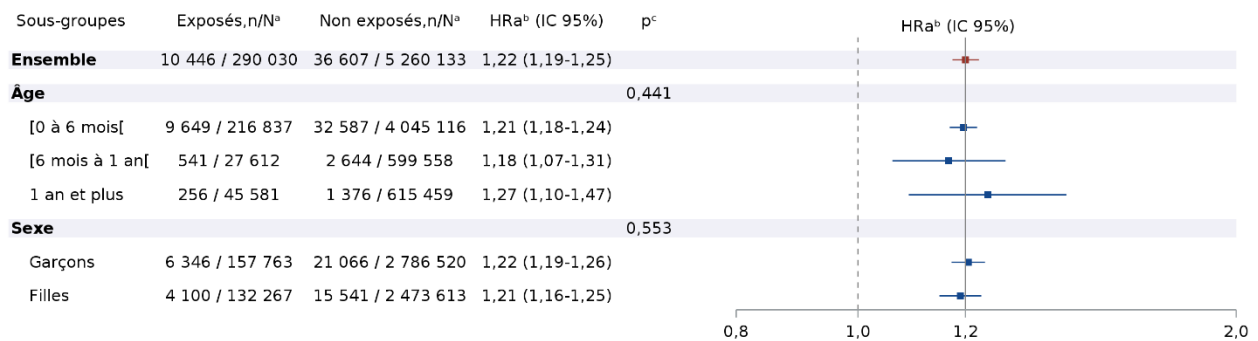
(a) toutes infections graves



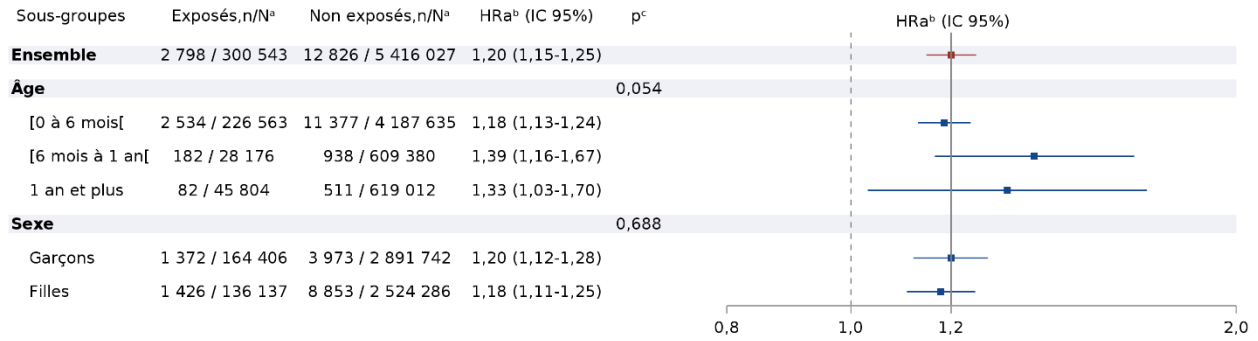
(b) infections digestives



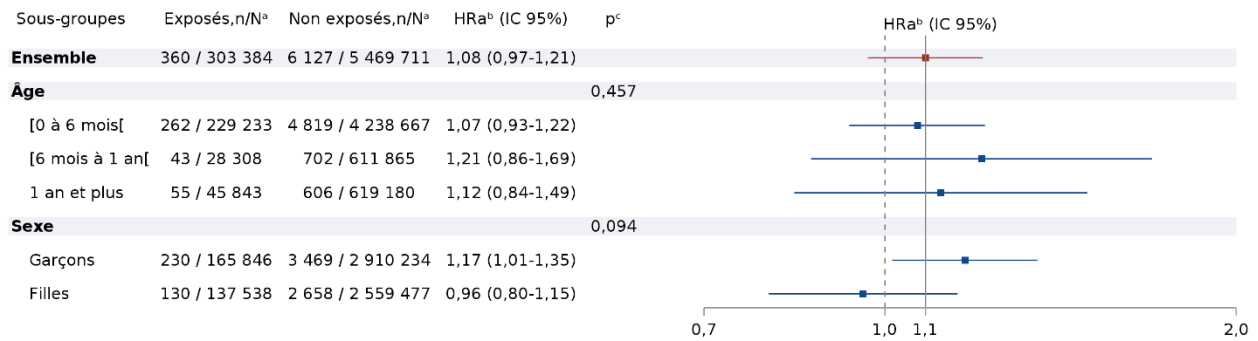
(c) infections ORL



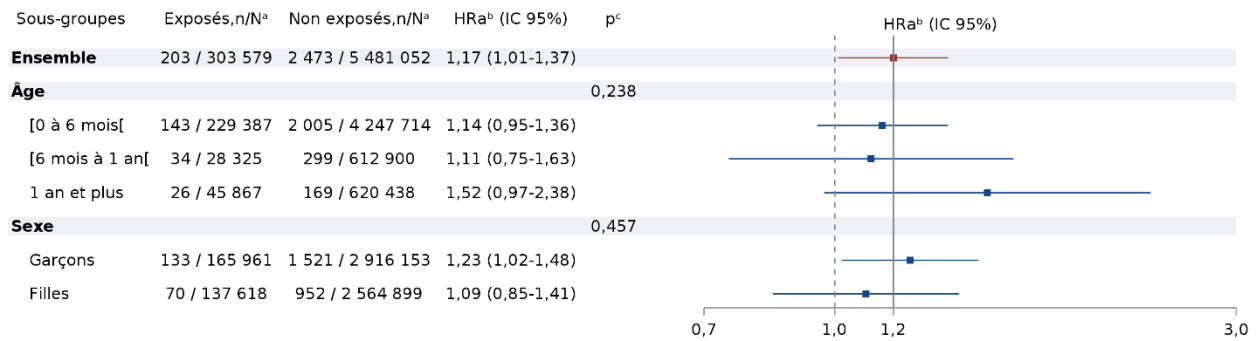
(d) infections respiratoires basses



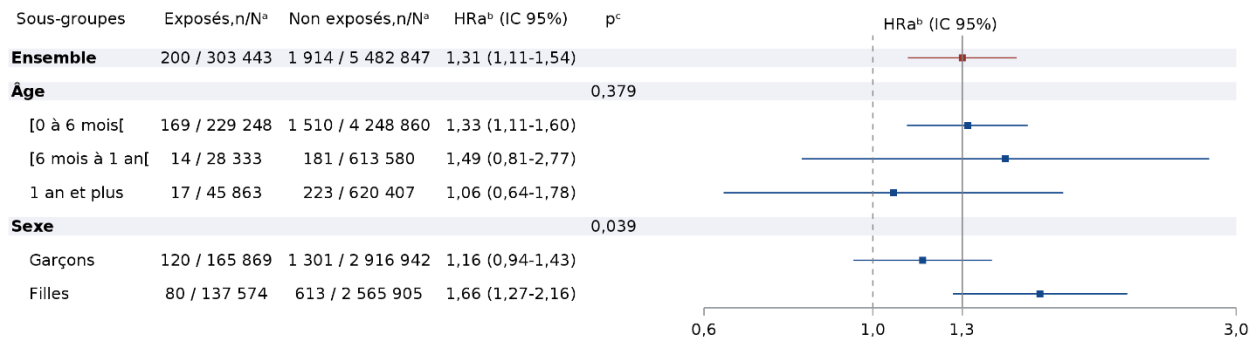
(e) infections rénales ou urinaires



(f) infections cutanées

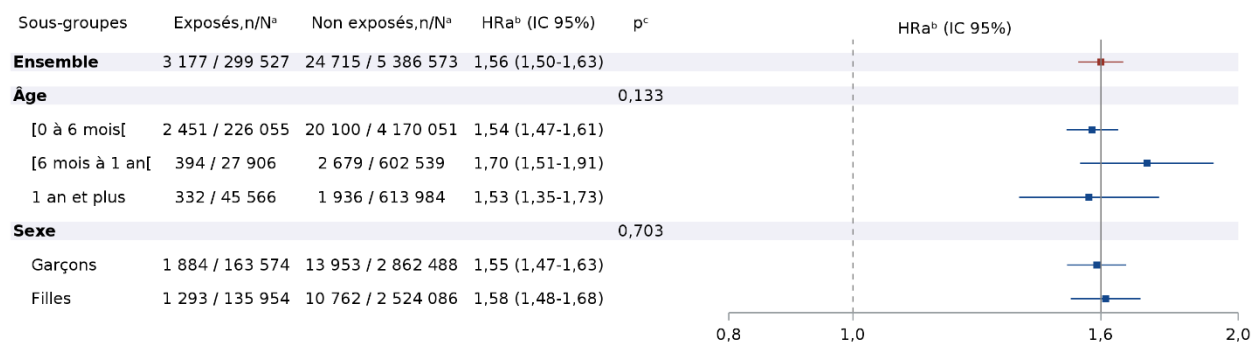


(g) infections musculosquelettiques

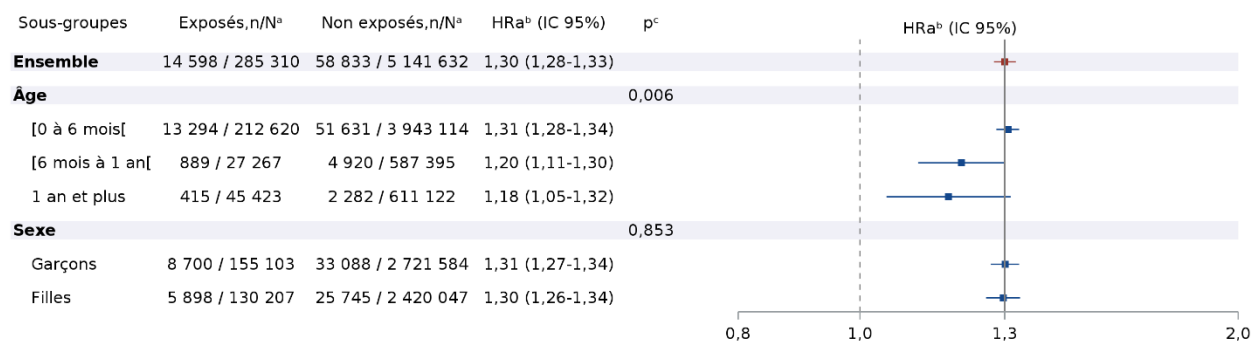


(h) infections du système nerveux





(i) infections bactériennes



(i) infections virales

Figure 10. Association entre l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons et le risque d'infections graves chez l'enfant, analyses en sous-groupes (a) toutes infections graves (b) infections digestives, (c) ORL, (d) respiratoires basses, (e) rénales ou urinaires, (f) cutanées, (g) musculosquelettiques, (h) du système nerveux, (i) bactériennes, ou (j) virales

<sup>a</sup>n/N : nombre d'événements/Nombre de personnes-années (PA)

<sup>b</sup>Modèles complets (Voir Table 18)

<sup>c</sup>p d'interaction

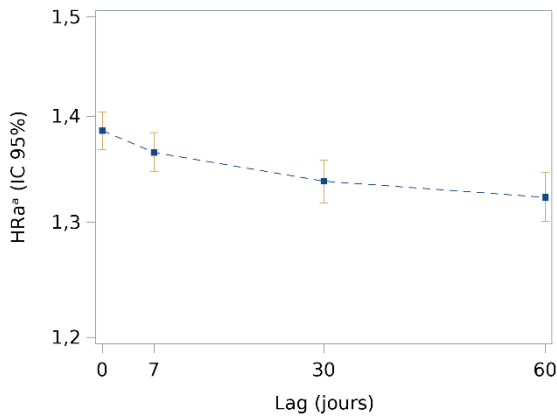
Les résultats détaillés des analyses en sous-groupes sont présentés en Annexes 3 - Table S6.

## 4.5. RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ

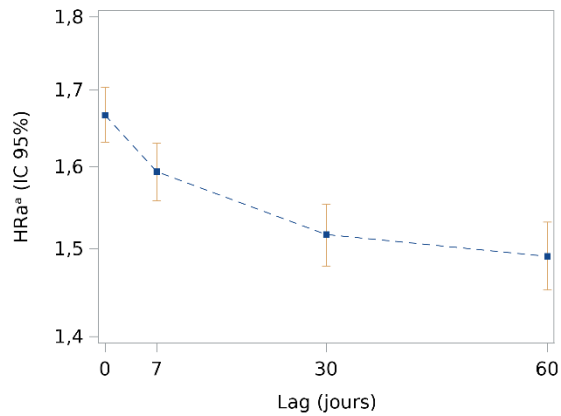
### Variations du lag et de la période de grâce

Nous avons utilisé, dans les analyses principales, une période de grâce de 90 jours, et un lag de 30 jours.

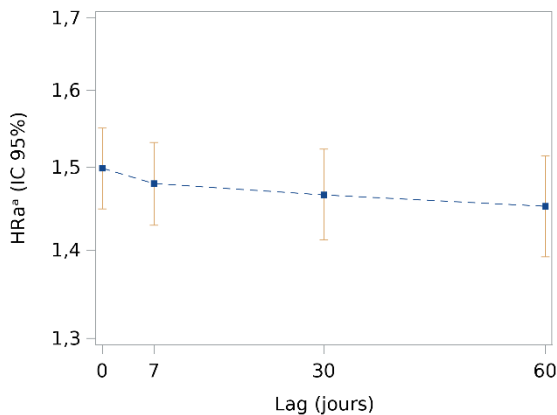
À période de grâce constante (90 jours), l'augmentation du lag de 0 à 60 jours entraînait une légère diminution de la magnitude du risque d'infections graves associé à l'utilisation d'IPP. Ce résultat était également observé par localisation infectieuse, et par type d'agent infectieux. Il était marqué pour les infections digestives, musculosquelettiques, et du système nerveux. En revanche, pour les infections respiratoires basses, la valeur des HRa n'était pas ou peu modifiée (Figure 11).



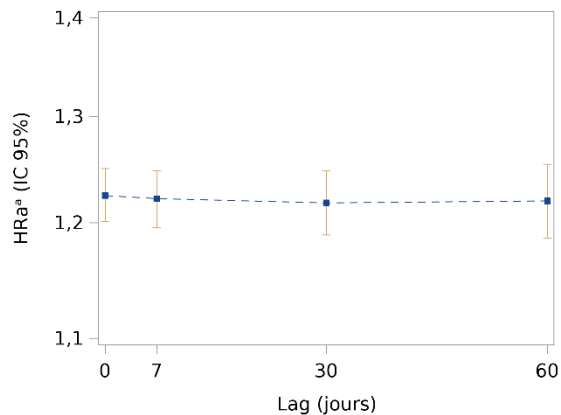
(a) toutes infections graves



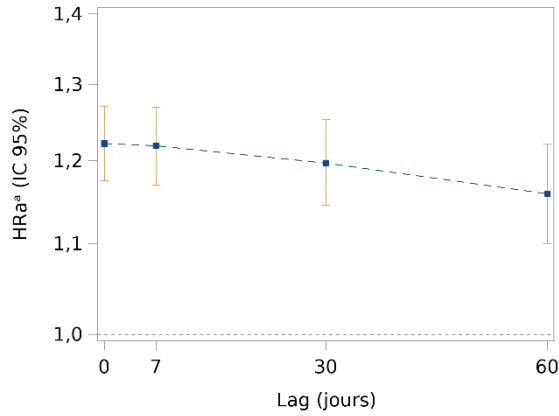
(b) infections digestives



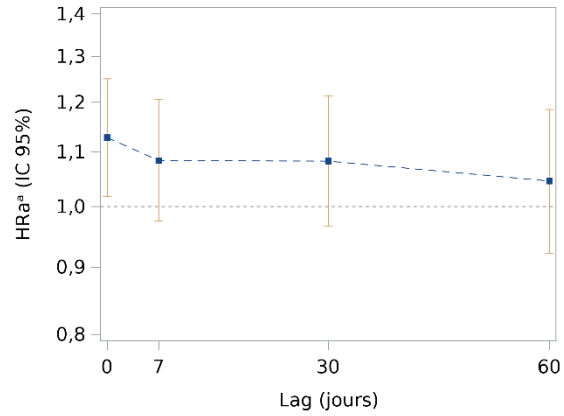
(c) infections ORL



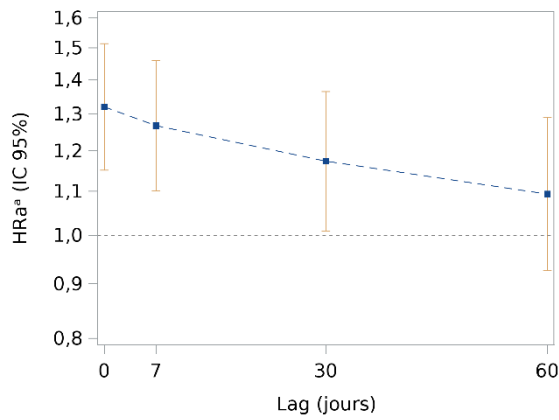
(d) infections respiratoires basses



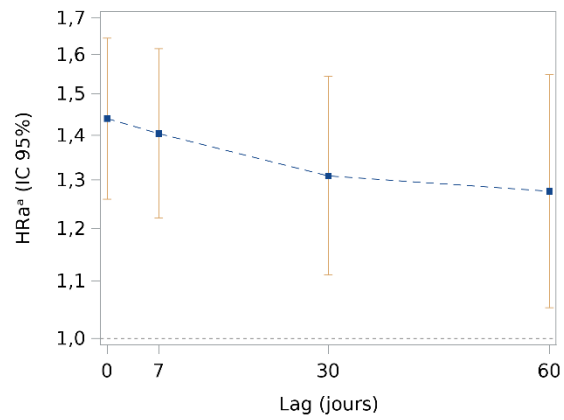
(e) infections rénales ou urinaires



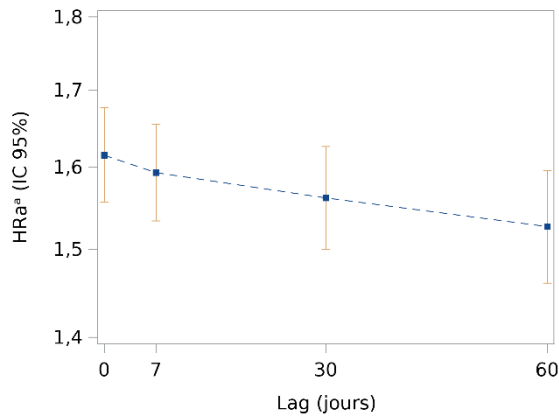
(f) infections cutanées



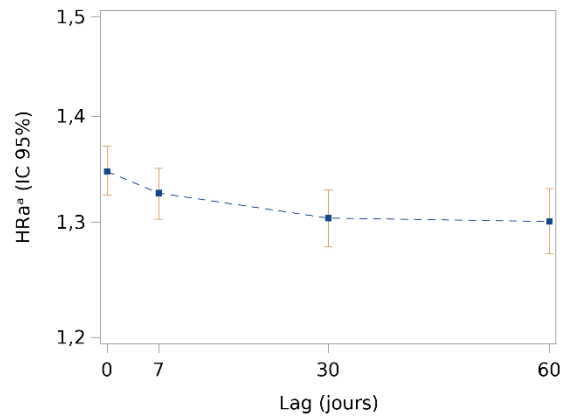
(g) infections musculosquelettiques



(h) infections du système nerveux



(i) infections bactériennes



(j) infections virales

Figure 11. Association entre l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons et le risque d'infections graves chez l'enfant, en fonction du lag (en jours), période de grâce de 90 jours (a) toutes infections graves (b) infections digestives, (c) ORL, (d) respiratoires basses, (e) rénales ou urinaires, (f) cutanées, (g) musculosquelettiques, (h) du système nerveux, (i) bactériennes, ou (j) virales

<sup>a</sup>Modèles complets (Voir Table 18)

À lag constant (7 jours), la réduction de la période de grâce de 90 à 30 jours fournissait des résultats inchangés. Les résultats détaillés de ces analyses sont présentés en Annexes 3 - Table S7.

#### Exposition à partir de la deuxième délivrance d'IPP

Lorsque nous avons considéré l'exposition à partir de la deuxième délivrance d'IPP, nous avons observé une légère augmentation, en comparaison aux résultats des analyses principales, de la magnitude du risque d'infections graves : HRa dans le modèle complet 1,38 (IC 95% 1,36-1,41) contre 1,34 (IC 95% 1,32-1,36) dans l'analyse principale, d'infections digestives : 1,61 (IC 95% 1,57-1,66) contre 1,52 (IC 95% 1,48-1,55), et d'infections virales : 1,37 (IC 95% 1,33-1,40) contre 1,30 (IC 95% 1,28-1,33). Nous avons observé une diminution de la magnitude du risque d'infections musculosquelettiques, qui tendait vers 1 : HRa dans le modèle complet 1,04 (IC 95% 0,86-1,26) contre 1,17 (IC 95% 1,01-1,37) dans l'analyse principale, et d'infections du système nerveux : 1,24 (IC 95% 1,00-1,54) contre 1,31 (IC 95% 1,11-1,54). Les résultats détaillés de ces analyses sont présentés en Annexes 3 - Table S7.

#### Exclusions supplémentaires

Globalement, l'exclusion des grands prématurés et des enfants à risque d'infection grave, des enfants présentant des antécédents de pathologies digestives, ou des enfants ayant reçu une délivrance d'antibiotique dans les 3 mois précédant la date de référence, ne modifiaient pas les résultats de l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves, par localisation infectieuse ou par type d'agent infectieux, obtenus dans les analyses principales. Le risque d'infections du système nerveux était toutefois un peu moins marqué après exclusion des enfants présentant des antécédents de pathologies digestive : HRa dans le modèle complet 1,22 (IC 95% 1,02-1,46), ou des enfants ayant reçu une délivrance d'antibiotique dans les 3 mois précédant la date de référence : 1,26 (IC 95%

1,05-1,51), contre 1,31 (IC 95% 1,11-1,54) dans l'analyse principale. Les résultats détaillés de ces analyses sont présentés en Annexes 3 - Table S7.

### e-value

L'e-value pour l'association entre utilisation d'IPP et le risque d'infections graves était de 2,01 pour la valeur centrale de l'estimation, et 1,97 lorsque l'on considérait la borne inférieure de l'intervalle de confiance. Des e-values supérieures à 2 étaient également retrouvées pour les infections digestives, ORL, ou bactériennes (Table 21).

Table 21. e-values calculées pour l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant, par localisation infectieuse, et par type d'agent infectieux

	HRa <sup>a</sup> (IC 95%)	e-value pour la valeur centrale de l'estimation	e-value pour la borne inférieure de l'intervalle de confiance
Toutes infections graves	1,34 (1,32-1,36)	2,01	1,97
<b>Par localisation infectieuse</b>			
Infections digestives	1,52 (1,48-1,55)	2,41	2,32
Infections ORL	1,47 (1,41-1,52)	2,30	2,17
Infections respiratoires basses	1,22 (1,19-1,25)	1,74	1,67
Infections rénales ou urinaires	1,20 (1,15-1,25)	1,69	1,57
Infections musculosquelettiques	1,17 (1,01-1,37)	1,62	1,11
Infections du système nerveux	1,31 (1,11-1,54)	1,95	1,46
<b>Par type d'agent infectieux</b>			
Infections bactériennes	1,56 (1,50-1,63)	2,49	2,37
Infections virales	1,30 (1,28-1,33)	1,92	1,88

<sup>a</sup>Modèles complets (Voir Table 18)

### Prior event rate ratio

La valeur du PERR estimant l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves était très légèrement inférieure au HRa obtenu dans les analyses principales : PERR 1,31 (IC 95% 1,29-1,33), HRa dans le modèle complet 1,34 (IC 95% 1,32-1,36). Le PERR était également inférieur au HRa pour les infections respiratoires basses : PERR 1,15 (IC 95% 1,12-1,19), HRa 1,22 (IC 95% 1,19-1,25), les infections musculosquelettiques : PERR 1,01 (IC 95% 0,83-1,23), HRa 1,17 (IC 95% 1,01-1,37), et les infections virales : PERR 1,24 (IC 95% 1,21-1,27), HRa 1,30 (IC 95% 1,28-1,33). Pour les autres localisations infectieuses, et pour les infections bactériennes, le PERR était du même ordre de grandeur ou légèrement

supérieur au HRa. Globalement, les valeurs des PERR étaient en faveur d'une association entre l'utilisation d'IIPP et le risque d'infections graves, quels que soient la localisation ou le type d'agent infectieux, à l'exception des infections musculosquelettiques, avec un estimateur qui tendait vers 1 : PERR 1,01 (IC 95% 0,83-1,23) (Figure 12).

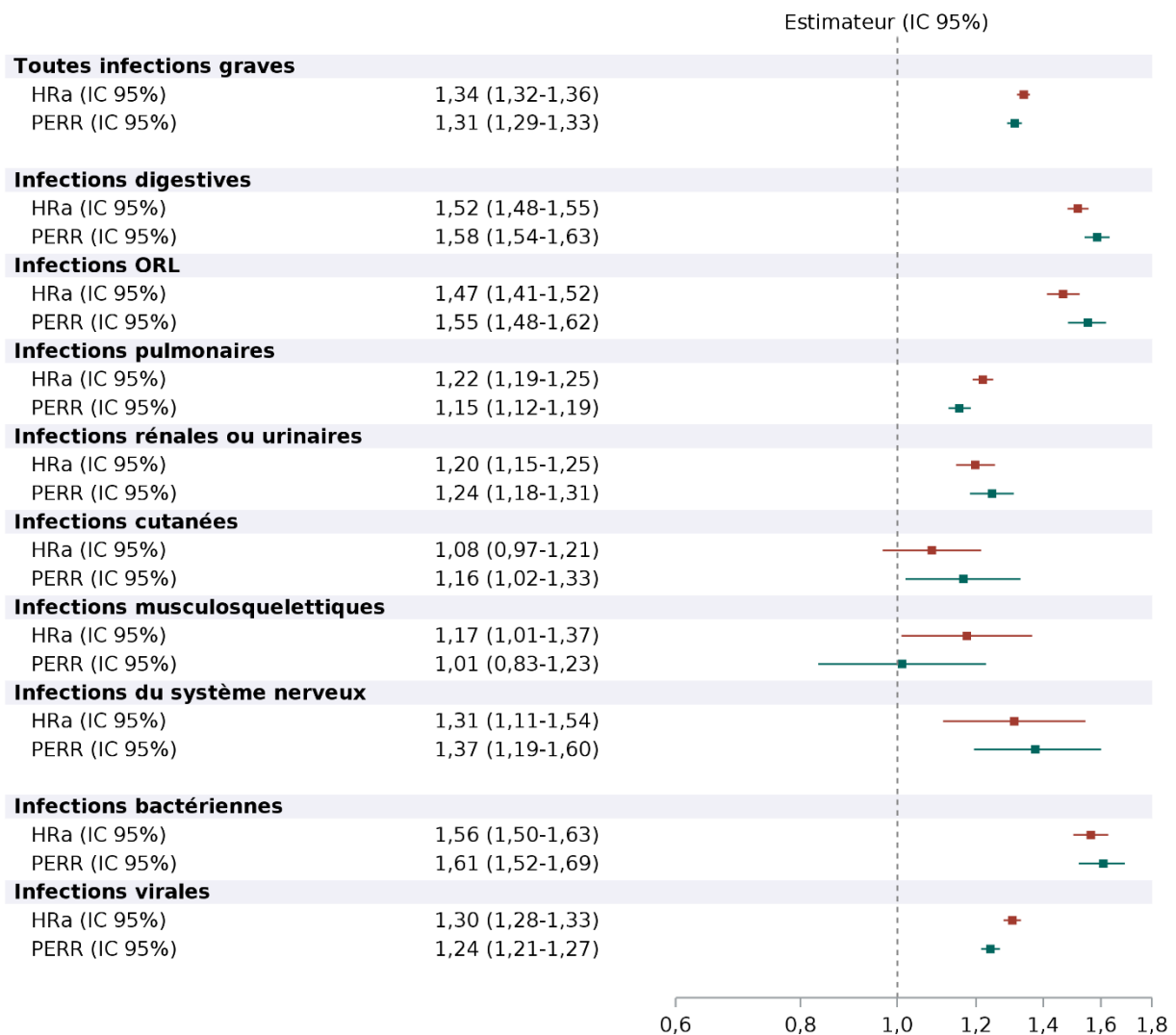


Figure 12. Comparaison des HRa et des PERR estimant l'association entre l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons et le risque d'infections graves chez l'enfant, par localisation infectieuse, et par type d'agent infectieux

HRa modèle complet - Voir Table 18

## Événement contrôle négatif

Nous n'avons pas observé d'association entre l'utilisation d'IPP et les traumatismes de cause accidentelle, définis comme événement contrôle négatif : HRa dans le modèle complet 0,98 (IC 95% 0,93-1,04) (Table 22).

Table 22. Association entre l'utilisation d'IPP et les traumatismes de cause accidentelle définis comme événement contrôle négatif, chez l'enfant

	Événements/PA (n/N)	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Utilisation d'IPP</b>					
Non exposés	20 133/6 187 287	0,33 (0,32-0,33)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	1 561/359 926	0,42 (0,41-0,46)	1,01 (0,96-1,07)	0,97 (0,92-1,02)	0,98 (0,93-1,04)
<b>Temporalité</b>					
Non exposés	12 186/3 534 790	3,34 (0,34-0,35)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposition passée	7 947/2 652 497	0,30 (0,29-0,31)	0,94 (0,91-0,97)	0,92 (0,90-0,95)	0,94 (0,91-0,96)
Exposition en cours	1 561/359 926	0,43 (0,41-0,46)	1,00 (0,94-1,05)	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,91-1,01)
<b>Durée de traitement</b>					
Non exposés	20 133/6 187 287	0,33 (0,32-0,33)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
<6 mois	1 094/269 156	0,41 (0,38-0,43)	0,96 (0,90-1,03)	0,94 (0,88-1,0)	0,95 (0,89-1,01)
[6 mois-1 an[	313/58 701	0,53 (0,48-0,60)	1,07 (0,96-1,21)	1,03 (0,92-1,15)	1,05 (0,94-1,18)
≥1 an	154/32 069	0,48 (0,41-0,56)	1,28 (1,09-1,50)	1,09 (0,93-1,28)	1,09 (0,93-1,28)
<b>Dose prescrite journalière</b>					
Non exposés	20 133/6 187 287	0,33 (0,32-0,33)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
≤0,5 DDJ	1 490/339 358	0,44 (0,42-0,46)	1,02 (0,96-1,08)	0,97 (0,92-1,03)	0,98 (0,93-1,04)
>0,5 DDJ	71/20 568	0,35 (0,27-0,44)	0,97 (0,76-1,22)	0,93 (0,74-1,18)	0,99 (0,78-1,25)

<sup>a,b,c,d</sup>Voir Table 18

Le PERR calculé pour l'association entre l'utilisation d'IPP et l'événement contrôle négatif était de 0,95 (IC 95% 0,88-1,02).

## 5. DISCUSSION

### 5.1. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

À notre connaissance, cette étude est la première ayant examiné le risque d'infections graves associé à l'utilisation d'IPP chez le jeune enfant, pour diverses localisations, et par type d'agent infectieux. Nous avons identifié 6,5 millions d'enfants nés entre 2010 et 2018. La population d'étude comprenait 1,3 million d'enfants présentant une pathologie liée à

l'acidité gastrique traitée, à la date de référence, par IPP, anti-H2, ou antiacide/alginate. Au total, au cours du suivi, plus de 600 000 enfants ont utilisé un IPP. L'utilisation d'IPP était associée à une augmentation du risque d'infections graves : HRa 1,34 (IC 95% 1,32-1,36). L'analyse par localisations infectieuses a mis en évidence un surrisque d'infections digestives : 1,58 (IC 95% 1,48-1,55), ORL : 1,47 (IC 95% 1,41-1,52), respiratoires basses : 1,22 (IC 95% 1,19-1,25), rénales ou urinaires : 1,20 (IC 95% 1,15-1,25), et du système nerveux : 1,31 (IC 95% 1,11-1,54). L'association avec les infections musculosquelettiques était peu robuste dans les analyses de sensibilité. Nos résultats ne mettaient pas en évidence d'association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections cutanées. L'analyse par type d'agent infectieux a montré une association avec les infections bactériennes : HRa 1,56 (IC 95% 1,50-1,63), et avec les infections virales : 1,30 (IC 95% 1,28-1,33). Nos résultats suggéraient un effet de la durée d'exposition aux IPP sur le risque d'infections ORL, respiratoires basses, rénales ou urinaires, ou bactériennes, et de la dose, sur le risque d'infections rénales ou urinaires. Une persistance du risque était observée plus de 4 mois après l'arrêt du traitement, en particulier pour les infections digestives, ORL, ou du système nerveux.

## 5.2. COMPARAISON AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les données de littérature sur le risque d'infection associé à l'utilisation d'IPP chez l'enfant sont lacunaires.

Deux méta-analyses basées sur les résultats de 6<sup>38</sup> et 4<sup>213</sup> études, ont montré une augmentation du risque d'infections gastro-intestinales à *Clostridioides difficile* associé à l'utilisation d'IPP chez l'enfant, qui était multiplié par 1,3<sup>213</sup> à 3<sup>38</sup>. Chez l'enfant, comme chez l'adulte, faute de données suffisantes dans la littérature, ni l'effet de la dose ni l'effet de la durée sur la survenue d'une infection digestive n'ont pu être évalués à ce jour<sup>38</sup>.

Trois études observationnelles, publiées entre 2018 et 2022, ont examiné le risque d'infections respiratoires chez l'enfant<sup>214-216</sup>. En Nouvelle-Zélande, une étude cas-témoins



nichée dans une cohorte nationale d'enfants de moins d'un an, et ayant reçu au moins une délivrance d'IPP, a inclus 500 cas d'infections des voies respiratoires basses, appariés chacun à 10 témoins. En comparaison à l'exposition passée aux IPP, l'odds ratios ajusté obtenu pour l'exposition en cours était de 1,23 (IC 95% 0,94–1,59). Cette estimation était du même ordre de grandeur que celle retrouvée dans notre étude<sup>216</sup>. Au Royaume-Uni, une étude de cohorte, conduite à partir des bases du CPRD, a inclus 84 868 enfants âgés de 1 à 18 mois, ayant reçu au moins une délivrance d'IPP ou d'anti-H2, et appariés à 325 329 sujets non exposés<sup>214</sup>. L'exposition en cours, récente, ou passée, était comparée à l'absence d'exposition. L'utilisation d'IPP était associée à la survenue de pneumopathie aiguë communautaire pour toutes les catégories d'exposition. Le risque était doublé dans le cas d'une l'exposition en cours. Comme dans notre étude, le risque était plus marqué pour une durée d'exposition prolongée, et était diminué après l'arrêt du traitement, mais persistait pendant plusieurs mois. Des résultats comparables étaient observés pour l'exposition aux anti-H2<sup>214</sup>. Enfin, une étude suédoise a évalué le risque de pneumopathie chez les moins de 18 ans, à l'échelle nationale, en utilisant la méthode de la série de cas (self-controlled case series, SCCS) <sup>215</sup>. L'âge médian au moment de l'initiation du traitement par IPP était de 3,6 ans (P25-P75 : 1,2-11,5). Au total, 2 356 événements ont été identifiés. En comparaison à la période non exposée, l'exposition aux IPP était associée à une augmentation de 40% du risque de pneumopathie. Lorsque l'on considérait la durée d'exposition, la magnitude du risque était maximale dans les 30 premiers jours de traitement, puis tendait vers 1 au-delà de 90 jours. Par ailleurs, un sursurrisque de 80% était retrouvé au cours de la période pré-exposition. D'après les auteurs, ces résultats remettaient en question la causalité de l'association, qu'ils attribuaient à la présence d'un biais protopathique. Ce biais semblait particulièrement marqué chez les enfants âgés de 6 à 13 ans au moment de l'initiation du traitement, avec un rapport des taux d'incidence (incidence rate ratio, IRRa) de 1,64 (IC 95% 1,22-2,20) pendant la période d'exposition, et de 2,35 (IC 95% 1,67-3,30) en période de pré-exposition, et chez les 14 ans et plus, avec

un IRRa de 1,58 (IC 95% 1,18-2,10) pendant la période d'exposition, et de 3,11 (IC 95% 2,30- 4,21) en période de pré-exposition. Toutefois, lorsque l'on s'intéressait aux patients âgés de moins de 5 ans, une population plus comparable à celle de notre étude, les IRRa estimés pour les périodes d'exposition et de pré-exposition étaient respectivement de 1,21 (IC 95% 0,97-1,50), et 1,14, (IC 95% 0,87-1,49)<sup>215</sup>.

Certains IPP, dont l'oméprazole, sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique<sup>230</sup>. Néanmoins, une seule étude a examiné le lien entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections du système nerveux central, chez l'adulte<sup>43</sup>. Dans cette étude de cohorte réalisée en population taïwanaise, plus de 16 000 utilisateurs d'IPP ont été appariés à un nombre égal de non utilisateurs. Le risque d'infections du système nerveux était 2 fois plus élevé chez les utilisateurs d'IPP en comparaison aux non utilisateurs. En outre, dans cette étude, aucune association n'a été observée avec les anti-H2<sup>43</sup>. Nous n'avons pas retrouvé d'étude examinant le lien avec les infections rénales. Deux études ont exploré le lien avec les infections urinaires, ou cutanées, chez l'adulte. La première étude, réalisée chez des personnes âgées, n'a pas retrouvé d'association avec ces localisations infectieuses<sup>45</sup>, tandis qu'une autre observait un surrisque que les auteurs attribuaient à la confusion résiduelle<sup>46</sup>. Enfin, à notre connaissance, aucune étude n'a porté sur le risque d'infections musculosquelettiques.

### 5.3. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les mécanismes physiopathologiques pouvant conduire à la survenue de d'infection chez les utilisateurs d'IPP, décrits dans le premier chapitre de cette thèse, sont nombreux, complexes, et interdépendants<sup>34</sup>. Nos résultats étaient compatibles avec l'existence d'une association entre l'utilisation des IPP et l'ensemble des infections graves, mais aussi avec les infections digestives, ORL, respiratoires basses, rénales ou urinaires, du système nerveux, ou avec les infections d'origine bactérienne ou virale. En revanche, dans les analyses de sensibilité, la robustesse des associations entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections musculosquelettiques n'a pas été démontrée. Par ailleurs, nos résultats n'étaient pas en faveur d'une association avec les infections cutanées. Pour ces deux localisations infectieuses, nous ne pouvons pas exclure l'hypothèse d'un manque de puissance, en raison du faible nombre d'événements observés chez les exposés. De même, certaines infections, trop rares, n'ont pu être étudiées.

Dans les analyses en sous-groupes, nous avons retrouvé des différences de risques selon l'âge, ou le sexe. La multiplicité des analyses a pu conduire à conclure, à tort, à ces différences. On ne peut pas non plus exclure l'hypothèse d'un biais de confusion, dont la magnitude pourrait différer au sein des sous-groupes<sup>231</sup>. Néanmoins, chez l'enfant, l'activité du cytochrome P450 2C19, impliquée dans le catabolisme des IPP, est réduite jusqu'à l'âge de 5-6 mois, entraînant une exposition plus importante et prolongée aux IPP<sup>232</sup>, et, potentiellement, un surrisque d'infections dans cette classe d'âge. Cette hypothèse semblait vérifiée pour les infections digestives, ou virales.

Nous n'avons pas apporté de preuve en faveur d'un effet-dose, à l'exception possible des infections rénales ou urinaires. Mais ce résultat devra être confirmé dans des études ultérieures. Chez l'enfant, comme chez l'adulte, faute de données suffisantes dans la littérature, l'effet de la dose sur la survenue d'une infection gastro-intestinale n'a pu être évalué à ce jour<sup>38</sup>. En outre, à notre connaissance, aucune des études précédemment

menées sur le risque d'infections des voies respiratoires chez l'enfant n'a exploré l'effet-dose, alors que chez l'adulte, des conclusions contradictoires ont été obtenues dans deux métaanalyses<sup>41,233</sup>. À partir d'études publiées entre 2004 et 2012, Nguyen *et al.* ont retrouvé une taille d'effet plus importante chez les utilisateurs de fortes doses : OR pour de faibles doses 1,67 (IC 95% 0,84–3,30), fortes doses 2,40 (IC 95% 1,50–3,86)<sup>41</sup>, tandis que Lambert *et al.* ont observé une taille d'effet comparable : risque relatif [RR] pour de faibles doses  $\leq 1$  DDJ 1,31 IC 95% 1,04–1,66, fortes doses 1,33 (IC 95% 1,05–1,69)<sup>233</sup>. Dans notre étude, nous avons recherché une différence d'effet entre les doses prescrites journalières inférieures ou égales à 0,5 DDJ, ou supérieures à 0,5 DDJ. Les DDJ ont été établies pour l'adulte. Chez les enfants, les recommandations de doses diffèrent en fonction de l'âge et du poids corporel (Annexes 3 - Table S2). En l'absence de méthode établie d'évaluation de la dose en pédiatrie<sup>234</sup>, nous avons choisi le seuil de 0,5 DDJ pour définir les faibles et fortes doses dans notre population. Néanmoins, la population d'étude est d'âge hétérogène – 0 à 10 ans –, et cette méthode souffre d'un fort impact de la confusion liée à l'âge, car les enfants les plus âgés recevaient les plus fortes doses, et étaient les moins à risque de survenue d'infections graves.

L'association observée entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections pulmonaires a souvent été expliquée, chez l'adulte, comme chez l'enfant, comme résultant d'un biais protopathique, c'est-à-dire lorsque l'IPP est prescrit chez des patients présentant les premiers symptômes – attribués à tort à un reflux - d'une infection pulmonaire qui n'a pas encore été diagnostiquée. En effet, dans la littérature, les risques les plus élevés de pneumopathie étaient observés dans les 30 jours suivant la date d'initiation de l'IPP<sup>40,42</sup>, voire en période de pré-exposition<sup>215</sup>. Mais dans notre étude, qui prenait en compte le risque de biais protopathique par l'introduction d'un lag, la magnitude du risque d'infections respiratoires basses était maximale pour des durées d'exposition de 1 an et plus. Toutefois, l'effet du lag sur les risques était moins marqué qu'attendu. Il est possible que le biais protopathique ne survienne pas avec la même ampleur chez les nourrissons

et chez les sujets plus âgés, en raison de la diversité et de la spécificité des présentations et des symptomatologies de ces pathologies selon les différentes classes d'âges. Au demeurant, dans l'étude de Wang et al., la preuve de la présence de ce biais était bien moins évidente chez les jeunes enfants, âgés de moins de 5 ans à l'initiation du traitement, que dans les classes d'âge supérieures<sup>215</sup>.

Enfin, nous ne pouvons pas exclure la possibilité de l'existence de confusion résiduelle. Cependant, les résultats des analyses de sensibilité nous laissent penser que la confusion ne suffisait pas à expliquer la totalité des associations observées. La valeur de l'e-value pour l'association entre utilisation d'IPP et le risque d'infection grave était de 2. Autrement dit, les résultats de l'analyse principale pouvaient devenir non significatifs en présence d'un facteur de confusion non mesuré, associé à la fois à l'utilisation d'IPP et au risque d'infection grave, avec un HR d'au moins 2. Or, nous avons pris en compte un très large nombre de facteurs de risque connus d'infections, dont les HR, dans les modèles ajustés, ne dépassaient pas, pour la plupart, la valeur de 2 - à l'exception, notamment, de l'utilisation d'immunosuppresseurs. Certains facteurs de risque n'étaient pas identifiables, tels que les interactions sociales ou familiales. Mais il n'y a pas lieu de penser que ces facteurs aient affecté différemment les utilisateurs d'IPP et les utilisateurs des autres traitements des pathologies liées à l'acidité gastrique, et que cela ait pu modifier drastiquement nos résultats. Le calcul des PERR permettait, en théorie, de mesurer les seuls effets de l'exposition sur la survenue des infections, en s'affranchissant de la confusion mesurée et non mesurée. Les résultats obtenus étaient cohérents avec ceux des analyses principales, et, malgré les limites de cet estimateur, cela constituait un argument supplémentaire en faveur de la présence d'une association « vraie » entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections. Enfin, nous avons répété les analyses principales en utilisant un contrôle négatif - les traumatismes de cause accidentelle - c'est-à-dire un événement n'impliquant pas le mécanisme causal admis entre l'utilisation d'IPP et la survenue d'infections. L'absence d'association avec cet événement était en faveur d'une confusion

résiduelle limitée. Ce raisonnement est valable, à condition toutefois, que l'association entre l'utilisation d'IPP et le contrôle négatif partage bien les mêmes biais que ceux présents dans l'association avec les infections<sup>229</sup>, ce qui est acceptable sur le plan théorique, mais difficilement vérifiable.

#### **5.4. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE**

Cette étude présente de nombreuses forces, relatives (1) à la population incluse, (2) à l'identification des événements, (3) au choix de son design, (4) à la prise en compte de la confusion, et (5) à l'évaluation de l'impact du biais protopathique. Premièrement, nous disposons de données exhaustives à l'échelle de l'ensemble de la population française, et la quasi-totalité des enfants nés entre 2010 et 2018 ont été inclus, ce qui limitait le biais de sélection. Deuxièmement, seules les infections graves ayant conduit à une hospitalisation, codées en diagnostic principal du séjour, ont été incluses dans les analyses. Une étude de validation monocentrique en population générale a montré que le PMSI était un outil performant dans l'identification des infections, avec une valeur prédictive positive de 97% (IC 95% 93-100)<sup>235</sup>. De plus, les codes utilisés correspondaient étroitement aux localisations infectieuses rapportées dans les dossiers médicaux<sup>235</sup>. Nous ne pouvons généraliser nos résultats aux infections prises en charge en ville. Néanmoins, l'identification des seuls cas graves permettait de minimiser le biais de surveillance, selon lequel les utilisateurs d'IPP pourraient être plus susceptibles d'être diagnostiqués pour une infection, quelle qu'en soit la sévérité. En effet, les utilisateurs d'IPP présentent plus souvent des comorbidités, et ont des contacts plus fréquents avec le système de santé. Ils sont également supposément suivis par des médecins informés d'un lien possible entre ce traitement et la survenue d'une infection<sup>236</sup>. Troisièmement, l'inclusion de nouveaux utilisateurs d'IPP à la date de référence limitait les biais potentiels liés à l'utilisation prévalente, notamment la déplétion des susceptibles<sup>237</sup>. Nous avons introduit l'exposition comme une variable dépendante du temps dans les modèles, mettant en œuvre une

approche « as-treated »<sup>237</sup>. Cette approche évite le biais de classement sur l'exposition en prenant en compte les changements ou les arrêts de traitements au cours du suivi, fréquents dans notre population d'étude. Enfin, dans des analyses de sensibilité, seuls les enfants ayant reçu au moins deux délivrances d'IPP ont été considérés comme exposés. Les résultats étaient comparables à ceux des analyses principales, ce qui nous a permis d'écartier une éventuelle erreur de classement sur l'exposition. Quatrièmement, l'inclusion d'enfants présentant une pathologie liée à l'acidité gastrique à la date de référence – traitée par IPP, antiacide/alginate, ou anti-H<sub>2</sub> -, nous a permis de minimiser la confusion liée à l'indication. Nous avons également conduit des analyses ajustées sur de nombreux facteurs de confusion. Les facteurs de risque majeurs d'infections graves mesurés chez l'enfant ont été introduits comme des variables dépendantes du temps dans les modèles de Cox. Ces facteurs de risque ne sont, a priori, à court ou moyen terme, ni des facteurs intermédiaires, ni des collisionneurs dans l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque infectieux. Dans ce cadre, l'extension du modèle de Cox à variables dépendantes du temps peut fournir des résultats non biaisés<sup>237,238</sup>. Dans notre étude, l'âge est également un facteur de confusion majeur, et très certainement un indicateur fort de nombreux autres facteurs de confusion, y compris non mesurés. L'utilisation de l'âge comme échelle de temps dans les modèles nous a permis un meilleur contrôle de la confusion<sup>239</sup>. De plus, la prise en compte de facteurs de risque potentiels d'infections graves relatifs à la grossesse ou à la naissance, notamment l'âge ou les comorbidités maternels, la prématurité, le petit poids de naissance, ou le mode d'accouchement par césarienne<sup>240</sup>, est un aspect novateur en comparaison aux études précédemment conduites chez le jeune enfant. L'introduction d'indicateurs de recours aux soins dans les modèles nous a permis de limiter le biais de surveillance. Nous avons conduit plusieurs analyses de sensibilité permettant de prendre en compte la confusion non mesurée, nous permettant de conclure à la robustesse de nos résultats. Cinquièmement, nous avons pris en compte l'existence d'un probable biais

protopathique en introduisant un lag de 30 jours dans les analyses principales, et en faisant varier la valeur de ce lag dans les analyses de sensibilité.

Cette étude présente des limites. Premièrement, elle a porté sur de jeunes enfants, et nos résultats ne sont pas généralisables à l'ensemble de la population pédiatrique jusqu'à 18 ans. Deuxièmement, nous ne pouvons pas écarter complètement le risque de confusion résiduelle, car certains facteurs de risque importants d'infections n'étaient pas disponibles, par exemple l'allaitement et l'alimentation, les interactions familiales ou sociales, et le mode de garde (à domicile, ou en crèche). Nous ne disposons pas non plus d'information, provenant du prescripteur, sur l'indication de traitement par IPP ou par un autre traitement des pathologies liées à l'acidité gastrique. Cependant, nos résultats étaient globalement robustes dans les analyses de sensibilité visant à prendre en compte la confusion résiduelle. Troisièmement, l'exposition aux IPP à l'hôpital ou en automédication n'était pas identifiable. L'automédication était, comme chez l'adulte, probablement limitée. La seule formulation pédiatrique d'IPP existante (ésoméprazole, présenté sous forme de granulés pour suspension buvable en sachets) est d'ailleurs disponible uniquement sur ordonnance.

## **6. CONCLUSION**

Parmi 6,5 millions d'enfants nés entre 2010 et 2018, 1,3 million présentaient une pathologie liée à l'acidité gastrique, et ont été inclus dans l'étude. Au total, plus de 600 000 d'entre eux avaient utilisé un IPP au cours du suivi. Nous avons retrouvé une association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves. Cette étude apporte de nouvelles preuves, venant corroborer les données existantes, mais limitées, sur la sécurité des IPP en pédiatrie.



## CHAPITRE 6 - DISCUSSION GÉNÉRALE

---

## **1. RAPPEL DES PRINCIPAUX RÉSULTATS**

Chez l'adulte, dans une étude d'utilisation, nous avons mis en évidence un usage massif des IPP, très souvent en dehors des recommandations. Plus de la moitié des traitements étaient initiés dans un contexte de prévention des lésions gastroduodénales associées aux AINS, majoritairement en l'absence de facteur de risque justifiant cette prophylaxie. Pour près d'un tiers des individus, nous n'avons pas retrouvé d'indication de traitement. Nous pouvons admettre l'hypothèse favorable selon laquelle ces utilisateurs étaient traités pour un RGO, non identifié dans le SNDS. Cependant, parmi eux, seule une très faible part des personnes de 60 ans et plus avaient subi endoscopie, pourtant recommandée avant l'instauration du traitement dans cette indication.

Dans une étude de risque cas-témoins chez l'adulte, nous ne pouvions pas exclure la possibilité d'une augmentation modeste du risque de cancer pancréatique associé à l'utilisation d'IPP, à doses cumulées importantes.

Dans une étude de cohorte chez les jeunes enfants, l'utilisation d'IPP était très probablement associée à une augmentation modérée du risque d'infection grave. L'analyse par localisation infectieuse a mis en évidence un surrisque d'infections digestives, ORL, respiratoires basses, rénales ou urinaires, et du système nerveux. L'association avec les infections musculosquelettiques était peu robuste dans les analyses de sensibilité. Nos résultats n'étaient pas en faveur d'une augmentation du risque d'infections cutanées. Enfin, le risque était augmenté pour les infections d'origine bactérienne ou virale.

## **2. QUELS SONT LES INTÉRÊTS DE LA PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE DANS L'ÉTUDE DE L'UTILISATION ET DE LA SÉCURITÉ DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS ?**

Les IPP sont des médicaments anciens, très efficaces, perçus comme dénués de risque, et, par conséquent, d'usage massif dans l'ensemble de la population, quel que soit l'âge ou l'état de santé. La conduite d'étude de pharmaco-épidémiologie en vie réelle permet de déterminer la prévalence d'utilisation de ces médicaments dans la population, de mettre en évidence des tendances temporelles, de décrire les caractéristiques des utilisateurs, d'identifier les contextes de mésusage et d'estimer leur part dans la population, et d'identifier les facteurs ou les sous-groupes associés au mésusage<sup>241</sup>. Une meilleure connaissance de l'utilisation de ces médicaments contribue à éclairer le public, les prescripteurs, et les décideurs pour la mise en place éventuelle de mesures de régulation, par exemple l'édiction de nouvelles recommandations de traitement, la modification des conditions de prescription ou de délivrances, le déremboursement, ou le retrait du marché.

La pharmaco-épidémiologie fournit également des informations précieuses sur la sécurité de ces traitements. Certains risques potentiels graves des IPP, comme le cancer gastrique, ont été suspectés dès le développement pré-clinique de ces molécules<sup>61,62</sup>. Pourtant, ces associations n'ont pas toujours été retrouvées dans les essais cliniques, en raison de l'étude de critères de substitution, des différences fortes entre les populations incluses dans les essais et la population rejointe en vie réelle, du manque de puissance des essais, ou de durées de suivi trop courtes pour permettre l'observation de certains événements. De plus, aujourd'hui, les IPP souffrent très probablement d'une sous-notification de leurs effets indésirables auprès de la pharmacovigilance, en raison de l'ancienneté de leur commercialisation, d'un excès de confiance des prescripteurs vis-à-vis de leur sécurité, ou, au contraire, d'une bonne connaissance de certains événements dont le signalement n'est pas jugé nécessaire, de l'aspect multifactoriel de la survenue des événements, ou du délai, parfois long de plusieurs années, entre l'initiation du traitement et la survenue de l'effet indésirable<sup>241</sup>. La conduite d'étude de pharmaco-épidémiologie en vie réelle, en

complément des études cliniques et de pharmacovigilance, permet la mise en évidence, la réfutation, ou la quantification de ces risques, y compris pour des associations faibles, des événements de santé rares ou au contraire fréquents dans l'ensemble de la population, ou survenant à long terme<sup>241</sup>. Elle permet de caractériser la relation entre l'exposition et le médicament, par exemple l'effet de la dose, de la durée de traitement, ou la réversibilité à l'arrêt, ou d'identifier des alternatives plus sûres. Enfin, elle permet d'identifier les groupes d'utilisateurs les plus à risque de survenue de l'événement. Deux alertes ont ainsi été émises aux États-Unis en 2010 et en 2012 par la FDA, sur la base d'études observationnelles, concernant le risque de fractures et de diarrhées à *Clostridioides difficile* associées à l'utilisation d'IPP<sup>242,243</sup>.

Cependant, le niveau de preuve apporté par les études de pharmaco-épidémiologie dépend de la pertinence des méthodes employées pour limiter les risques de biais et les erreurs d'interprétation<sup>244</sup>.

### **3. LA CAUSALITÉ DES ASSOCIATIONS ÉTUDIÉES EST-ELLE PLAUSIBLE ?**

L'interprétation des résultats en termes de causalité est essentielle avant de pouvoir éventuellement en tirer des conséquences en termes de prise de décisions et de mise en place d'actions de santé publique. Les principales limites à l'interprétation de la relation entre l'exposition aux IPP et la survenue des événements étudiés dans ce travail sont le biais protopathique et la confusion. Nous avons multiplié les efforts pour minimiser le risque de biais protopathique. En revanche, l'impact de confusion résiduelle est difficile à évaluer, notamment parce que l'utilisation d'IPP est un indicateur de l'état de santé de la population traitée, et un reflet des interactions des patients avec le système de soins.

Pour examiner la question de la causalité, nous nous sommes appuyés sur les critères (« viewpoints ») définis par Hill en 1965<sup>245</sup>. Ces critères, maintes fois révisés depuis leur publication<sup>246</sup>, sont une aide à l'interprétation, mais ne sont ni nécessaires, ni suffisants pour affirmer la nature causale de l'association.

## Utilisation d'IPP et risque de cancer pancréatique chez l'adulte

### (1) Force de l'association

La relation observée entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique était de magnitude très modeste.

### (2) Concordance des résultats

Cinq méta-analyses examinant le lien entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique ont retrouvé des résultats discordants<sup>70,155-158</sup>.

### (3) Spécificité

Dans la littérature, l'utilisation d'IPP a été associée à des événements de santé nombreux et variés, ce qui n'est pas en faveur du critère de spécificité.

### (4) Temporalité

Le critère de temporalité a été rempli par la mise en œuvre de méthodes visant à limiter le biais protopathique. Néanmoins, le développement du cancer pancréatique est un processus complexe, et la véritable date de début de la maladie est difficile à estimer.

### (5) Gradient biologique

Nos résultats étaient en faveur d'une possible relation dose-effet entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique.

### (6) Plausibilité

Les hypothèses physiopathologiques de l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer pancréatique ont été vérifiées dans le cadre d'études *in vitro* et animales. Mais ces associations n'ont pas toujours été retrouvées dans les essais cliniques<sup>22</sup>.

## (7) Cohérence

En l'état actuel de la science, la littérature s'accorde sur le rôle de l'hypergastrinémie, et de la dysbiose, dans la survenue de certains cancers digestifs<sup>3</sup>. Cependant, des mécanismes et des associations relatifs à une activité antitumorale des IPP ont également été décrits<sup>247</sup>.

## (8) Preuves expérimentales

La preuve expérimentale, telle que décrite par Hill<sup>245</sup>, est difficile à mettre en œuvre, puisqu'elle consisterait à réduire ou à éliminer l'exposition dans la population, et à observer en parallèle le déclin de la fréquence des événements. Selon un raisonnement inverse, l'augmentation régulière de l'incidence du cancer pancréatique, observée depuis plusieurs années en France, en particulier chez les femmes, et dans d'autres pays occidentaux<sup>164,248</sup>, pourrait coïncider avec la mise sur le marché des IPP et leur utilisation croissante, comme cela a été proposé par certains auteurs pour le cancer gastrique<sup>249</sup>. Néanmoins, cette hypothèse est très fragile, car de nombreux facteurs interviennent dans cette augmentation d'incidence, en particulier la prévalence du tabagisme, la modification de l'alimentation, ou certaines expositions environnementales.

## (9) Analogie

Les preuves existantes d'une association probable entre l'utilisation d'IPP et la survenue de cancer gastrique<sup>64,68</sup> sont, par analogie, en faveur d'un lien avec d'autres cancers digestifs, notamment pancréatique.

## Utilisation d'IPP et risque de d'infection grave chez l'enfant

### (1) Force de l'association

Chez l'enfant, les associations les plus fortes ont été observées pour les infections de localisations digestives ou ORL, et les infections d'origine bactériennes. Leur magnitude restait toutefois modérée.

### (2) Concordance des résultats

L'utilisation d'IPP était associée au risque d'infections gastro-intestinales chez l'enfant dans deux méta-analyses<sup>38,213</sup>. En revanche, concernant le risque d'infections respiratoires, trois études observationnelles ont fourni des résultats contradictoires<sup>214-216</sup>.

### (3) Spécificité

La spécificité de l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant a été démontrée par l'absence d'association avec l'événement contrôle négatif.

### (4) Temporalité

Le critère de temporalité a été rempli par la mise en œuvre de méthodes visant à limiter le biais protopathique.

### (5) Gradient biologique

Nos résultats étaient compatibles avec l'existence d'une relation durée-effet entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections ORL, respiratoires basses, rénales ou urinaires, ou bactériennes, et d'une relation dose-effet avec le risque d'infections rénales ou urinaires.

#### (6) Plausibilité

Les hypothèses physiopathologiques de l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque infectieux ont été vérifiées dans le cadre d'études *in vitro* et animales. Mais ces associations n'ont pas toujours été retrouvées dans les essais cliniques<sup>22</sup>.

#### (7) Cohérence

En l'état actuel de la science, la littérature s'accorde sur le rôle de l'hypergastrinémie, et de la dysbiose, dans la survenue d'infections gastriques<sup>3</sup>. Cependant, certains auteurs ont décrit des mécanismes et des associations relatifs à une activité antivirale des IPP<sup>247</sup>.

#### (7) Preuves expérimentales

À notre connaissance, il n'existe pas de preuve expérimentale du lien entre l'utilisation d'IPP et le risque infectieux chez l'enfant.

#### (9) Analogie

La prise d'antibiotiques entraîne, comme pour les IPP, une modification du microbiote gastrique, associée au risque infectieux<sup>250</sup>.

En conclusion, la causalité de l'association entre l'utilisation des IPP et le risque d'infections graves, en particulier digestives et bactériennes, chez l'enfant, nous paraît probable. En revanche, la causalité de l'association entre l'utilisation des IPP et le risque de cancer pancréatique chez l'adulte, même si elle ne peut être écartée, est, selon nous, plus incertaine.

## **4. IMPLICATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE ET CLINIQUES DES RÉSULTATS**

Compte tenu de l'utilisation massive et croissante des IPP, les relations observées avec la survenue d'effets indésirables graves, même de magnitude modeste, peuvent avoir un fort impact en termes de santé publique. Par ailleurs, indépendamment de la taille d'effet ou



de la détermination du lien de causalité, chez les patients traités en dehors de toute recommandation, le risque éventuel est inacceptable au regard de l'absence de bénéfice.

Il convient de s'interroger sur les populations les plus concernées par ces problématiques de surutilisation, de mésusage et de survenue potentielle d'effets indésirables, et nous attirons ici l'attention sur certains groupes d'utilisateurs, Premièrement, dans ce travail, nous avons montré que l'utilisation d'IPP était massive, et ce, d'autant plus, en dehors des recommandations, chez les plus de 65 ans, et chez les jeunes enfants. Chez les personnes âgées, cette utilisation s'inscrit dans un contexte de fragilité, de polypathologie, et de polymédication. Les traitements par IPP sont parfois maintenus à long terme, y compris en l'absence d'indication. Cette utilisation favorise le risque d'interactions médicamenteuses et de survenue d'effets indésirables graves. Les jeunes enfants, quant à eux, sont particulièrement vulnérables face aux événements indésirables associés aux IPP, à court terme comme à long terme. Le microbiome est en développement durant la petite enfance, et son altération en début de vie peut avoir des conséquences sur le système immunitaire, et sur l'état de santé ultérieur<sup>251</sup>. Deuxièmement, plus d'un quart des patients atteints de cancer pourraient être utilisateurs d'IPP<sup>252</sup>, le plus souvent dans le cadre du traitement ou de la prévention des lésions digestives, en particulier les mucites, induites par la chimiothérapie ou la radiothérapie, ou d'autres traitements gastrotoxiques, tels que les AINS, ou perçus comme tels, par exemple les corticoïdes<sup>16</sup>. Chez ces patients, la prise d'IPP pourrait potentiellement favoriser la survenue ou décompenser certaines comorbidités, telles qu'une insuffisance rénale, des fractures, des infections, ou des troubles de l'absorption des minéraux et des vitamines<sup>125,146</sup>. De plus, les patients atteints de cancer sont particulièrement concernés par le risque d'interactions médicamenteuses avec les IPP, avec une réduction potentielle de l'efficacité de certaines chimiothérapies administrées par voie orale. Des études ont montré que l'administration d'IPP pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de certains inhibiteurs de la tyrosine kinase. Par ailleurs, les patients atteints de cancer peuvent être exposés plus fréquemment à d'autres

médicaments impliqués dans les interactions avec les IPP, parmi lesquels itraconazole, carbamazépine, diazépam, citalopram<sup>125,146</sup>. Enfin, les IPP, utilisés dans le traitement empirique de symptômes non spécifiques, peuvent être à l'origine d'un retard diagnostique de certains cancers digestifs. Troisièmement, en population générale jeune - d'âge inférieur à 65 ans -, l'utilisation systématique d'IPP en association avec l'AINS, en prévention des lésions gastroduodénales et en l'absence de facteur de risque, est problématique, non seulement parce qu'elle est la principale source de la surutilisation massive des IPP, mais aussi parce que, chez ces patients, il s'agit de ne pas minimiser le risque potentiel de survenue d'effets indésirables graves, y compris dans le cadre d'un usage à court ou moyen terme, tels que l'hypersensibilité, la néphrite interstitielle aiguë, ou encore les infections.

### *Implications de santé publique*

Malgré la publication, en 2007, par l'ANSM (ex-Afssaps)<sup>8</sup>, de recommandations de bonnes pratiques de l'utilisation des antisécrotoires gastriques chez l'adulte, et, en 2009, par la HAS, de fiches de bon usage du médicament (BUM)<sup>9</sup>, on observe une persistance de la surutilisation et de l'utilisation inappropriée. Récemment, de nouvelles actions ont été entreprises. Sur la base des résultats de notre travail sur l'utilisation des IPP en France, l'ANSM a communiqué auprès des professionnels de santé et du public<sup>126</sup>. Une saisine de la Direction de la Sécurité Sociale auprès de la Commission de la Transparence de la HAS prévoyait une actualisation de la fiche BUM et une réévaluation des IPP<sup>253</sup>. En parallèle, la CNAM a introduit un indicateur de rémunération sur objectif de santé publique (ROSP) afin de valoriser le bon usage<sup>254</sup>, et élabore une fiche d'information (« fiche mémo ») sur la prescription des IPP chez les patients de 65ans et plus, à destination des médecins généralistes. Dans l'attente de la mise en place et de l'évaluation de l'impact de ces nouvelles mesures, nous pouvons nous interroger, de manière générale, sur les canaux employés et des acteurs ciblés. La diffusion la plus large semble souhaitable, auprès des

professionnels de santé, et patients. Les facteurs déterminant la surutilisation et le mésusage sont multiples et complexes, d'ordre sanitaire, mais aussi socio-économique, et culturel. Néanmoins, un large partage des connaissances, et une meilleure pédagogie sur les risques potentiels, sans pour autant contester la place primordiale des IPP dans la stratégie thérapeutique des pathologies acides gastriques, pourrait permettre à ces acteurs, d'une part, de mieux distinguer les enjeux purement économiques des enjeux sanitaires, et, d'autre part, de prendre conscience de la nécessité d'agir sur la surutilisation et le mésusage. Par ailleurs, nous recommandons une uniformisation, ou, tout du moins, une meilleure cohérence des informations contenues dans les RCP des différents IPP et de leurs génériques, en particulier sur les durées de traitement.

### Implications cliniques

Face à la diffusion croissante de l'information sur de potentiels effets indésirables graves liés à l'utilisation d'IPP, la perception de ces traitements commence à changer, suscitant, parfois, des inquiétudes. La proposition de stratégies actualisées – diffusées, en particulier, par l'ANSM ou la HAS -, à destination des prescripteurs et des patients, vise à diminuer le mésusage et à limiter les risques. Ces stratégies se déclinent en quatre points relatifs : à la prescription en accord avec les recommandations, à la surveillance de la survenue d'événements indésirables, à la réévaluation régulière des traitements et à la déprescription dans la mesure du possible, et à l'implication du patient dans sa prise en charge.

#### (1) Prescription en accord avec les recommandations

Le traitement par IPP doit être instauré dans le cadre des recommandations. En particulier, chez l'adulte, dans le cas d'un RGO dont les symptômes sont typiques et espacés (moins d'une fois par semaine), il est recommandé d'utiliser ponctuellement et indifféremment un antiacide/alginat, ou un anti-H2, d'effet rapide, mais de courte durée, plutôt qu'un IPP<sup>8</sup>. Par ailleurs, certaines interventions non pharmacologiques - mesures posturales et

hygiéno-diététiques -, qui ont montré une efficacité dans la réduction des symptômes, devront être discutées avec le patient<sup>255</sup>. Chez le jeune enfant, il s'agit de distinguer reflux physiologique et pathologique. Le plus souvent, la fréquence des régurgitations diminue spontanément autour de 12 mois, période d'acquisition de la posture debout puis de la marche<sup>10</sup>. L'utilisation empirique chez les nourrissons présentant des symptômes non spécifiques (pleurs excessifs, régurgitation, refus d'alimentation, toux chronique) n'est pas recommandée.

### (2) Surveillance de la survenue d'événements indésirables

En l'état actuel des connaissances, chez l'adulte comme chez l'enfant, il n'est pas recommandé de prescrire de manière systématique des probiotiques, une supplémentation en vitamines ou en minéraux, ni de procéder à un suivi biologique ou à des examens d'imagerie spécifiques en prévention des effets indésirables potentiels. Cependant, les professionnels de santé devront être vigilants face à la survenue éventuelle de symptômes pouvant évoquer notamment une hypersensibilité, une néphrite interstitielle aiguë, une infection, des troubles cardiovasculaires, ou une confusion chez la personne âgée.

### (3) Réévaluation des traitements et déprescription

Les indications les plus fréquentes ne requièrent pas de traitement au long cours. Actuellement, la durée recommandée de traitement du RGO non compliqué est de 4 semaines<sup>8</sup>. Néanmoins, certaines indications justifient un traitement prolongé, par exemple l'œsophagite sévère, en raison de la récurrence quasi constante des symptômes et des lésions œsophagiennes à l'arrêt des antisécrétoires, ou lorsque le traitement par AINS doit être maintenu, chez les patients à risque. Il est alors recommandé de réévaluer régulièrement la prescription, en administrant la dose minimale efficace. Par ailleurs, dans certaines situations, si une amélioration clinique est obtenue, des stratégies de déprescription peuvent être envisagées. La déprescription peut être réalisée par un arrêt

complet du traitement, en tenant compte du risque potentiel d'effet rebond, ou, sur une période de temps prédéterminée, par la réduction de la dose ou de la fréquence des prises, par la prise d'IPP à la demande, ou par le remplacement de l'IPP par un anti-H2<sup>256</sup>. Nous mentionnons ici l'exemple d'un algorithme de déprescription élaboré au Canada (Figure 13)<sup>255</sup>.

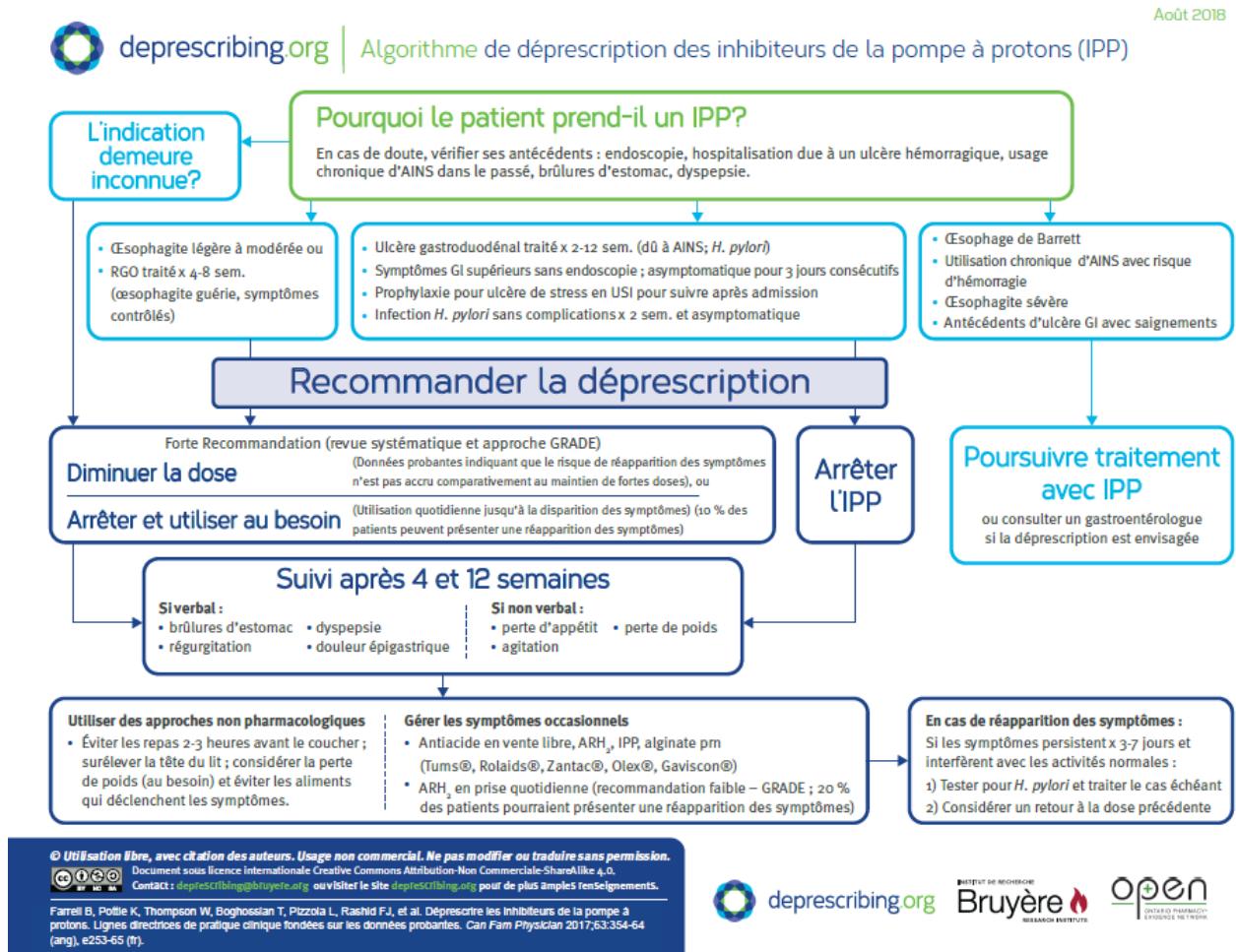


Figure 13. Exemple d'algorithme de déprescription des IPP

Source : Deprescribing Guidelines and Algorithms. <https://deprescribing.org/resources/deprescribing-guidelines-algorithms/>, consulté le 4 septembre 2022

#### (4) Implication du patient

L'implication des patients dans l'initiation, la bonne conduite, et l'arrêt du traitement contribue à l'efficacité et à la sécurité des IPP. Avant l'initiation, le patient doit être informé des objectifs et de la durée prévue du traitement. Le traitement du RGO doit

s'accompagner de la mise en place de mesures non pharmacologiques, relatives à l'alimentation : fractionner les repas et éviter les repas trop copieux, éviter les déclencheurs alimentaires (épices, aliments gras, acides, café, boissons gazeuses ou alcoolisées...) ; à la posture : éviter les compressions de l'abdomen, éviter la position penchée en avant (pendant le jardinage par exemple) après un repas, respecter un délai de 3 heures entre le repas et le coucher, surélever la tête de lit et dormir sur le dos ; à l'activité physique : éviter les d'efforts trop importants juste après les repas ; ou au mode de vie : limiter ou arrêter la consommation tabagique le cas échéant, perdre du poids si nécessaire. Dans certains cas, le traitement non pharmacologique peut suffire, seul, à la réduction des symptômes et à l'amélioration de la qualité de vie. Chez le nourrisson, le reflux non pathologique est généralement pris en charge en informant et en rassurant l'entourage, sans autre intervention. L'alimentation pourra être modifiée par l'introduction de laits épaissis. Au cours du traitement, une discussion régulière doit être engagée pour réévaluer les modalités et la nécessité de poursuivre, ou non, le traitement. Enfin, les patients, ou l'entourage dans le cas d'un enfant, seront plus enclins à l'arrêt du traitement, s'ils sont informés, d'une part, du bien-fondé de la déprescription de l'IPP ainsi que de ses modalités, et, d'autre part, des risques potentiels à long terme.

## **5. PERSPECTIVES DE RECHERCHE**

### *Autres événements de santé liés aux IPP*

En raison du manque de données chez les enfants, de la vulnérabilité de cette population, et de la très forte exposition aux IPP, il serait intéressant de mener de plus amples recherches sur la sécurité de ces médicaments dans cette classe d'âge. En particulier, le risque à long terme de survenue de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin devrait être exploré plus avant.

Par ailleurs, on observe en France une fréquence élevée et croissante de l'utilisation des IPP chez les femmes enceintes<sup>257</sup>. Cette utilisation soulève des questions quant aux conséquences sur le déroulement et l'issue des grossesses, et la santé des enfants à naître.

### *Autres médicaments d'utilisation massive*

Ce programme de travail sur les IPP pourrait être répliqué pour la surveillance actualisée à l'échelle nationale d'autres médicaments d'utilisation massive et souvent inappropriée, comme les antibiotiques, certains antalgiques, ou certains psychotropes. La conduite d'études d'utilisation et de sécurité sur les médicaments d'exposition importante constitue d'ailleurs un axe stratégique majeur du programme de travail d'EPI-PHARE, et le SNDS est un outil précieux et adapté pour répondre à ces enjeux.

## CONCLUSION

---

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, à partir du SNDS, ont apporté de nouvelles preuves de la surutilisation des IPP en France, et renforcé l'hypothèse vraisemblable de leur implication dans la survenue d'effets indésirables graves. Nos résultats appuient et encouragent la prise de mesures incitant au respect des règles d'utilisation des IPP.



## RÉFÉRENCES

---

1. Bretagne JF, Richard-Molard B, Honnorat C, Caekaert A, Barthélemy P. Le reflux gastro-oesophagien dans la population générale française: résultats d'une enquête sur 8,000 sujets adultes. *Presse Med.* 2006;35(1 Pt 1):23-31. doi:10.1016/s0755-4982(06)74515-8
2. Lam SK. Antacids: the past, the present, and the future. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1988;2(3):641-654. doi:10.1016/s0950-3528(88)80011-3
3. Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, Gonzalez A, Kahrilas PJ. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2021;54(2):129-143. doi:10.1111/apt.16407
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHOCC - ATC/DDD Index. Accessed March 12, 2021. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
5. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(6):528-534. doi:10.1007/s11894-008-0098-4
6. Ministère des Solidarités et de la Santé. Base de données publique des médicaments. Accessed September 10, 2022. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
7. Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):E5469. doi:10.3390/ijms20215469
8. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). *Les Antisécrétoires Gastriques Chez l'adulte. Recommandations de Bonne Pratique.* 2007.
9. Haute Autorité de Santé (HAS). *Bon Usage Du Médicament. Les Inhibiteurs de La Pompe à Protons Chez l'adulte.* 2009. Accessed February 21, 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1439925/fr/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-chez-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1439925/fr/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-chez-l-adulte)
10. Rosen R. Gastroesophageal reflux in infants: more than just a pHenomenon. *JAMA Pediatr.* 2014;168(1):83-89. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.2911
11. Savarino V, Dulbecco P, Bortoli N de, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *European Journal of Internal Medicine.* 2017;37:19-24. doi:10.1016/j.ejim.2016.10.007

12. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008;336(7634):2-3. doi:10.1136/bmj.39406.449456.BE
13. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *Analyse des ventes de médicaments en France en 2013*. 2014.
14. Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur - Medic'AM - en 2021. Accessed September 10, 2022. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-type-prescripteur-medicam-2021>
15. Macaigne G. Toxicité des inhibiteurs de la pompe à protons. *EMC - Gastro-entérologie*. 2021;38(3):1-13.
16. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016;14:179. doi:10.1186/s12916-016-0718-z
17. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-1362. doi:10.1136/gutjnl-2017-314722
18. Benito-Garcia F, Chambel M, Morais-Almeida M. Anaphylaxis due to proton pump inhibitors: current understanding and important clinical considerations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(8):653-656. doi:10.1080/1744666X.2018.1505504
19. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435-2442. doi:10.1001/jama.2013.280490
20. Lerman TT, Cohen E, Sochat T, Goldberg E, Goldberg I, Krause I. Proton pump inhibitor use and its effect on vitamin B12 and homocysteine levels among men and women: a large cross-sectional study: Vitamin B12 and proton pump inhibitor use. *Am J Med Sci*. Published online July 24, 2022:S0002-9629(22)00313-5. doi:10.1016/j.amjms.2022.07.006
21. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology*. 2017;152(4):821-829.e1. doi:10.1053/j.gastro.2016.11.023
22. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152(4):706-715. doi:10.1053/j.gastro.2017.01.031

23. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1834-1836. doi:10.1056/NEJMc066308
24. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(44):e17788. doi:10.1097/MD.00000000000017788
25. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(9):1571. doi:10.3390/ijerph16091571
26. Nassar Y, Richter S. Proton-pump Inhibitor Use and Fracture Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Bone Metab.* 2018;25(3):141-151. doi:10.11005/jbm.2018.25.3.141
27. Liu J, Li X, Fan L, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sci.* 2019;218:213-223. doi:10.1016/j.lfs.2018.12.058
28. Lapumnuaypol K, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Tiu A, Cheungpasitporn W. Risk of fall in patients taking proton pump inhibitors: a meta-analysis. *QJM.* 2019;112(2):115-121. doi:10.1093/qjmed/hcy245
29. Farhat N, Fortin Y, Haddad N, et al. Systematic review and meta-analysis of adverse cardiovascular events associated with proton pump inhibitors used alone or in combination with antiplatelet agents. *Crit Rev Toxicol.* 2019;49(3):215-261. doi:10.1080/10408444.2019.1583167
30. Rooney MR, Bell EJ, Alonso A, et al. Proton Pump Inhibitor Use, Hypomagnesemia and Risk of Cardiovascular Diseases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(8):677-683. doi:10.1097/MCG.0000000000001420
31. Jeridi D, Pellat A, Ginestet C, et al. The Safety of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Health: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(14):4096. doi:10.3390/jcm11144096
32. Batchelor R, Kumar R, Gilmartin-Thomas JFM, Hopper I, Kemp W, Liew D. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(8):780-796. doi:10.1111/apt.14955

33. Yang M, He Q, Gao F, et al. Regular use of proton-pump inhibitors and risk of stroke: a population-based cohort study and meta-analysis of randomized-controlled trials. *BMC Med.* 2021;19(1):316. doi:10.1186/s12916-021-02180-5
34. Fisher L, Fisher A. Acid-Suppressive Therapy and Risk of Infections: Pros and Cons. *Clin Drug Investig.* 2017;37(7):587-624. doi:10.1007/s40261-017-0519-y
35. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(1):55-63. doi:10.1038/nrmicro.2016.142
36. Altman KW, Waltonen JD, Tarjan G, Radosevich JA, Haines GK. Human lung mucous glands manifest evidence of the H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase proton pump. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116(3):229-234. doi:10.1177/000348940711600311
37. Altman KW, Kinoshita Y, Tan M, Burstein D, Radosevich JA. Western blot confirmation of the H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase proton pump in the human larynx and submandibular gland. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(5):783-788. doi:10.1177/0194599811415589
38. Oshima T, Wu L, Li M, Fukui H, Watari J, Miwa H. Magnitude and direction of the association between *Clostridium difficile* infection and proton pump inhibitors in adults and pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2018;53(1):84-94. doi:10.1007/s00535-017-1369-3
39. Hafiz RA, Wong C, Paynter S, David M, Peeters G. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2018;52(7):613-622. doi:10.1177/1060028018760569
40. Wang CH, Li CH, Hsieh R, et al. Proton pump inhibitors therapy and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(3):163-172. doi:10.1080/14740338.2019.1577820
41. Nguyen PA, Islam M, Galvin CJ, et al. Meta-analysis of proton pump inhibitors induced risk of community-acquired pneumonia. *Int J Qual Health Care.* 2020;32(5):292-299. doi:10.1093/intqhc/mzaa041
42. Xun X, Yin Q, Fu Y, He X, Dong Z. Proton Pump Inhibitors and the Risk of Community-Acquired Pneumonia: An Updated Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2022;56(5):524-532. doi:10.1177/10600280211039240

43. Hung WT, Teng YH, Yang SF, et al. Association between Proton Pump Inhibitor Use and CNS Infection Risk: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2018;7(9):E252. doi:10.3390/jcm7090252
44. Bruin MM, Deijkers RLM, Bazuin R, Elzакker EPM, Pijls BG. Proton-pump inhibitors are associated with increased risk of prosthetic joint infection in patients with total hip arthroplasty: a case-cohort study. *Acta Orthop*. 2021;92(4):431-435. doi:10.1080/17453674.2021.1920687
45. Wang KN, Bell JS, Tan ECK, Gilmartin-Thomas JFM, Dooley MJ, Ilomäki J. Proton Pump Inhibitors and Infection-Related Hospitalizations Among Residents of Long-Term Care Facilities: A Case-Control Study. *Drugs Aging*. 2019;36(11):1027-1034. doi:10.1007/s40266-019-00704-6
46. Jena AB, Sun E, Goldman DP. Confounding in the association of proton pump inhibitor use with risk of community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med*. 2013;28(2):223-230. doi:10.1007/s11606-012-2211-5
47. Song HJ, Park H, Seo HJ. Association between use of proton pump inhibitors and tuberculosis risk: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(8):943-951. doi:10.5588/ijtld.18.0585
48. Conrady CD, Pradeep T, Yu Y, Johnson MW, VanderBeek BL. Association of Proton Pump Inhibitor/Histamine2 Blocker Use and Ocular Toxoplasmosis: Findings from a Large U.S. National Database. *Ophthalmol Retina*. Published online September 1, 2022:S2468-6530(22)00430-4. doi:10.1016/j.oret.2022.08.023
49. Pranata R, Huang I, Lawrensia S, et al. Proton pump inhibitor on susceptibility to COVID-19 and its severity: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep*. 2021;73(6):1642-1649. doi:10.1007/s43440-021-00263-x
50. Li GF, An XX, Yu Y, et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut*. 2021;70(9):1806-1808. doi:10.1136/gutjnl-2020-323366
51. Zippi M, Fiorino S, Budriesi R, et al. Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2021;9(12):2763-2777. doi:10.12998/wjcc.v9.i12.2763
52. Israelsen SB, Ernst MT, Lundh A, et al. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Strongly Associated With SARS-CoV-2 Related Outcomes: A Nationwide Study and Meta-

- analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(9):1845-1854.e6. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.011
53. Toubasi AA, AbuAnzeh RB, Khraisat BR, Al-Sayegh TN, AlRyalat SA. Proton Pump Inhibitors: Current Use and the Risk of Coronavirus Infectious Disease 2019 Development and its Related Mortality. Meta-analysis. *Arch Med Res.* 2021;52(6):656-659. doi:10.1016/j.arcmed.2021.03.004
  54. Hariyanto TI, Prasetya IB, Kurniawan A. Proton pump inhibitor use is associated with increased risk of severity and mortality from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Dig Liver Dis.* 2020;52(12):1410-1412. doi:10.1016/j.dld.2020.10.001
  55. Yan C, Chen Y, Sun C, et al. Does Proton Pump Inhibitor Use Lead to a Higher Risk of Coronavirus Disease 2019 Infection and Progression to Severe Disease? a Meta-analysis. *Jpn J Infect Dis.* 2022;75(1):10-15. doi:10.7883/yoken.JJID.2021.074
  56. Fatima K, Almas T, Lakhani S, et al. The Use of Proton Pump Inhibitors and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(3):37. doi:10.3390/tropicalmed7030037
  57. Kow CS, Hasan SS. Use of proton pump inhibitors and risk of adverse clinical outcomes from COVID-19: a meta-analysis. *J Intern Med.* 2021;289(1):125-128. doi:10.1111/joim.13183
  58. Kamal F, Khan MA, Sharma S, Imam Z, Howden CW. Lack of Consistent Associations Between Pharmacologic Gastric Acid Suppression and Adverse Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019: Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology.* 2021;160(7):2588-2590.e7. doi:10.1053/j.gastro.2021.02.028
  59. Tielemans Y, Håkanson R, Sundler F, Willems G. Proliferation of enterochromaffinlike cells in omeprazole-treated hypergastrinemic rats. *Gastroenterology.* 1989;96(3):723-729.
  60. Ekman L, Hansson E, Havu N, Carlsson E, Lundberg C. Toxicological studies on omeprazole. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1985;108:53-69.
  61. Langman MJ. Omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991;5(4):357-364. doi:10.1111/j.1365-2036.1991.tb00039.x
  62. Wormsley KG. Omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991;5(6):670-674. doi:10.1111/j.1365-2036.1991.tb00538.x

63. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(12):697-710. doi:10.1038/nrgastro.2017.117
64. Poly TN, Lin MC, Syed-Abdul S, Huang CW, Yang HC, Li YC (Jack). Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric Cancer: Current Evidence from Epidemiological Studies and Critical Appraisal. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3052. doi:10.3390/cancers14133052
65. Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors—Evidence and Plausibility. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5203. doi:10.3390/ijms20205203
66. Segna D, Brusselaers N, Glaus D, Krupka N, Misselwitz B. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211051464. doi:10.1177/17562848211051463
67. Suissa S, Suissa A. Proton-pump inhibitors and increased gastric cancer risk: time-related biases. *Gut*. 2018;67(12):2228-2229. doi:10.1136/gutjnl-2017-315729
68. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):28-35. doi:10.1136/gutjnl-2017-314605
69. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017;7(10):e017739. doi:10.1136/bmjopen-2017-017739
70. Zeng R, Cheng Y, Luo D, et al. Comprehensive analysis of proton pump inhibitors and risk of digestive tract cancers. *Eur J Cancer*. 2021;156:190-201. doi:10.1016/j.ejca.2021.07.030
71. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. *PLoS One*. 2013;8(3):e58837. doi:10.1371/journal.pone.0058837
72. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Adv Nutr*. 2018;9(4):511S-518S. doi:10.1093/advances/nmy023

73. Doifode T, Giridharan VV, Generoso JS, et al. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. *Pharmacol Res.* 2021;164:105314. doi:10.1016/j.phrs.2020.105314
74. Fireman Z, Kopelman Y, Sternberg A. Central nervous system side effects after proton pump inhibitor treatment. *J Clin Gastroenterol.* 1997;25(4):718. doi:10.1097/00004836-199712000-00047
75. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265(5):419-428. doi:10.1007/s00406-014-0554-0
76. Wang H, Tian L, Yan X. No association between acid suppressant use and risk of dementia: an updated meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(3):375-382. doi:10.1007/s00228-021-03248-0
77. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, et al. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(11):1155-1172. doi:10.1002/pds.3329
78. Ribiere S, Guillaumot MA, Barré A, et al. Quel est le VRAI risque au long cours des inhibiteurs de la pompe à protons ? *La Presse Médicale.* 2019;48(5):503-510. doi:10.1016/j.lpm.2019.02.011
79. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238-246. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7193
80. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int.* 2017;91(6):1482-1494. doi:10.1016/j.kint.2016.12.021
81. Vengrus CS, Delfino VD, Bignardi PR. Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Minerva Urol Nephrol.* 2021;73(4):462-470. doi:10.23736/S2724-6051.21.04116-3
82. Bell JS, Strandberg TE, Teramura-Gronblad M, Laurila JV, Tilvis RS, Pitkälä KH. Use of proton pump inhibitors and mortality among institutionalized older people. *Arch Intern Med.* 2010;170(17):1604-1605. doi:10.1001/archinternmed.2010.304



83. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open*. 2017;7(6):e015735. doi:10.1136/bmjopen-2016-015735
84. Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ*. 2019;365:l1580. doi:10.1136/bmj.l1580
85. Baik SH, Fung KW, McDonald CJ. The Mortality Risk of Proton Pump Inhibitors in 1.9 Million US Seniors: An Extended Cox Survival Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Published online January 13, 2021:S1542-3565(21)00017-3. doi:10.1016/j.cgh.2021.01.014
86. Brown JP, Tazare JR, Williamson E, et al. Proton pump inhibitors and risk of all-cause and cause-specific mortality: A cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(8):3150-3161. doi:10.1111/bcp.14728
87. Lo CH, Ni P, Yan Y, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use With All-cause and Cause-specific Mortality. *Gastroenterology*. Published online July 1, 2022:S0016-5085(22)00729-6. doi:10.1053/j.gastro.2022.06.067
88. He Q, Xia B, Meng W, et al. No Associations Between Regular Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Cohort of 0.44 Million Participants. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(11):2286-2291. doi:10.14309/ajg.0000000000001377
89. Rochoy M, Dubois S, Glantenet R, Gautier S, Lambert M. Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un inhibiteur de la pompe à protons : revue narrative de littérature. *Therapies*. 2018;73(3):237-246. doi:10.1016/j.therap.2017.08.005
90. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(5):515-522. doi:10.3109/00365521.2012.746395
91. Wang YT, Tsai MC, Wang YH, Wei JCC. Association Between Proton Pump Inhibitors and Asthma: A Population-Based Cohort Study. *Front Pharmacol*. 2020;11:607. doi:10.3389/fphar.2020.00607
92. Choi HG, Min C, Yoo DM, et al. Associations Between Asthma Diagnosis/Asthma Exacerbation and Previous Proton-Pump Inhibitor use: A Nested Case-Control Study Using a National Health Screening Cohort. *Front Pharmacol*. 2022;13:888610. doi:10.3389/fphar.2022.888610

93. Capogrosso Sansone A, Convertino I, Galiulo MT, et al. Muscular Adverse Drug Reactions Associated with Proton Pump Inhibitors: A Disproportionality Analysis Using the Italian National Network of Pharmacovigilance Database. *Drug Saf.* 2017;40(10):895-909. doi:10.1007/s40264-017-0564-8
94. Huang WS, Bai YM, Hsu JW, et al. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Major Depressive Disorder: A Nationwide Population-Based Study. *Psychother Psychosom.* 2018;87(1):62-64. doi:10.1159/000485190
95. Laudisio A, Antonelli Incalzi R, Gemma A, et al. Use of proton-pump inhibitors is associated with depression: a population-based study. *Int Psychogeriatr.* 2018;30(1):153-159. doi:10.1017/S1041610217001715
96. Earley EJ, Didriksen M, Spencer BR, et al. Association of proton pump inhibitor and histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists with restless legs syndrome. *Sleep.* 2021;44(4):zsaa220. doi:10.1093/sleep/zsaa220
97. Lin SH, Chang YS, Lin TM, et al. Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Autoimmune Diseases: A Nationwide Cohort Study. *Front Immunol.* 2021;12:736036. doi:10.3389/fimmu.2021.736036
98. Poh YJ, Alrashid A, Sangle SR, et al. Proton pump inhibitor induced subacute cutaneous lupus erythematosus: Clinical characteristics and outcomes. *Lupus.* 2022;31(9):1078-1083. doi:10.1177/09612033221104237
99. Li CY, Dai YX, Chang YT, et al. Proton Pump Inhibitors Are Associated with Increased Risk of Psoriasis: A Nationwide Nested Case-Control Study. *Dermatology.* 2021;237(6):884-890. doi:10.1159/000517515
100. Xia B, Yang M, Nguyen LH, et al. Regular Use of Proton Pump Inhibitor and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: Pooled Analysis of 3 Prospective Cohorts. *Gastroenterology.* Published online August 11, 2021:S0016-5085(21)03350-3. doi:10.1053/j.gastro.2021.08.005
101. Czarniak P, Ahmadizar F, Hughes J, et al. Proton pump inhibitors are associated with incident type 2 diabetes mellitus in a prospective population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(6):2718-2726. doi:10.1111/bcp.15182
102. Kuo HY, Liang CS, Tsai SJ, Chen TJ, Chu CS, Chen MH. Dose-Dependent Proton Pump Inhibitor Exposure and Risk of Type 2 Diabetes: A Nationwide Nested Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(14):8739. doi:10.3390/ijerph19148739

103. Lin HC, Hsiao YT, Lin HL, et al. The use of proton pump inhibitors decreases the risk of diabetes mellitus in patients with upper gastrointestinal disease: A population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4195. doi:10.1097/MD.0000000000004195
104. Ben Ghezala I, Luu M, Bardou M. An update on drug-drug interactions associated with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022;18(5):337-346. doi:10.1080/17425255.2022.2098107
105. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(8):509-533. doi:10.2165/11531320-000000000-00000
106. Conseil National du Numérique (CNNum). *Confiance, innovation, solidarité: Pour une vision française du numérique en santé*. 2020. Accessed August 20, 2022. <https://www.vie-publique.fr/rapport/275325-confiance-innovation-solidarite-pour-une-vision-francaise-du-numerique>
107. *Arrêté Du 3 Octobre 1985 Autorisant l'informatisation Des Résumés de Sortie Standardisés Dans Les Établissements d'hospitalisation Publics et Privés Participant Au Service Public Hospitalier*. Accessed May 5, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000006073148/>
108. *Loi N° 98-1194 Du 23 Décembre 1998 de Financement de La Sécurité Sociale Pour 1999*. Accessed May 5, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000392993/>
109. *Loi N° 2004-806 Du 9 Août 2004 Relative à La Politique de Santé Publique*. Accessed August 20, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000787078/>
110. *Loi N° 2016-41 Du 26 Janvier 2016 de Modernisation de Notre Système de Santé*. Accessed May 5, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000031912641/>
111. *Loi N° 2019-774 Du 24 Juillet 2019 Relative à l'organisation et à La Transformation Du Système de Santé*. Accessed September 12, 2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038821260/>
112. *Article L1461-1 Du Code de La Santé Publique*. Accessed August 20, 2022. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886868/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886868/)
113. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS)

- in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65 Suppl 4:S149-S167. doi:10.1016/j.respe.2017.05.004
114. Thorel J, McCambridge C, Piau A, et al. Les inhibiteurs de pompe à protons: vraie indication ou prescription banalisée? *Therapie*. 2016;71(6):589-593. doi:10.1016/j.therap.2016.05.008
115. Levy-Neumand O, Carniaux F, Bonaz B, Durand A, Roblin X. Proton pump inhibitors in general medicine. Comparison of routine practices with marketing authorization indications. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2007;31(1):78-83. doi:10.1016/S0399-8320(07)89330-4
116. de Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, et al. Prevalence and associations of the use of proton-pump inhibitors in nursing homes: a cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(4):265-269. doi:10.1016/j.jamda.2012.10.018
117. Regnier-Gavier O, Cadart H, Rolland E, Bensimon D, Thiriet L. Évaluation du bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2014;49(4):313. doi:10.1016/j.phclin.2014.10.023
118. Sauvaget L, Rolland L, Dabadie S, et al. Rapport sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons: les recommandations françaises sont-elles respectées? *Rev Med Interne*. 2015;36(10):651-657. doi:10.1016/j.revmed.2015.04.014
119. Schonheit C, Le Petitcorps H, Pautas É. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients âgés ambulatoires: adéquation aux recommandations. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2016;14(4):383-388. doi:10.1684/pnv.2016.0623
120. Boucherie Q, Rouby F, Frankel D, Roll P, Micallef J. Proton pump inhibitors prescriptions in France: Main trends from 2006 to 2016 on French health insurance database. *Therapie*. 2018;73(5):385-388. doi:10.1016/j.therap.2018.03.001
121. Tuppin P, Rivière S, Deutsch D, Gastaldi-Menager C, Sabaté JM. Burden of drug use for gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders in France: a national study using reimbursement data for 57 million inhabitants. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819853790. doi:10.1177/1756284819853790
122. Yadlapati R, Kahrilas PJ. When is proton pump inhibitor use appropriate? *BMC Med*. 2017;15. doi:10.1186/s12916-017-0804-x
123. Haastrup PF, Jarbøl DE, Thompson W, Hansen JM, Søndergaard J, Rasmussen S. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8(1):e000563. doi:10.1136/bmjgast-2020-000563

124. Raghunath AS, O'morain C, Mcloughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;22(s1):55-63. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02611.x>
125. Numico G, Fusco V, Franco P, Roila F. Proton Pump Inhibitors in cancer patients: How useful they are? A review of the most common indications for their use. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;111:144-151. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.01.014
126. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Étude d'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons en France, en 2015. Published online December 2018. Accessed July 24, 2022. <https://ansm.sante.fr/actualites/pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-dinhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp-en-2015-en-france>
127. Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE). Bilan démographique 2015. Accessed May 3, 2018. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1913143?sommaire=1912926>
128. Hallas J. Drug utilization statistics for individual-level pharmacy dispensing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(7):455-463. doi:10.1002/pds.1063
129. Schneeweiss S, Rassen JA, Brown JS, et al. Graphical Depiction of Longitudinal Study Designs in Health Care Databases. *Ann Intern Med*. 2019;170(6):398-406. doi:10.7326/M18-3079
130. *Règlement (UE) n o 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données)*. Accessed September 4, 2022. <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj/fra>
131. Yamamichi N, Shimamoto T, Takahashi Y, et al. Trends in proton pump inhibitor use, reflux esophagitis, and various upper gastrointestinal symptoms from 2010 to 2019 in Japan. *PLoS One*. 2022;17(6):e0270252. doi:10.1371/journal.pone.0270252
132. Mishuk AU, Chen L, Gaillard P, Westrick S, Hansen RA, Qian J. National trends in prescription proton pump inhibitor use and expenditure in the United States in 2002-2017. *J Am Pharm Assoc (2003)*. Published online October 22, 2020:S1544-3191(20)30476-3. doi:10.1016/j.japh.2020.09.015

133. Daniels B, Pearson SA, Buckley NA, Bruno C, Zoega H. Long-term use of proton-pump inhibitors: whole-of-population patterns in Australia 2013–2016. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820913743. doi:10.1177/1756284820913743
134. Rosenberg V, Tzadok R, Chodick G, Kariv R. Proton pump inhibitors long term use-trends and patterns over 15 years of a large health maintenance organization. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2021;30(11):1576-1587. doi:10.1002/pds.5352
135. Rückert-Eheberg IM, Nolde M, Ahn N, et al. Who gets prescriptions for proton pump inhibitors and why? A drug-utilization study with claims data in Bavaria, Germany, 2010-2018. *Eur J Clin Pharmacol.* Published online December 8, 2021. doi:10.1007/s00228-021-03257-z
136. Matuz M, Benkő R, Engi Z, et al. Use of Proton Pump Inhibitors in Hungary: Mixed-Method Study to Reveal Scale and Characteristics. *Frontiers in Pharmacology.* 2020;11:552102. doi:10.3389/fphar.2020.552102
137. Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2016;25(9):1079-1087. doi:10.1002/pds.4043
138. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer M, Azoulay L. Trends in acid suppressant drug prescriptions in primary care in the UK: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open.* 2020;10(12):e041529. doi:10.1136/bmjopen-2020-041529
139. Tosetti C, Nanni I. Use of proton pump inhibitors in general practice. *WJGPT.* 2017;8(3):180. doi:10.4292/wjgpt.v8.i3.180
140. Hálfðánarson ÓÖ, Pottegård A, Björnsson ES, et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818777943. doi:10.1177/1756284818777943
141. Torres-Bondia F, de Batlle J, Galván L, Buti M, Barbé F, Piñol-Ripoll G. Evolution of the consumption trend of proton pump inhibitors in the Lleida Health Region between 2002 and 2015. *BMC Public Health.* 2022;22(1):818. doi:10.1186/s12889-022-13217-6
142. Muheim L, Signorell A, Markun S, et al. Potentially inappropriate proton-pump inhibitor prescription in the general population: a claims-based retrospective time trend analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:1756284821998928. doi:10.1177/1756284821998928

143. Pottegård A, Broe A, Hallas J, de Muckadell OBS, Lassen AT, Lødrup AB. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(5):671-678. doi:10.1177/1756283X16650156
144. Kim YS, Kim N, Kim GH. Sex and Gender Differences in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(4):575-588. doi:10.5056/jnm16138
145. Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE). *Femmes et Hommes, l'égalité En Question*. 2022. Accessed June 19, 2022. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6047751?sommaire=6047805>
146. Raoul JL, Edeline J, Simmet V, Moreau-Bachelard C, Gilabert M, Frénel JS. Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors in Cancer Patients: An Opinion Paper. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1156. doi:10.3390/cancers14051156
147. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):561-581. doi:10.1016/S2468-1253(19)30408-X
148. Kearns MD, Boursi B, Yang YX. Proton pump inhibitors on pancreatic cancer risk and survival. *Cancer Epidemiol*. 2017;46:80-84. doi:10.1016/j.canep.2016.12.006
149. Hicks B, Friis S, Pottegård A. Use of proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(8):926-930. doi:10.1002/pds.4576
150. Brusselaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J Gastroenterol*. 2020;55(4):453-461. doi:10.1007/s00535-019-01652-z
151. Hwang IC, Chang J, Park SM. Association between proton pump inhibitor use and the risk of pancreatic cancer: A Korean nationwide cohort study. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203918. doi:10.1371/journal.pone.0203918
152. Bradley MC, Murray LJ, Cantwell MM, Hughes CM. Proton pump inhibitors and histamine-2-receptor antagonists and pancreatic cancer risk: a nested case-control study. *Br J Cancer*. 2012;106(1):233-239. doi:10.1038/bjc.2011.511
153. Peng YC, Lin CL, Hsu WY, et al. Proton Pump Inhibitor Use is Associated With Risk of Pancreatic Cancer: A Nested Case-Control Study. *Dose Response*. 2018;16(4):1559325818803283. doi:10.1177/1559325818803283

154. Lee JK, Merchant SA, Schneider JL, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric, Colorectal, Liver, and Pancreatic Cancers in a Community-Based Population. *Am J Gastroenterol*. Published online March 20, 2020. doi:10.14309/ajg.0000000000000591
155. Alkushaym N, Almutairi AR, Althagafi A, et al. Exposure to proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(3):327-334. doi:10.1080/14740338.2020.1715939
156. Laoveeravat P, Thavaraputta S, Vutthikraivit W, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on the risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2020;113(2):100-107. doi:10.1093/qjmed/hcz234
157. Hong HE, Kim AS, Kim MR, Ko HJ, Jung MK. Does the Use of Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Pancreatic Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):E2220. doi:10.3390/cancers12082220
158. Song HJ, Jeon N, Squires P. The association between acid-suppressive agent use and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(10):1437-1456. doi:10.1007/s00228-020-02927-8
159. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1039-1049. doi:10.1056/NEJMra1404198
160. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9694-9705. doi:10.3748/wjg.v22.i44.9694
161. WHO International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory (GCO). Accessed April 25, 2022. <https://gco.iarc.fr/>
162. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. *Estimations Nationales de l'incidence et de La Mortalité Par Cancer En France Métropolitaine Entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs Solides*. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France; 2019. Accessed April 25, 2022. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019>
163. Bouvier AM, Launoy G, Bouvier V, et al. *Survie Des Personnes Atteintes de Cancer En France Métropolitaine 1989-2018 - Pancréas*. Boulogne-Billancourt (Fra): Institut national du cancer; 2020. Accessed April 25, 2022. [174](https://www.e-cancer.fr/Expertises-</a></li></ol></div><div data-bbox=)



et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Tumeurs-solides/(thematique)/Pancr%C3%A9as

164. Drouillard A, Manfredi S, Lepage C, Bouvier AM. Épidémiologie du cancer du pancréas. *Bull Cancer*. 2018;105(1):63-69. doi:10.1016/j.bulcan.2017.11.004
165. Smith JP, Fonkoua LK, Moody TW. The Role of Gastrin and CCK Receptors in Pancreatic Cancer and other Malignancies. *Int J Biol Sci*. 2016;12(3):283-291. doi:10.7150/ijbs.14952
166. McAllister F, Khan MAW, Helmink B, Wargo JA. The Tumor Microbiome in Pancreatic Cancer: Bacteria and Beyond. *Cancer Cell*. 2019;36(6):577-579. doi:10.1016/j.ccell.2019.11.004
167. Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(1):53-64. doi:10.1038/s41575-019-0242-7
168. Pottegård A, Friis S, Stürmer T, Hallas J, Bahmanyar S. Considerations for pharmacoepidemiological studies of drug-cancer associations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122(5):451-459. doi:10.1111/bcpt.12946
169. Muller M. 728 000 résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2015. Premiers résultats de l'enquête EHPA 2015. *Études et résultats -Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES)*. 2017;(1015).
170. Suissa S, Dell'Aniello S, Vahey S, Renoux C. Time-window Bias in Case-control Studies: Statins and Lung Cancer. *Epidemiology*. 2011;22(2):228-231. doi:10.1097/EDE.0b013e3182093a0f
171. Lassalle M, Le Tri T, Afchain P, et al. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Pancreatic Cancer: A Nationwide Case-Control Study Based on the French National Health Data System (SNDS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(3):662-669. doi:10.1158/1055-9965.EPI-21-0786
172. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846-4861. doi:10.3748/wjg.v24.i43.4846
173. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2020;395(10242):2008-2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30974-0

174. Khalaf N, El-Serag HB, Abrams HR, Thrift AP. Burden of Pancreatic Cancer: From Epidemiology to Practice. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(5):876-884. doi:10.1016/j.cgh.2020.02.054
175. Horwitz RI, Feinstein AR. The problem of "protopathic bias" in case-control studies. *Am J Med*. 1980;68(2):255-258. doi:10.1016/0002-9343(80)90363-0
176. Månsson R, Joffe MM, Sun W, Hennessy S. On the Estimation and Use of Propensity Scores in Case-Control and Case-Cohort Studies. *American Journal of Epidemiology*. 2007;166(3):332-339. doi:10.1093/aje/kwm069
177. D'Arcy M, Stürmer T, Lund JL. The importance and implications of comparator selection in pharmacoepidemiologic research. *Curr Epidemiol Rep*. 2018;5(3):272-283. doi:10.1007/s40471-018-0155-y
178. Maton PN. Omeprazole. *N Engl J Med*. 1991;324(14):965-975. doi:10.1056/NEJM199104043241406
179. Hicks B, Friis S, Pottegård A. Use of proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(8):926-930. doi:10.1002/pds.4576
180. Peng YC, Lin CL, Hsu WY, et al. Proton Pump Inhibitor Use is Associated With Risk of Pancreatic Cancer: A Nested Case-Control Study. *Dose Response*. 2018;16(4):1559325818803283. doi:10.1177/1559325818803283
181. Haneuse S, VanderWeele TJ, Arterburn D. Using the E-Value to Assess the Potential Effect of Unmeasured Confounding in Observational Studies. *JAMA*. 2019;321(6):602-603. doi:10.1001/jama.2018.21554
182. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med*. 2017;167(4):268-274. doi:10.7326/M16-2607
183. Li P, Shu Y, Gu Y. The potential role of bacteria in pancreatic cancer: a systematic review. *Carcinogenesis*. 2020;41(4):397-404. doi:10.1093/carcin/bgaa013
184. Kohi S, Macgregor-Das A, Dbouk M, et al. Alterations in the Duodenal Fluid Microbiome of Patients With Pancreatic Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(2):e196-e227. doi:10.1016/j.cgh.2020.11.006
185. Ajrouche A, Estellat C, Rycke YD, Tubach F. Evaluation of algorithms to identify incident cancer cases by using French health administrative databases. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017;26(8):935-944. doi:https://doi.org/10.1002/pds.4225

186. Doat S, Samson S, Fagot-Campagna A, Tuppin P, Menegaux F. Estimation of breast, prostate, and colorectal cancer incidence using a French administrative database (general sample of health insurance beneficiaries). *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2016;64(3):145-152. doi:10.1016/j.respe.2015.12.020
187. Jabagi MJ, Vey N, Goncalves A, Le Tri T, Zureik M, Dray-Spira R. Evaluation of the Incidence of Hematologic Malignant Neoplasms Among Breast Cancer Survivors in France. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e187147. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.7147
188. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012;55(7):1953-1962. doi:10.1007/s00125-012-2538-9
189. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA*. 2017;318(17):1679-1686. doi:10.1001/jama.2017.16071
190. Weill A, Nguyen P, Labidi M, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ*. 2021;372:n37. doi:10.1136/bmj.n37
191. Pasquereau A, Andler R, Arwidson P, Guignard R, Nguyen-Thanh V. Consommation de tabac parmi les adultes: bilan de cinq années de programme national contre le tabagisme, 2014-2019. *BullEpidémiolHebd*. 2020;14:273-281.
192. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(4):535-545. doi:10.1007/s00423-007-0266-2
193. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut*. Published online July 5, 2021:gutjnl-2021-325097. doi:10.1136/gutjnl-2021-325097
194. Tamim H, Monfared AAT, LeLorier J. Application of lag-time into exposure definitions to control for protopathic bias. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(3):250-258. doi:10.1002/pds.1360
195. Taine M, Offredo L, Dray-Spira R, Weill A, Chalumeau M, Zureik M. Paediatric outpatient prescriptions in France between 2010 and 2019: A nationwide population-

based study: Paediatric outpatient prescriptions in France, 2010 to 2019. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;7:100129. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100129

196. Tomlin AM, Woods DJ, Lloyd HS, Tilyard MW. Trends in Outpatient Prescription Medicine Use in New Zealand Children 2010-2015: A National Population-Based Study. *Paediatr Drugs*. 2018;20(5):465-474. doi:10.1007/s40272-018-0303-3
197. Lyamouri M, Mårild K, Gaardskaer Nielsen R, Størdal K. Proton pump inhibitors for infants in three Scandinavian countries increased from 2007-2020 despite international recommendations. *Acta Paediatr*. Published online July 21, 2022. doi:10.1111/apa.16491
198. Aznar-Lou I, Reilev M, Lødrup AB, Rubio-Valera M, Haastrup PF, Pottegård A. Use of proton pump inhibitors among Danish children: A 16-year register-based nationwide study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(6):704-710. doi:10.1111/bcpt.13191
199. O'Reilly D, Conway R, O'Connor L, Fitzpatrick P. Use of anti-reflux medications in infants under 1 year of age: a retrospective drug utilization study using national prescription reimbursement data. *Eur J Pediatr*. 2020;179(12):1963-1967. doi:10.1007/s00431-020-03837-8
200. Ministère de la Santé et de la Prévention. Les médicaments pédiatriques. Accessed August 2, 2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-pediatriques>
201. *Règlement (CE) n o 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n o 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n o 726/2004*. Accessed August 2, 2022. <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj/fra>
202. McMahon AW, Pan GD. Assessing Drug Safety in Children — The Role of Real-World Data. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2155-2157. doi:10.1056/NEJMp1802197
203. Osokogu OU, Dukanovic J, Ferrajolo C, et al. Pharmacoepidemiological safety studies in children: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(8):861-870. doi:10.1002/pds.4041
204. Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association Between Use of Acid-Suppressive Medications and Antibiotics During Infancy and Allergic Diseases in Early Childhood. *JAMA Pediatr*. 2018;172(6):e180315. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0315

205. Li J, Xie X, Liu W, et al. Acid-Suppressive Drugs and Risk of Fracture in Children and Young Adults: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Pharmacol.* 2021;12:712939. doi:10.3389/fphar.2021.712939
206. Yang J, Zhou TJ, Yang J, Bao DN. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture in children and young adults: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(3):365-373. doi:10.1007/s00228-021-03245-3
207. Li Y, Xiong M, Yang M, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospital-acquired acute kidney injury in children. *Ann Transl Med.* 2020;8(21):1438. doi:10.21037/atm-20-2284
208. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H, Pasternak B. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Asthma in Children. *JAMA Pediatr.* Published online February 8, 2021. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.5710
209. Schwartz NRM, Hutfless S, Herrinton LJ, et al. Proton Pump Inhibitors, H2 Blocker Use, and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019;24(6):489-496. doi:10.5863/1551-6776-24.6.489
210. Stark CM, Susi A, Emerick J, Nylund CM. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity. *Gut.* 2019;68(1):62-69. doi:10.1136/gutjnl-2017-314971
211. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H, Pasternak B. Proton pump inhibitor use and risk of depression and anxiety in children: nationwide cohort study. *Clin Transl Sci.* Published online January 11, 2022. doi:10.1111/cts.13225
212. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr.* 2016;170(3):267-287. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4276
213. Anjewierden S, Han Z, Foster CB, Pant C, Deshpande A. Risk factors for Clostridium difficile infection in pediatric inpatients: A meta-analysis and systematic review. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2019;40(4):420-426. doi:10.1017/ice.2019.23
214. van der Sande LJTM, Jöbsis Q, Bannier MAGE, et al. The risk of community-acquired pneumonia in children using gastric acid suppressants. *Eur Respir J.* Published online March 18, 2021. doi:10.1183/13993003.03229-2020
215. Wang YH, Svanström H, Wintzell V, Ludvigsson JF, Pasternak B. Association between proton pump inhibitor use and risk of pneumonia in children: nationwide self-

controlled case series study in Sweden. *BMJ Open*. 2022;12(4):e060771. doi:10.1136/bmjopen-2022-060771

216. Blank ML, Parkin L, Zeng J, Barson D. Proton Pump Inhibitors and Infant Pneumonia/Other Lower Respiratory Tract Infections: National Nested Case-control Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(3):335-340. doi:10.1097/MPG.0000000000001984
217. Meyer A, Taine M, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Serious Infections in Children Born to Mothers With Inflammatory Bowel Disease With In Utero Exposure to Thiopurines and Anti-Tumor Necrosis Factor. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(6):1269-1281.e9. doi:10.1016/j.cgh.2021.07.028
218. Meyer A, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a French nationwide study 2010-2018. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(9):1480-1490. doi:10.1111/apt.16074
219. Pazzagli L, Linder M, Zhang M, et al. Methods for time-varying exposure related problems in pharmacoepidemiology: An overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(2):148-160. doi:10.1002/pds.4372
220. Gardarsdottir H, Souverein PC, Egberts TCG, Heerdink ER. Construction of drug treatment episodes from drug-dispensing histories is influenced by the gap length. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(4):422-427. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.07.001
221. Ego A, Prunet C, Lebreton E, et al. Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. I – Méthodes de construction. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2016;45(2):155-164. doi:10.1016/j.jgyn.2015.08.009
222. Yang S, Trinh NTH, Chalumeau M, et al. Pediatric Prescriptions of Proton Pump Inhibitors in France (2009-2019): A Time-Series Analysis of Trends and Practice Guidelines Impact. *J Pediatr*. Published online February 1, 2022:S0022-3476(22)00072-5. doi:10.1016/j.jpeds.2022.01.041
223. Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment Bias and Unnecessary Adjustment in Epidemiologic Studies. *Epidemiology*. 2009;20(4):488-495. doi:10.1097/EDE.0b013e3181a819a1
224. Weiner MG, Xie D, Tannen RL. Replication of the Scandinavian Simvastatin Survival Study using a primary care medical record database prompted exploration of a new

method to address unmeasured confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(7):661-670. doi:10.1002/pds.1585

225. Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ.* 2016;355:i5813. doi:10.1136/bmj.i5813
226. Lin NX, Henley WE. Prior event rate ratio adjustment for hidden confounding in observational studies of treatment effectiveness: a pairwise Cox likelihood approach. *Stat Med.* 2016;35(28):5149-5169. doi:10.1002/sim.7051
227. van Aalst R, Thommes E, Postma M, Chit A, Dahabreh IJ. On the Causal Interpretation of Rate-Change Methods: The Prior Event Rate Ratio and Rate Difference. *Am J Epidemiol.* 2021;190(1):142-149. doi:10.1093/aje/kwaa122
228. Tannen RL, Weiner MG, Xie D. Replicated studies of two randomized trials of angiotensin- converting enzyme inhibitors: further empiric validation of the 'prior event rate ratio' to adjust for unmeasured confounding by indication. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2008;17(7):671-685. doi:10.1002/pds.1584
229. Lipsitch M, Tchetgen ET, Cohen T. Negative Controls: A Tool for Detecting Confounding and Bias in Observational Studies. *Epidemiology.* 2010;21(3):383-388. doi:10.1097/EDE.0b013e3181d61eeb
230. Cheng FC, Ho YF, Hung LC, Chen CF, Tsai TH. Determination and pharmacokinetic profile of omeprazole in rat blood, brain and bile by microdialysis and high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A.* 2002;949(1-2):35-42. doi:10.1016/s0021-9673(01)01225-0
231. Mathur MB, Smith LH, Yoshida K, Ding P, VanderWeele TJ. E-values for effect heterogeneity and approximations for causal interaction. *Int J Epidemiol.* Published online April 23, 2022:dyac073. doi:10.1093/ije/dyac073
232. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs.* 2013;15(2):119-131. doi:10.1007/s40272-013-0012-x
233. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128004. doi:10.1371/journal.pone.0128004

234. Zhang L, Li Y, Zeng L, Wang Z. Applying “children defined daily dose” to assess appropriate dose in pediatrics. *J Evid Based Med*. 2012;5(1):2-5. doi:10.1111/j.1756-5391.2012.01166.x
235. Sahli L, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Moulis G. Positive predictive values of selected hospital discharge diagnoses to identify infections responsible for hospitalization in the French national hospital database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(7):785-789. doi:10.1002/pds.4006
236. Rudelle K, Laroche ML. Connaissances et attitudes des médecins généralistes à l’égard des effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons. *Thérapies*. 2020;75(3):253-260. doi:10.1016/j.therap.2019.07.008
237. Stürmer T, Wang T, Golightly YM, Keil A, Lund JL, Jonsson Funk M. Methodological considerations when analysing and interpreting real-world data. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(1):14-25. doi:10.1093/rheumatology/kez320
238. Ali MS, Groenwold RHH, Belitser SV, et al. Methodological comparison of marginal structural model, time-varying Cox regression, and propensity score methods: the example of antidepressant use and the risk of hip fracture. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25 Suppl 1:114-121. doi:10.1002/pds.3864
239. Cologne J, Hsu WL, Abbott RD, et al. Proportional hazards regression in epidemiologic follow-up studies: an intuitive consideration of primary time scale. *Epidemiology*. 2012;23(4):565-573. doi:10.1097/EDE.0b013e318253e418
240. Miller JE, Goldacre R, Moore HC, et al. Mode of birth and risk of infection-related hospitalisation in childhood: A population cohort study of 7.17 million births from 4 high-income countries. *PLoS Med*. 2020;17(11):e1003429. doi:10.1371/journal.pmed.1003429
241. Faillie JL, Montastruc F, Montastruc JL, Pariente A. L’apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance. *Thérapie*. 2016;71(2):211-216. doi:10.1016/j.therap.2016.02.016
242. FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. Published June 28, 2019. Accessed August 15, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-possible-increased-risk-fractures-hip-wrist-and-spine-use-proton-pump>



243. FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Published June 26, 2019. Accessed August 15, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-clostridium-difficile-associated-diarrhea-can-be-associated-stomach>
244. Salvo F, Faillie JL. Interest and challenges of pharmacoepidemiology for the study of drugs used in diabetes. *Therapies*. 2019;74(2):255-260. doi:10.1016/j.therap.2018.09.074
245. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295-300.
246. Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2020.
247. Yu LY, Sun LN, Zhang XH, et al. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *Adv Ther*. 2017;34(5):1070-1086. doi:10.1007/s12325-017-0532-9
248. Luo G, Zhang Y, Guo P, Ji H, Xiao Y, Li K. Global Patterns and Trends in Pancreatic Cancer Incidence: Age, Period, and Birth Cohort Analysis. *Pancreas*. 2019;48(2):199-208. doi:10.1097/MPA.0000000000001230
249. Waldum HL. The increase in early-onset gastric carcinomas from 1995 is probably due to the introduction of proton pump inhibitors. *Surgery*. 2020;168(3):568-569. doi:10.1016/j.surg.2020.01.016
250. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572912. doi:10.3389/fcimb.2020.572912
251. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562(7728):583-588. doi:10.1038/s41586-018-0617-x
252. Raoul JL, Guérin-Charbonnel C, Edeline J, Simmet V, Gilabert M, Frenel JS. Prevalence of Proton Pump Inhibitor Use Among Patients With Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2113739. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.13739
253. Haute Autorité de Santé (HAS). *Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons – Note de cadrage*. 2020. Accessed August 23, 2022. <https://www.has->

sante.fr/jcms/p\_3221957/fr/bon-usage-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-note-de-cadrage

254. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM). *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses: les propositions de l'Assurance Maladie pour 2022*. 2021. Accessed August 23, 2022. <https://assurance-maladie.ameli.fr/presse/2021-07-02-cp-rapport-charges-et-produits-pour-2022>
255. Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63(5):354-364.
256. Farrell B, Lass E, Moayyedi P, Ward D, Thompson W. Reduce unnecessary use of proton pump inhibitors. *BMJ*. 2022;379:e069211. doi:10.1136/bmj-2021-069211
257. Meyer A, Fermat M, Drouin J, Carbonnel F, Weill A. Drug use for gastrointestinal symptoms during pregnancy: A French nationwide study 2010-2018. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245854. doi:10.1371/journal.pone.0245854

### ANNEXES 1. MALADIES LIÉES À L'ACIDITÉ GASTRIQUE : PHYSIOPATHOLOGIE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

#### Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Le RGO est une affection chronique, dont les symptômes typiques sont le pyrosis et les régurgitations acides, susceptibles d'altérer de façon importante la qualité de vie des malades. La physiopathologie du RGO est multifactorielle. Toutefois, le plus souvent, le RGO est en rapport avec une défaillance de la barrière antireflux. Cette barrière antireflux est composée du sphincter inférieur de l'œsophage, qui joue le rôle d'un sphincter interne, et du muscle diaphragmatique qui joue celui d'un sphincter externe. L'ascension intermittente du contenu gastrique, et notamment de l'acide, dans l'œsophage, est le principal déterminant des symptômes. L'agression de la muqueuse œsophagienne par l'acidité gastrique est un facteur d'œsophagite. La sténose peptique et l'endobrachyœsophage (ou œsophage de Barrett) sont des complications rares, mais sévères, du RGO. L'endobrachyœsophage est une métaplasie de la muqueuse de l'œsophage, qui augmente le risque de développement d'un adénocarcinome œsophagien<sup>1</sup>. En France, des enquêtes ont estimé que la prévalence du RGO avec des symptômes au moins hebdomadaires, chez les 18 ans et plus, était de l'ordre de 7 à 8%<sup>2,3</sup>, ce qui représentait environ 4 millions d'adultes en 2015.

---

<sup>1</sup> Ducrotté P, Chaput U. Physiopathologie du reflux gastro-œsophagien. *EMC - Hépto-Gastroenterologie*. 2005;2(4):362-369. doi:10.1016/j.emchg.2005.09.001

<sup>2</sup>Bretagne JF, Richard-Molard B, Honnorat C, Caekaert A, Barthélemy P. Le reflux gastro-oesophagien dans la population générale française: résultats d'une enquête sur 8,000 sujets adultes. *Presse Med*. 2006;35(1 Pt 1):23-31. doi:10.1016/s0755-4982(06)74515-8

<sup>3</sup>Bruley Des Varannes S, Marek L, Humeau B, Lecasble M, Colin R. Gastroesophageal reflux disease in primary care. Prevalence, epidemiology and Quality of Life of patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30(3):364-370. doi:10.1016/s0399-8320(06)73189-x

## Ulcère gastroduodéal

L'ulcère gastroduodéal est une destruction localisée de la muqueuse gastrique. Les ulcères peuvent se compliquer d'une perforation, ou d'une hémorragie digestive<sup>4</sup>. L'incidence annuelle de l'ulcère gastroduodéal est estimée à près de 2%<sup>5</sup>, ce qui représentait environ 100 000 nouveaux cas chez l'adulte, en France, en 2015. L'infection par *Helicobacter pylori* est la principale cause d'ulcère gastroduodéal. Néanmoins, si plus de 50% de la population présente une infection chronique de la muqueuse gastrique par *Helicobacter pylori*, seules 5 à 10% des personnes infectées développent un ulcère<sup>6</sup>. Dans une étude menée dans 32 hôpitaux en France, et incluant 713 patients, 40,0% des ulcères gastroduodéaux étaient associés à une infection à *Helicobacter pylori* seule, 18,7% à la prise d'un médicament gastrotoxique (AINS, aspirine), 19,8% étaient associés à la fois à une infection à *Helicobacter pylori* et à un médicament gastrotoxique, et 21,6% étaient des ulcères idiopathiques<sup>7</sup>.

---

<sup>4</sup>Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. The Lancet. 2009;374(9699):1449-1461. doi:10.1016/S0140-6736(09)60938-7

<sup>5</sup>Sung JY, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(9):938-946. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.03960.x

<sup>6</sup>Malfertheiner, *op. cit.*

<sup>7</sup>Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A, et al. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2013;38(8):946-954. doi:10.1111/apt.12465

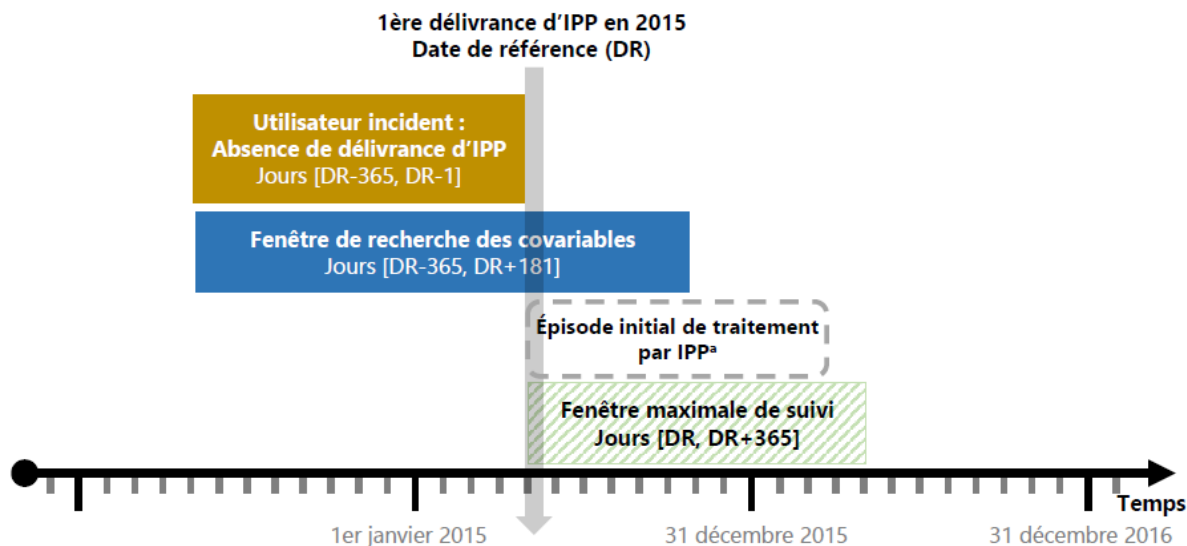
## Maladie de Zollinger-Ellison

Le syndrome de Zollinger-Ellison est une maladie due à une tumeur sécrétant de la gastrine, ou gastrinome, en général localisée dans le duodénum (50 à 85 % des cas), le pancréas, les ganglions lymphatiques abdominaux ou, plus rarement, d'autres sites (cœur, ovaires, foie...). L'hypergastrinémie entraîne une hypersécrétion gastrique acide, se manifestant par une maladie peptique sévère. Les signes cliniques les plus fréquents sont une douleur abdominale, des brûlures d'estomac, et une diarrhée. Les autres signes incluent nausées, vomissements, malabsorption, et perte de poids. Un ulcère compliqué peut être la première manifestation de la maladie. Le syndrome de Zollinger-Ellison est le plus souvent diagnostiqué dans la 5ème décennie. L'incidence annuelle est d'environ 1 à 2 pour 1 000 000 personnes -années. La maladie affecte un peu plus les femmes que les hommes. En l'absence de métastases hépatiques, le pronostic est favorable, avec une survie à 10 ans de 90 à 100%. En présence de métastases hépatiques, la survie à 10 ans est de 20 à 40 %<sup>8</sup>.

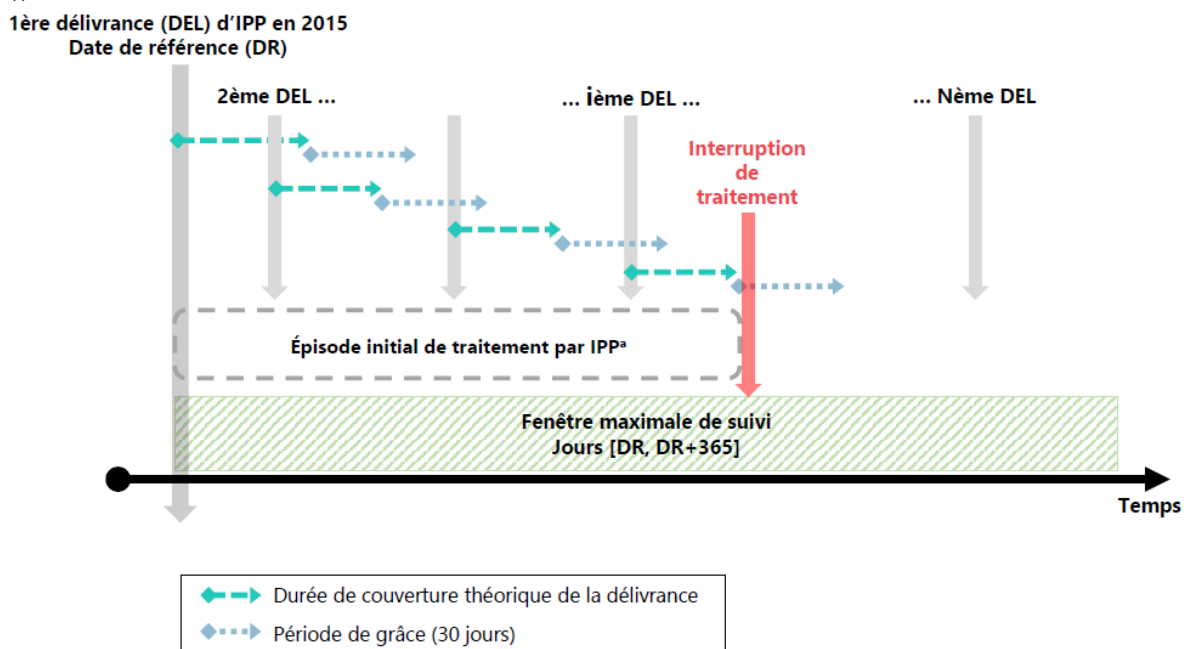
---

<sup>8</sup>Orphanet. Syndrome de Zollinger Ellison. Accessed August 31, 2022. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=913](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=913)

## **ANNEXES 2. FIGURES ADDITIONNELLES**



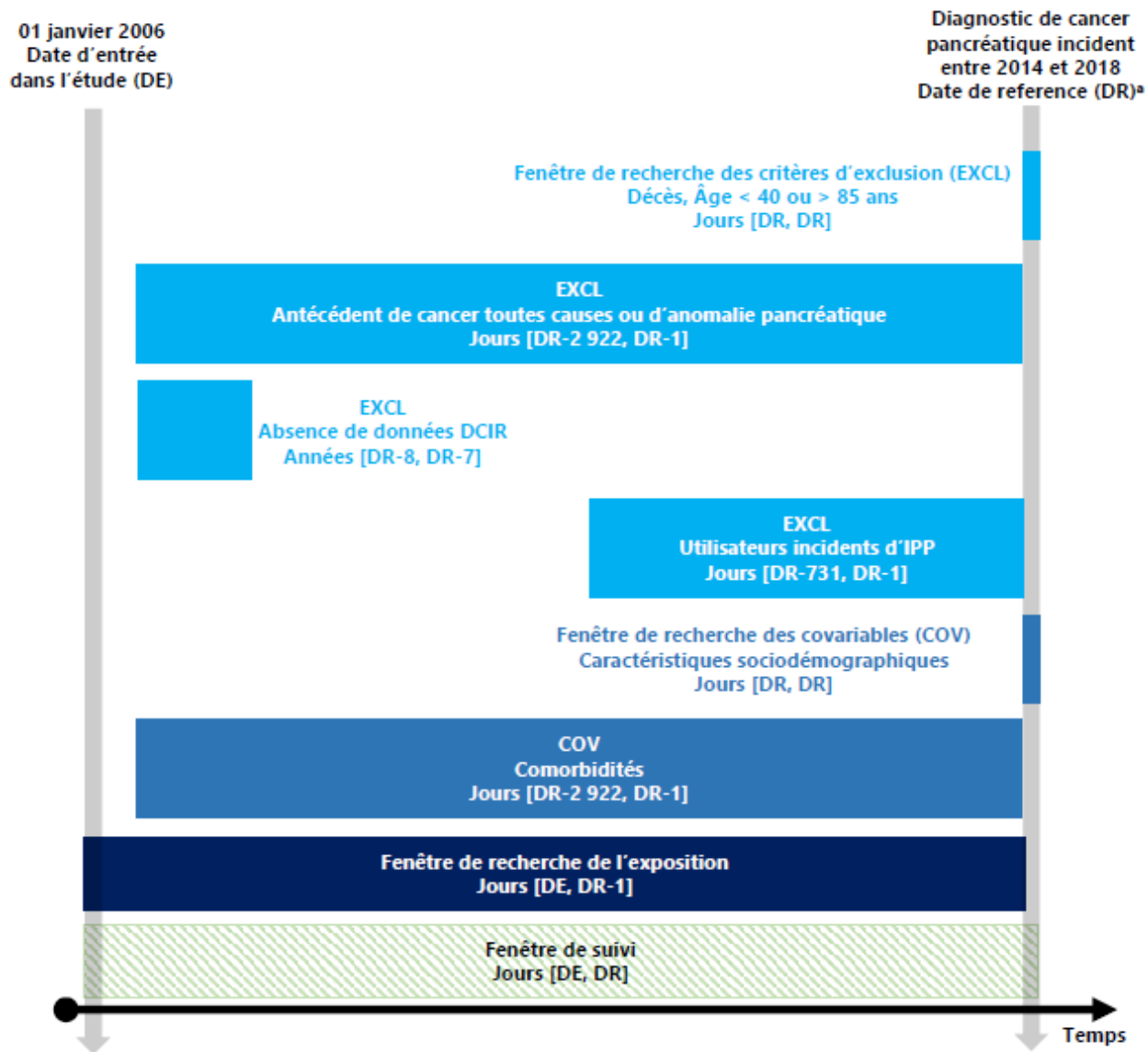
(i)



(ii)

Annexes 2 - Figure S1. Utilisation des IPP chez l'adulte, en France : Étude descriptive à partir du SNDS – (i) Représentation graphique du plan d'étude et (ii) définition de l'épisode initial de traitement

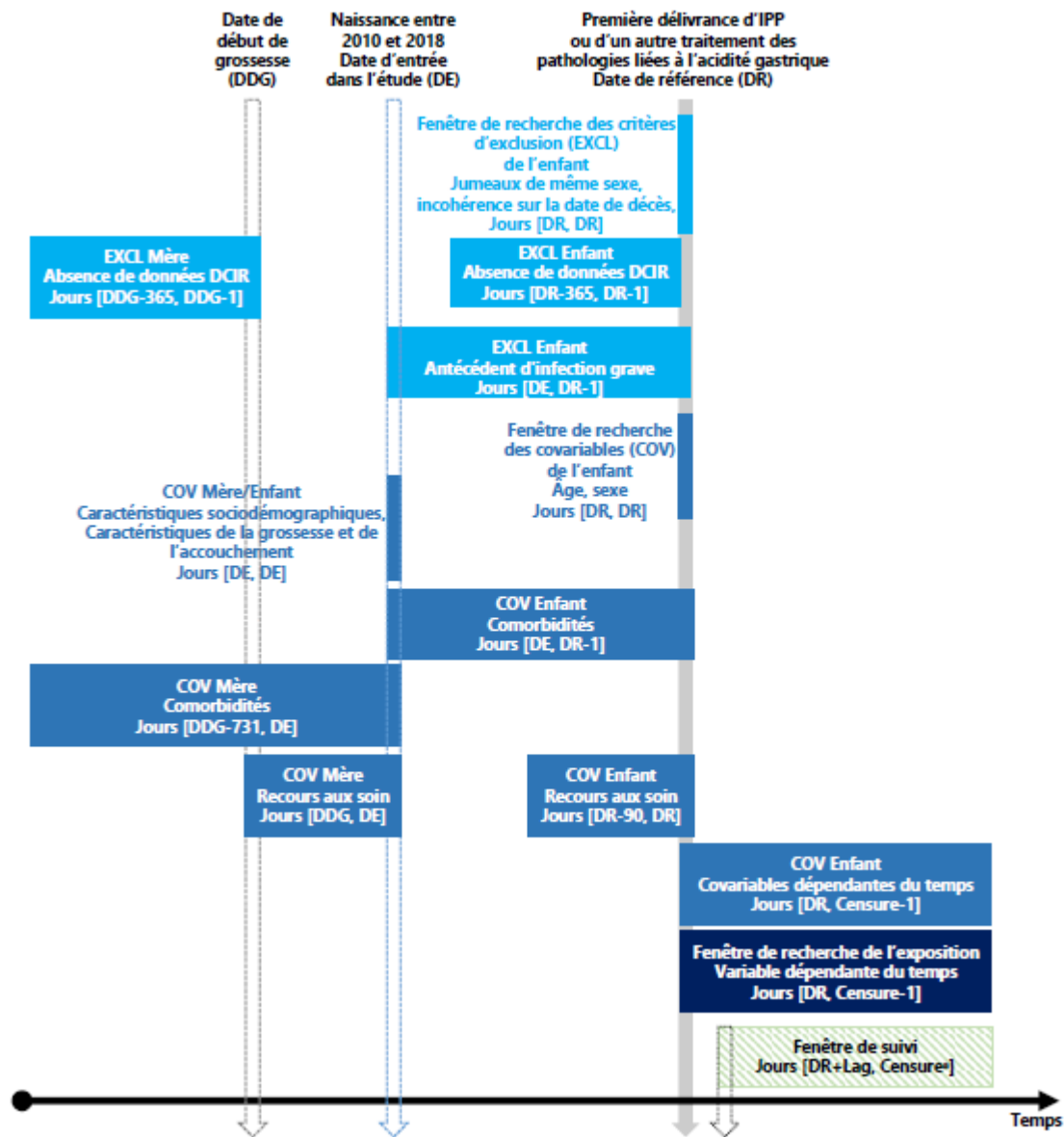
<sup>a</sup>Pour chaque délivrance d'IPP, la durée de couverture théorique a été calculée en ajoutant le nombre d'unités délivrées (cas général) à la date de délivrance. Dans le cas où une nouvelle délivrance d'IPP survenait dans les 30 jours (période de grâce) suivant la fin de couverture théorique de la délivrance précédente, alors le traitement était considéré comme ininterrompu. En l'absence de délivrance ultérieure, ou si une nouvelle délivrance survenait plus de 30 jours après la fin de couverture théorique de la délivrance précédente, alors l'épisode de traitement était considéré comme interrompu. L'épisode initial de traitement par IPP, chez les utilisateurs incidents, débutait à la date de première délivrance en 2015, et se terminait à la date fin de couverture théorique de la dernière délivrance de l'épisode. La durée de l'épisode initial de traitement correspondait au délai écoulé entre ces deux dates.



Annexes 2- Figure S2. Utilisation d'IPP et risque de cancer pancréatique chez l'adulte : Étude cas-témoin à partir du SNDS – Représentation graphique du plan d'étude

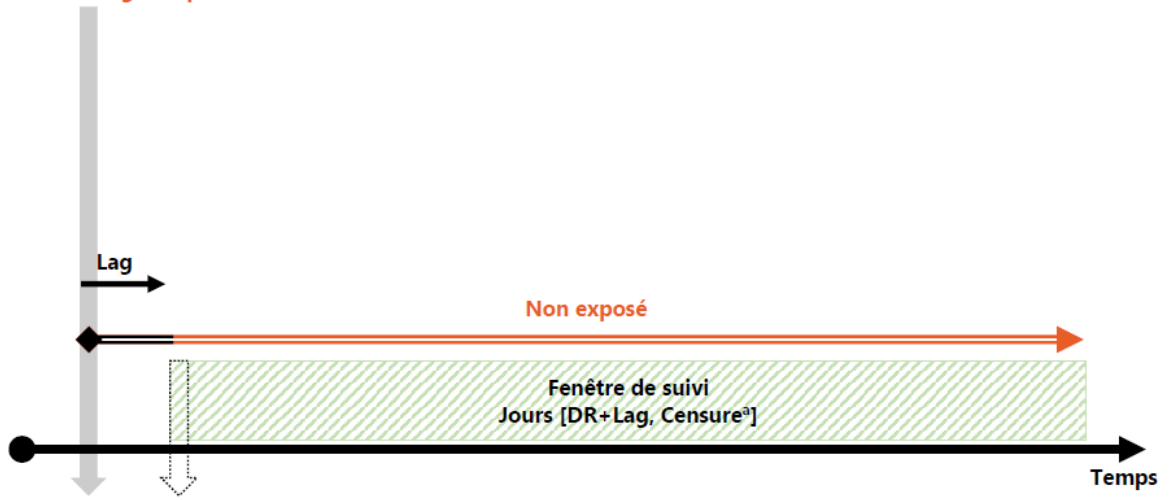
<sup>a</sup>Les témoins ont été appariés aux cas sur l'année de naissance, le sexe, la fréquence des hospitalisations MCO dans les 8 ans précédant la date de référence (mesurée par le nombre d'années calendaires avec au moins une hospitalisation MCO, en classes : 0, 1, 2, ou  $\geq 3$ ), et le département de résidence à la date de référence. La date de référence du cas était attribuée aux témoins appariés.





(i)

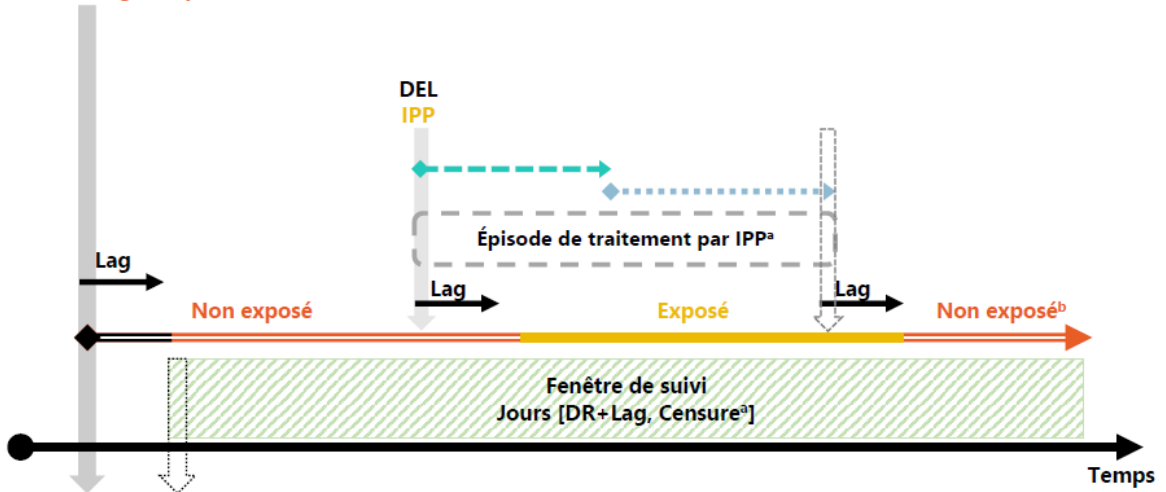
1ère délivrance (DEL)  
Date de référence (DR)  
Autre traitement des pathologies  
liées à l'acidité gastrique



→ Lag (30 jours)

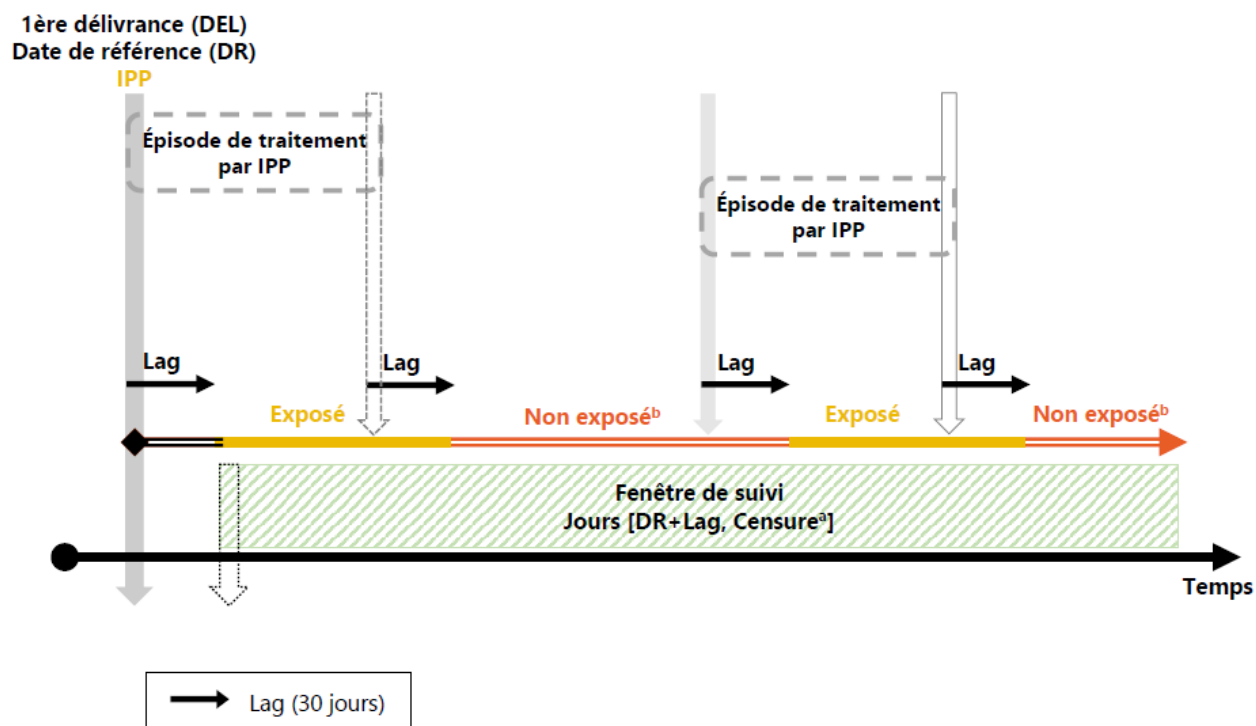
(ii)

1ère délivrance (DEL)  
Date de référence (DR)  
Autre traitement des pathologies  
liées à l'acidité gastrique



◆→ Durée de couverture théorique  
 ◆→ Période de grâce (90 jours)  
 → Lag (30 jours)

(iii)



(iv)

Annexes 2- Figure S3. Utilisation d'IPP et risque d'infections graves chez l'enfant : Étude de cohorte à partir du SNDS – (i) Représentation graphique du plan d'étude et (ii-iv) exemples d'exposition aux IPP

(ii) personnes-temps non exposées sur l'ensemble de la période d'étude (iii) alternances de périodes de non-exposition et d'exposition, cas d'une seule délivrance d'IPP au cours du suivi ; définition de l'épisode de traitement par IPP (iv) alternances de périodes de non-exposition et d'exposition, cas de plusieurs épisodes de traitement par IPP au cours du suivi

<sup>a</sup>Le suivi débutait 30 jours (lag) après la date de référence, et se poursuivait jusqu'à la date de survenue de l'événement, la perte de vue (censure 1 an après la dernière date de soins DCIR identifiée), la date de décès, ou la date de point (31 décembre 2019).

<sup>b</sup>Les expositions aux autres traitements des pathologies liées à l'acidité gastrique au cours du suivi n'ont pas été modélisées : les périodes observées en dehors des épisodes d'exposition aux IPP étaient toujours considérées comme non exposées.

### **ANNEXES 3. TABLES ADDITIONNELLES**

Annexes 3 - Table S1. Indications et posologies des IPP chez l'adulte

	Oméprazole	Pantoprazole	Lansoprazole	Rabéprazole	Ésoméprazole
ATC	A02BC01	A02BC02	A02BC03	A02BC04	A02BC05
Spécialités	MOPRAL (Liste II) ZOLTUM (Liste II) Génériques (Liste II) MOPRALPRO (NR)	EUPANTOL (Liste II) INIPOMP (Liste II) Génériques (Liste II) IPRAALOX (NR)	LANZOR (Liste II) OGAST (Liste II) Génériques (Liste II) OGASTORO (NR)	PARIET (Liste II) Génériques (Liste II)	INEXIUM (Liste II) Génériques (Liste II) NEXIUM CONTROL (NR)
Demi-dose	10 mg	20 mg	15 mg	10mg	20 mg
Pleine dose	20 mg	40 mg	30 mg	20mg	40 mg
<b>Indications</b>					
Éradication de <i>Helicobacter pylori</i>	2x20 mg/j 1 à 2 semaines	2x40 mg/j 1 à 2 semaines	2x30 mg/j 1 à 2 semaines	2x20 mg/j 1 à 2 semaines	2x20 mg/j 1 à 2 semaines
Traitement des ulcères duodénaux	20 mg/j 2 à 4 semaines	40 mg/j 2 à 4 semaines	30 mg/j 2 à 4 semaines	20 mg/j 4 à 8 semaines	Non indiqué
Traitement des ulcères gastriques	20 mg/j 4 à 8 semaines	40 mg/j 2 à 4 semaines	30 mg/j 4 à 8 semaines	20 mg/j 6 à 12 semaines	Non indiqué
Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS	20 mg/j 4 à 8 semaines	Non indiqué	30 mg/j 4 à 8 semaines	Non indiqué	20 mg/j 4 à 8 semaines
Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque	20 mg/j	20 mg/j	15 à 30 mg/j	Non indiqué	20 mg/j
Traitement symptomatique du RGO	10 à 20 mg/j 4 semaines	20 mg/j 4 semaines	15 à 30 mg/j 4 semaines	10 mg/j 4 semaines	20 mg/j 4 semaines
Traitement de l'œsophagite par reflux	20 à 40 mg/j 4 à 8 semaines	20 à 40 mg/j 4 à 8 semaines	30 mg/j 4 à 8 semaines	20 mg/j 4 à 8 semaines	40 mg/j 4 à 8 semaines
Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO	10 à 40 mg/j	20 à 40 mg/j	15 à 30 mg/j	10 à 20 mg/j	20 mg/j
Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison	60 mg/j (dose initiale)	80 mg/j (dose initiale)	60 mg/j (dose initiale)	60 mg/j (dose initiale)	80 mg/j (dose initiale)

NR : Non remboursé

Annexes 3 - Table S2. Indications et posologies des IPP chez l'enfant

	Oméprazole	Pantoprazole	Lansoprazole	Rabéprazole	Ésoméprazole
<b>Indications</b>		Non indiqué chez l'enfant <12 ans Enfants ≥12 ans : voir adultes	Non indiqué chez l'enfant	Non indiqué chez l'enfant	
Éradication de <i>Helicobacter pylori</i> en association à une antibiothérapie adaptée	Enfants de plus de 4 ans 15-30 kg : 2x10 mg/j 1 semaine >30 kg : 2x20 mg/j 1 semaine				Enfants de plus de 4 ans <30 kg : 2x10 mg/j 1 semaine ≥30 kg : 2x20 mg/j 1 semaine
Traitement symptomatique du RGO	≥1 an et 10 à 20 kg : 10-20 mg/j 2 à 4 semaines ≥2 ans et >20 kg : 20-40 mg/j 2 à 4 semaines				1 à 11 ans et ≥10 kg : 10 mg/j 8 semaines ≥12 ans : 20 mg/j 4 semaines
Traitement de l'œsophagite par reflux	≥1 an et 10 à 20 kg : 10-20 mg/j 4 à 8 semaines ≥2 ans et >20 kg : 20-40 mg/j 4 à 8 semaines				1 à 11 ans et ≥10 kg et <20 kg : 10 mg/j 8 semaines 1 à 11 ans et ≥20 kg : 10 à 20 mg/j 8 semaines ≥12 ans : 40 mg/j 4 à 8 semaines
Traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux	Non indiqué				≥12 ans : 20 mg/j

Annexes 3 - Table S3. Utilisation d'IPP et risque d'infections graves chez l'enfant – Codes CIM-10 utilisés pour identifier les événements

<b>Par localisation</b>	
<b>Infections digestives</b>	
Infections gastro-intestinales et œsophagiennes	A00–A08, A090, K2380, K93820
Hépatite virale	B15–B19, B251
Abcès hépatique	K750
Infections des voies biliaires	K800, K801, K803, K804, K810, K830, K8700
<b>Infections ORL</b>	
Mastoidite	H70, H750
Nasopharyngite	A361
Rhinopharyngite	J00
Sinusite	J01
Pharyngite	J02
Abcès pharyngé, parapharyngé, et rétropharyngé	J36, J390, J391
Amygdalite	A360, J03
Laryngite and épiglottite	A362, J05
Infections aiguës des voies respiratoires supérieures, à localisations multiples et non précisées	A368, A369, J06
Infections de l'oreille externe et otite moyenne aiguë	H600–H603, H620–H623, H651, H66, H670, H671, H680
<b>Infections respiratoires basses</b>	
Infections pulmonaires	A481, B012, B052, B250, J09–J18
Abcès pulmonaire	J85
Pyothorax	J86
Autres infections aiguës des voies respiratoires basses	A37, A420, B39, B40, B44, B583, B59, B953, J20–J22, U04
<b>Infections rénales ou urinaires</b>	
Pyélonéphrite aiguë	N10, N136
Cystite aiguë	N300
Infections des voies urinaires, siège non précisé	N390
<b>Infections cutanées</b>	
Érysipèle	A46

Dermatophytose et autres mycoses superficielles	B35, B36, B372, B379
Cellulite et abcès	J340, L02, L03
Autres infections de la peau, sous-cutanées, et buccales	L00, L01, L04, L05, L08, L303, M726
Infections musculosquelettiques	
	M00, M01, M463, M462, M465, M491–M493, M600, M630–M632, M650, M651, M86, M901, M902
Infections du système nerveux	
Méningite virale	A87, B003, B010, B021, B051, G020
Méningite bactérienne	A321, A39, G00, G01
Encéphalite et autres infections neurologiques	A80–A89, B004, B011, B020, B022, B050, B060, G021, G028, G04–G07
Autres localisations	
Infections de l'œil	B005, B30, B580, H000, H010, H030–H031, H061, H105, H130, H131, H191, H192, H220
Infections des prothèses, implants et greffes	T826, T827, T845–T847, T857
Péricardite, myocardite, et endocardite aiguës d'origine infectieuse	I301, I320, I321, I330, I400, I410–I412, I520, I521
Septicémie, syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) d'origine infectieuse, et choc septique	A327, A40, A41, R572, R650, R651
Maladies infectieuses non précisées	B99
<b>Par type d'agent infectieux</b>	
Infections bactériennes	
	A00–A05, A403, A20–A28, A32–A40, A410–A415, A42–A57, A65–A79, B95–B97, G00, G01, G042, G050, H000, H010, H105, H600–H603, H620, H651, H66, H670, H70, H750, I320, I410, I520, I980, J020, J030, J051, J13–J15, J160, J170, J200–J202, J340, J36, J390–J391, K113, K122, K670–K672, K800, K801, K803–K804, K810, K830, L00–L03, L05, L080, L081, M00, M010, M013, M491, M492, M630, M726, N136, N300, N410, N412, N413
Infections virales	
	A08, A60, A80–A99, B00, B02, B05, B06, B08, B09, B15–B27, B30, B33–B34, G020, G041, G051, H191, H621, H671, I411, J050, J09–J12, J171, J203–J207, J21, K2380, K8700, K93820, M014, M015
Autres agents infectieux	
Infections fongiques	B35–B49, B59, G021, H622, J172, M016



Infections parasitaires	A06, A07, A59, B50–B58, B60, B64–B83, B87, H030, H061, H130, J173, M012, M631
Infections mycobactériennes	A15–A19, A30, A31, K230, K673, K930, M011, M490, M900, N330, N740, N741
Agent non spécifié	A090, A418–A419, B99, G028, G040, G048–G049, G052–G058, G06–G07, H031, H131, H192, H220, H623, H680, I301, I321, I330, I400, I412, I521, J00–J01, J028–J029, J038–J039, J06, J168, J178, J18, J208–J209, J22, J85–J86, K750, L04, L088–L089, L303, M018, M462–M463, M465, M493, M600, M632, M650–M651, M86, M901–M902, N10, N390, N700, N710, N72, N733, N771, P378–P379, P39, R572, R650–R651, T826–T827, T845–T847, T857, U04

Annexes 3 - Table S4. Utilisation d'IPP et risque d'infections graves chez l'enfant – Codes utilisés pour identifier les comorbidités et les expositions maternelles

Diabète	
Codes CIM-10	E10-E14, O24
Codes ATC	A10 (à l'exclusion de A10BX06)
Obésité	
Codes CIM-10	E66
Hypertension	
Codes CIM-10	I10-I13, I15, O10-O13, O14-O16
Codes ATC	C02AB02, C02AC01, C02AC02, C02AC05, C02AC06, C02CA01, C02CA06, C02DC01, C02LA01, C03AA01, C03AA03, C03BA04, C03BA10, C03BA11, C03BX03, C03CA01, C03CA02, C03CA03, C03DA01, C03DB01, C03EA, C03EA01, C03EA04, C07AA02, C07AA03, C07AA05, C07AA06, C07AA12, C07AA15, C07AA16, C07AA23, C07AB02, C07AB03, C07AB04, C07AB05, C07AB07, C07AB08, C07AB12, C07AG01, C07BA02, C07BB02, C07BB03, C07BB07, C07BB12, C07CA03, C07DA06, C07FB02, C07FB03, C08CA01, C08CA02, C08CA03, C08CA04, C08CA05, C08CA08, C08CA09, C08CA11, C08CA13, C08CX01, C08DA01, C08DB01, C08GA02, C09AA01, C09AA02, C09AA03, C09AA04, C09AA05, C09AA06, C09AA07, C09AA08, C09AA09, C09AA10, C09AA13, C09AA15, C09AA16, C09BA01, C09BA02, C09BA03, C09BA04, C09BA05, C09BA06, C09BA07, C09BA09, C09BA15, C09BB02, C09BB04, C09BB10, C09BX02, C09CA01, C09CA02, C09CA03, C09CA04, C09CA06, C09CA07, C09CA08, C09DA01, C09DA02, C09DA03, C09DA04, C09DA06, C09DA07, C09DA08, C09DB01, C09DB02, C09DB04, C09XA02, C09XA52, C10BX03
Alcool	
Codes CIM-10	E244, F10, G312, G621, G721, I426, K292, K70, K852, K860, R780, T506, T510, X45, X65, Y15, Y573, Y90, Y91, Z502, Z714, Z721
Codes ATC	N07BB
Tabac	
Codes CIM-10	F17, T652, Z587, Z716, Z720, J41-J44
Codes ATC	N07BA, N06AX12
Drogues	
Codes CIM-10	F11-F16, F18, F19, R781-R785, T40, X62, Y12, Z722
Codes ATC	N07BC01, N07BC02, N07BC51

Annexes 3 - Table S5. Utilisation d'IPP et risque d'infection grave chez l'enfant – Codes utilisés pour identifier les comorbidités de l'enfant

Maladies respiratoires chroniques, malformations congénitales majeures des voies respiratoires	
Codes CIM-10	J40-J47, J961, J98, E84, Q300, Q321, Q323, Q324, Q330, Q332, Q333, Q334, Q335, Q336, Q338, Q339, Q34
Codes ATC	R03
Maladies neurologiques ou dégénératives, malformations congénitales majeures du système nerveux	
Codes CIM-10	G35, G82, G70-G73, G40, G41, Q04-Q07
Codes ATC	L03AB07, L03AB08, L03AB13, L03AX13, L04AA23, L04AA27, L04AA31, N07XX07, N07XX09
Diabète	
Codes CIM-10	E10-E14
Codes ATC	A10 (à l'exclusion de A10BX06)
Obésité	
Codes CIM-10	E66
Maladies hépatiques, malformations congénitales hépatiques majeures	
Codes CIM-10	K70-K76, Q446, Q447
Insuffisance rénale chronique, malformations congénitales majeures de l'appareil urinaire	
Codes CIM-10	N18, Z992, Q60, Q611-Q615, Q618-Q626, Q628, Q630-Q632, Q638, Q639, Q64
Codes CCAM	JVJB001, JVJF004, JVJF008, JVRP004, JVRP007, JVRP008, YYYYY007
Maladies cardiovasculaires, malformations congénitales cardiaques majeures	
Codes CIM-10	I01, I05-I09, I11, I13, I20-I25, I27, I30-I45, I47-I52, I65, I66, I71, I72, I77-I83, I87, I95, I99, Z994, Q20-Q25, Q260, Q262-Q266, Q268, Q269
Indications des IPP	
Codes CIM-10	E164, B980, K21, K25-K28
Autres maladies et troubles digestifs, malformations congénitales majeures du système digestif	
Codes CIM-10	K20-K23, K29-K31, K44, K92, R101, R12, P920, P921, P928, P929, F982, Q380, Q383-Q388, Q39, Q40-Q45, Q790
Autres sources d'immunosuppression potentielle, maladies auto-immunes, malformations congénitales chromosomiques majeures	
Codes CIM-10	Cancers : C00-C97, D00-D09, Z510, Z511 MICI : K50, K51
	Polyarthrite rhumatoïde et maladies apparentées : M05, M06, M08 (à l'exclusion de M081), M09
	Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées : M07 (à l'exclusion de M074, M075), M081, M45, M46
	Autres maladies inflammatoires chroniques : L93, L94, M30-M36

	Maladies métaboliques héréditaires ou amylose : PMSI : D510-D512, D552, D740, E071, E250, E700-E703, E710, E711, E713, E720-E725, E728, E730, E740-E744, E748, E750-E752, E754, E755, E760, E761, E762, E770, E771, E778, E786, E800, E801, E803, E805, E806, E830-E832, G601, Q773, Q871 ALD : E85, D51, D53, D55, D74, E07, E13, E20, E25, E53, E56, E58, E70-E79, E80, E83, E88, G60, G71, H47, H49, Q77, Q87
	Hémophilie ou troubles de l'hémostase graves : PMSI : D66, D67 ALD : D66-D69
	Psoriasis : L40
	Sarcoïdose : D86
	Dermatopolymyosite : M608, M609, G724
	Polychondrite récidivante : M941
	Kératite interstitielle et profonde : H163, H518
	Certaines anomalies du système immunitaire : D80-D84, D86, D89
	Asplénie/Splénectomie : Q890, D730
	Q90-Q92, Q930-Q935, Q937-Q939, Q96-Q99
Codes ATC	Immunosuppresseurs : L04 Autres médicaments contre le psoriasis à usage topique : D05AX02, D05AX03, D05AX04, D05AX05, D05AX52
Codes CCAM	Transplantation : DZEA001, DZEA002, DZEA003, DZEA004, HLEA001, HLEA002, GFEA001, GFEA002, GFEA003, GFEA004, GFEA005, GFEA006, GFEA007, HGEA002, HGEA004, HGEA005, HNEA002, HNEA900, JAEA003, Splénectomie : FFFA001, FFFA002, FFFC001, FFFC420
Glucocorticoïdes	
Codes ATC	H02AB
AINS	
Codes ATC	M01A

Annexes 3 - Table S6. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant, analyses en sous-groupes

	Événements/PA (n/N)	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Toutes infections graves</b>					
Âge à la date de référence					<i>p</i> =0,291
Âge 0 à 6 mois					
Non exposés	107 753/3 664 747	2,94 (2,92-2,96)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	21 933/201 216	10,90 (10,76-11,05)	1,41 (1,39-1,43)	1,35 (1,33-1,37)	1,34 (1,31-1,36)
Âge 6 mois à <1 an					
Non exposés	11 994/554 070	2,16 (2,13-2,20)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	1 970/26 111	7,54 (7,22-7,89)	1,39 (1,32-1,46)	1,30 (1,23-1,37)	1,31 (1,24-1,38)
Âge 1 an et plus					
Non exposés	7 117/591 929	1,20 (1,17-1,23)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	1 288/44 547	2,89 (2,74-3,05)	1,51 (1,41-1,60)	1,39 (1,31-1,48)	1,37 (1,28-1,46)
Sexe					<i>p</i> =0,110
Garçons					
Non exposés	68 239/2 545 738	2,68 (2,66-2,70)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	14 674/147 568	9,94 (9,78-10,11)	1,43 (1,40-1,46)	1,36 (1,33-1,38)	1,35 (1,33-1,38)
Filles					
Non exposés	58 625/2 265 008	2,59 (2,57-2,61)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	10 517/124 305	8,46 (8,30-8,62)	1,40 (1,37-1,44)	1,33 (1,30-1,36)	1,32 (1,29-1,35)
<b>Infections digestives</b>					
Âge à la date de référence					<i>p</i> <0,001
Âge 0 à 6 mois					
Non exposés	43 087/4 037 550	1,07 (1,06-1,08)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	8 058/219 491	3,67 (3,59-3,75)	1,64 (1,60-1,68)	1,57 (1,53-1,61)	1,55 (1,51-1,59)
Âge 6 mois à <1 an					
Non exposés	4 960/588 703	0,84 (0,82-0,87)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	861/27 422	3,14 (2,94-3,36)	1,44 (1,33-1,56)	1,40 (1,29-1,51)	1,40 (1,29-1,51)
Âge 1 an et plus					
Non exposés	2 561/609 356	0,42 (0,40-0,44)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	493/45 324	1,09 (1,0-1,19)	1,44 (1,30-1,59)	1,37 (1,23-1,52)	1,34 (1,21-1,49)
Sexe					<i>p</i> =0,916
Garçons					
Non exposés	27 574/2 781 094	0,99 (0,98-1,0)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	5 446/159 548	3,41 (3,32-3,51)	1,60 (1,55-1,65)	1,53 (1,48-1,58)	1,51 (1,47-1,56)
Filles					
Non exposés	23 034/2 454 514	0,94 (0,93-0,95)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	3 966/132 689	2,99 (2,90-3,08)	1,61 (1,56-1,67)	1,54 (1,49-1,60)	1,52 (1,46-1,58)

	Événements/PA (n/N)	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Infections ORL</b>					
Âge à la date de référence					<i>p</i> =0,012
Âge 0 à 6 mois					
Non exposés	21 006/4 157 668	0,51 (0,50-0,51)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 999/225 232	1,33 (1,28-1,38)	1,58 (1,52-1,65)	1,43 (1,37-1,49)	1,44 (1,38-1,50)
Âge 6 mois à <1 an					
Non exposés	2 549/602 571	0,42 (0,41-0,44)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	383/27 945	1,37 (1,24-1,51)	1,63 (1,45-1,84)	1,48 (1,31-1,66)	1,50 (1,33-1,69)
Âge 1 an et plus					
Non exposés	1 497/615 044	0,24 (0,23-0,26)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	318/45 594	0,70 (0,62-0,78)	1,85 (1,63-2,11)	1,50 (1,33-1,69)	1,71 (1,50-1,95)
Sexe					<i>p</i> =0,626
Garçons					
Non exposés	14 158/2 856 201	0,50 (0,49-0,50)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 169/163 163	1,33 (1,27-1,39)	1,60 (1,52-1,68)	1,46 (1,39-1,53)	1,48 (1,41-1,55)
Filles					
Non exposés	10 894/2 519 082	0,43 (0,42-0,44)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	1 531/135 608	1,13 (1,07-1,19)	1,60 (1,51-1,69)	1,44 (1,36-1,53)	1,45 (1,37-1,54)
<b>Infections respiratoires basses</b>					
Âge à la date de référence					<i>p</i> =0,442
Âge 0 à 6 mois					
Non exposés	32 587/4 045 116	0,81 (0,80-0,81)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	9 649/216 837	4,45 (4,36-4,54)	1,34 (1,31-1,38)	1,25 (1,22-1,28)	1,21 (1,18-1,24)
Âge 6 mois à <1 an					
Non exposés	2 644/599 558	0,44 (0,42-0,46)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	541/27 612	1,96 (1,80-2,13)	1,36 (1,23-1,51)	1,16 (1,05-1,29)	1,18 (1,07-1,31)
Âge 1 an et plus					
Non exposés	1 376/615 459	0,22 (0,21-0,24)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	256/45 581	0,56 (0,50-0,63)	1,52 (1,32-1,76)	1,32 (1,14-1,52)	1,27 (1,10-1,47)
Sexe					<i>p</i> =0,553
Garçons					
Non exposés	21 066/2 786 520	0,76 (0,75-0,77)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	6 346/157 763	4,02 (3,92-4,12)	1,34 (1,30-1,38)	1,25 (1,21-1,29)	1,22 (1,19-1,26)
Filles					
Non exposés	15 541/2 473 613	0,63 (0,62-0,64)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	4 100/132 267	3,10 (3,01-3,20)	1,36 (1,31-1,41)	1,25 (1,20-1,29)	1,21 (1,16-1,25)

	Événements/PA (n/N)	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Infections rénales ou urinaires</b>					
Âge à la date de référence					<i>p</i> =0,054
Âge 0 à 6 mois					
Non exposés	11 377/4 187 635	0,27 (0,27-0,28)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 534/226 563	1,12 (1,08-1,16)	1,22 (1,16-1,28)	1,19 (1,14-1,25)	1,18 (1,13-1,24)
Âge 6 mois à <1 an					
Non exposés	938/609 380	0,15 (0,14-0,16)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	182/28 176	0,65 (0,56-0,75)	1,50 (1,26-1,79)	1,40 (1,17-1,67)	1,39 (1,16-1,67)
Âge 1 an et plus					
Non exposés	511/619 012	0,08 (0,08-0,09)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	82/45 804	0,18 (0,14-0,22)	1,39 (1,08-1,78)	1,29 (1,01-1,65)	1,33 (1,03-1,70)
Sexe					<i>p</i> =0,688
Garçons					
Non exposés	3 973/2 891 742	0,14 (0,13-0,14)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	1 372/164 406	0,83 (0,79-0,88)	1,30 (1,22-1,39)	1,23 (1,15-1,31)	1,20 (1,12-1,28)
Filles					
Non exposés	8 853/2 524 286	0,35 (0,34-0,36)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	1 426/136 137	1,05 (0,99-1,10)	1,21 (1,14-1,29)	1,16 (1,10-1,24)	1,18 (1,11-1,25)
<b>Infections cutanées</b>					
Âge à la date de référence					<i>p</i> =0,457
Âge 0 à 6 mois					
Non exposés	4 819/4 238 667	0,11 (0,11-0,12)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	262/229 233	0,11 (0,10-0,13)	1,16 (1,01-1,32)	1,09 (0,95-1,24)	1,07 (0,93-1,22)
Âge 6 mois à <1 an					
Non exposés	702/611 865	0,11 (0,11-0,12)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	43/28 308	0,15 (0,11-0,20)	1,33 (0,95-1,85)	1,24 (0,88-1,73)	1,21 (0,86-1,69)
Âge 1 an et plus					
Non exposés	606/619 180	0,10 (0,09-0,11)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	55/45 843	0,12 (0,09-0,16)	1,13 (0,85-1,50)	1,07 (0,80-1,42)	1,12 (0,84-1,49)
Sexe					<i>p</i> =0,094
Garçons					
Non exposés	3 469/2 910 234	0,12 (0,12-0,12)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	230/165 846	0,14 (0,12-0,16)	1,27 (1,10-1,46)	1,20 (1,04-1,38)	1,17 (1,01-1,35)
Filles					
Non exposés	2 658/2 559 477	0,10 (0,10-0,11)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	130/137 538	0,09 (0,08-0,11)	0,99 (0,83-1,19)	0,96 (0,80-1,15)	0,96 (0,80-1,15)

	Événements/PA (n/N)	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Infections musculosquelettiques</b>					
Âge à la date de référence					<i>p</i> =0,238
Âge 0 à 6 mois					
Non exposés	2 005/4 247 714	0,05 (0,05-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	143/229 387	0,06 (0,05-0,07)	1,39 (1,17-1,66)	1,24 (1,04-1,48)	1,14 (0,95-1,36)
Âge 6 mois à <1 an					
Non exposés	299/612 900	0,05 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	34/28 325	0,12 (0,09-0,17)	1,27 (0,86-1,86)	1,18 (0,80-1,74)	1,11 (0,75-1,63)
Âge 1 an et plus					
Non exposés	169/620 438	0,03 (0,02-0,03)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	26/45 867	0,06 (0,04-0,08)	1,62 (1,05-2,50)	1,54 (1,0-2,39)	1,52 (0,97-2,38)
Sexe					<i>p</i> =0,457
Garçons					
Non exposés	1 521/2 916 153	0,05 (0,05-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	133/165 961	0,08 (0,07-0,09)	1,42 (1,18-1,71)	1,31 (1,09-1,58)	1,23 (1,02-1,48)
Filles					
Non exposés	952/2 564 899	0,04 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	70/137 618	0,05 (0,04-0,06)	1,29 (1,0-1,65)	1,19 (0,92-1,53)	1,09 (0,85-1,41)
<b>Infections du système nerveux</b>					
Âge à la date de référence					<i>p</i> =0,379
Âge 0 à 6 mois					
Non exposés	1 510/4 248 860	0,04 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	169/229 248	0,07 (0,06-0,09)	1,54 (1,28-1,84)	1,39 (1,16-1,67)	1,33 (1,11-1,60)
Âge 6 mois à <1 an					
Non exposés	181/613 580	0,03 (0,03-0,03)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	14/28 333	0,05 (0,03-0,08)	1,89 (1,02-3,51)	1,53 (0,83-2,82)	1,49 (0,81-2,77)
Âge 1 an et plus					
Non exposés	223/620 407	0,04 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	17/45 863	0,04 (0,02-0,06)	1,19 (0,72-1,97)	1,09 (0,66-1,81)	1,06 (0,64-1,78)
Sexe					<i>p</i> =0,039
Garçons					
Non exposés	1 301/2 916 942	0,04 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	120/165 869	0,07 (0,06-0,09)	1,34 (1,09-1,65)	1,22 (0,99-1,50)	1,16 (0,94-1,43)
Filles					
Non exposés	613/2 565 905	0,02 (0,02-0,03)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	80/137 574	0,06 (0,05-0,07)	1,79 (1,37-2,32)	1,79 (1,37-2,32)	1,66 (1,27-2,16)



	Événements/PA (n/N)	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Infections bactériennes</b>					
Âge à la date de référence <span style="float: right;"><i>p</i>=0,133</span>					
Âge 0 à 6 mois					
Non exposés	20 100/4 170 051	0,48 (0,48-0,49)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 451/226 055	1,08 (1,04-1,13)	1,76 (1,69-1,85)	0,0 (0,0-,)	1,54 (1,47-1,61)
Âge 6 mois à <1 an					
Non exposés	2 679/602 539	0,44 (0,43-0,46)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	394/27 906	1,41 (1,28-1,56)	1,95 (1,73-2,19)	1,73 (1,54-1,95)	1,70 (1,51-1,91)
Âge 1 an et plus					
Non exposés	1 936/613 984	0,32 (0,30-0,33)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	332/45 566	0,73 (0,65-0,81)	1,70 (1,50-1,92)	1,54 (1,36-1,75)	1,53 (1,35-1,73)
Sexe <span style="float: right;"><i>p</i>=0,703</span>					
Garçons					
Non exposés	13 953/2 862 488	0,49 (0,48-0,50)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	1 884/163 574	1,15 (1,10-1,20)	1,74 (1,65-1,84)	1,56 (1,48-1,65)	1,55 (1,47-1,63)
Filles					
Non exposés	10 762/2 524 086	0,43 (0,42-0,43)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	1 293/135 954	0,95 (0,90-1,0)	1,81 (1,70-1,93)	1,59 (1,50-1,70)	1,58 (1,48-1,68)
<b>Infections virales</b>					
Âge à la date de référence <span style="float: right;"><i>p</i>=0,006</span>					
Âge 0 à 6 mois					
Non exposés	51 631/3 943 114	1,31 (1,30-1,32)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	13 294/212 620	6,25 (6,15-6,36)	1,39 (1,36-1,42)	1,32 (1,30-1,35)	1,31 (1,28-1,34)
Âge 6 mois à <1 an					
Non exposés	4 920/587 395	0,84 (0,81-0,86)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	889/27 267	3,26 (3,05-3,48)	1,26 (1,16-1,36)	1,17 (1,08-1,27)	1,20 (1,11-1,30)
Âge 1 an et plus					
Non exposés	2 282/611 122	0,37 (0,36-0,39)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	415/45 423	0,91 (0,83-1,01)	1,32 (1,18-1,48)	1,21 (1,08-1,36)	1,18 (1,05-1,32)
Sexe <span style="float: right;"><i>p</i>=0,853</span>					
Garçons					
Non exposés	33 088/2 721 584	1,22 (1,20-1,23)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	8 700/155 103	5,61 (5,49-5,73)	1,37 (1,34-1,41)	1,31 (1,27-1,34)	1,31 (1,27-1,34)
Filles					
Non exposés	25 745/2 420 047	1,06 (1,05-1,08)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	5 898/130 207	4,53 (4,42-4,65)	1,39 (1,34-1,43)	1,31 (1,27-1,35)	1,30 (1,26-1,34)

<sup>a</sup>Pour 100 personnes-années (PA)

<sup>b</sup>Modèles parcimonieux ajustés sur l'âge à la date de référence, le sexe, l'affiliation à la CMUC, et les comorbidités de l'enfant, à l'exclusion des pathologies digestives. Les comorbidités de l'enfant étaient des variables dépendantes du temps

<sup>c</sup>Modèles complets ajustés sur l'âge à la date de référence, le sexe, l'affiliation à la CMUC, l'indice de défavorisation, la tranche d'unité urbaine, l'âge de la mère en début de grossesse, le recours à l'AMP, le statut de la maternité, le mode d'accouchement, la prématurité, le poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel et au sexe ; les comorbidités maternelles : diabète, hypertension, obésité, exposition au tabac, à l'alcool, ou aux drogues ; les comorbidités de l'enfant : maladies respiratoires, maladies neurologiques, diabète, obésité, maladies hépatiques, maladies rénales, maladies cardiovasculaires, maladies auto-immunes ou immunosuppression, pathologies digestives, traitement chronique par corticoïdes, traitement par AINS ; le recours aux soins de la mère : délivrance de médicaments à visée préventive pendant la grossesse ; le recours aux soins de l'enfant : consultations médicales en ville (toutes spécialités), consultations d'un pédiatre en ville, délivrances médicamenteuses, séjours MCO ; et la saison. Les comorbidités de l'enfant et la saison étaient des variables dépendantes du temps

*p* interaction

Annexes 3 - Table S7. Association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infections graves chez l'enfant, analyses de sensibilité

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Toutes infections graves</b>					
Période de grâce de 90 jours, lag de 0 jours					
Non exposés	137 389/4 853 287	2,83 (2,82-2,85)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	36 170/331 197	10,92 (10,81-11,03)	1,47 (1,45-1,49)	1,40 (1,38-1,42)	1,39 (1,37-1,40)
Période de grâce de 90 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	133 717/4 843 289	2,76 (2,75-2,78)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	32 523/317 236	10,25 (10,14-10,36)	1,45 (1,43-1,47)	1,38 (1,36-1,40)	1,37 (1,35-1,38)
Période de grâce de 90 jours, lag de 30 jours (Analyse principale)					
Non exposés	126 864/4 810 746	2,64 (2,62-2,65)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	25 191/271 874	9,27 (9,15-9,38)	1,42 (1,40-1,44)	1,35 (1,33-1,37)	1,34 (1,32-1,36)
Période de grâce de 90 jours, lag de 60 jours					
Non exposés	120 411/4 768 740	2,53 (2,51-2,54)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	18 186/213 675	8,51 (8,39-8,64)	1,41 (1,38-1,43)	1,33 (1,30-1,35)	1,32 (1,30-1,35)
Période de grâce de 30 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	142 341/4 963 304	2,87 (2,85-2,88)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	23 900/197 225	12,12 (11,97-12,27)	1,52 (1,50-1,55)	1,45 (1,43-1,47)	1,43 (1,41-1,45)
Au moins 2 délivrances d'IPP					
Non exposés	138 207/4 940 333	2,80 (2,78-2,81)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	13 848/142 287	9,73 (9,57-9,90)	1,47 (1,44-1,49)	1,39 (1,36-1,41)	1,38 (1,36-1,41)
Exclusion des grands prématurés et des enfants à risque d'infection grave					
Non exposés	110 971/4 009 494	2,77 (2,75-2,78)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	21 030/213 640	9,84 (9,71-9,98)	1,36 (1,34-1,38)	1,33 (1,31-1,36)	1,33 (1,31-1,35)
Exclusion des enfants présentant un antécédent de pathologie digestive					
Non exposés	117 957/4 585 716	2,57 (2,56-2,59)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	21 967/251 616	8,73 (8,62-8,85)	1,39 (1,37-1,41)	1,33 (1,31-1,35)	1,33 (1,31-1,35)
Exclusion des enfants ayant reçu une délivrance d'antibiotique dans les 3 mois précédant la date de référence					

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HR <sup>a</sup> <sup>b</sup> (IC 95%)	HR <sup>a</sup> <sup>c</sup> (IC 95%)
Non exposés	111 784/4 071 547	2,75 (2,73-2,76)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	22 328/224 977	9,92 (9,80-10,06)	1,41 (1,39-1,43)	1,35 (1,33-1,37)	1,34 (1,32-1,36)
<b>Infections digestives</b>					
Période de grâce de 90 jours, lag de 0 jours					
Non exposés	51 944/5 276 567	0,98 (0,98-0,99)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	12 722/353 863	3,60 (3,53-3,66)	1,77 (1,73-1,81)	1,69 (1,65-1,73)	1,67 (1,63-1,70)
Période de grâce de 90 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	51 492/5 267 013	0,98 (0,97-0,99)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	11 539/339 421	3,40 (3,34-3,46)	1,69 (1,65-1,73)	1,62 (1,58-1,65)	1,59 (1,56-1,63)
Période de grâce de 90 jours, lag de 30 jours (Analyse principale)					
Non exposés	50 608/5 235 608	0,97 (0,96-0,98)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	9 412/292 237	3,22 (3,16-3,29)	1,61 (1,57-1,65)	1,54 (1,50-1,57)	1,52 (1,48-1,55)
Période de grâce de 90 jours, lag de 60 jours					
Non exposés	49 500/5 194 589	0,95 (0,94-0,96)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	7 337/231 267	3,17 (3,10-3,25)	1,58 (1,54-1,62)	1,51 (1,47-1,55)	1,49 (1,45-1,53)
Période de grâce de 30 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	54 695/5 394 956	1,01 (1,01-1,02)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	8 336/211 481	3,94 (3,86-4,03)	1,86 (1,81-1,90)	1,77 (1,73-1,82)	1,74 (1,69-1,78)
Au moins 2 délivrances d'IPP					
Non exposés	54 194/5 371 815	1,01 (1,0-1,02)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	5 826/156 030	3,73 (3,64-3,83)	1,70 (1,65-1,75)	1,62 (1,58-1,67)	1,61 (1,57-1,66)
Exclusion des grands prématurés et des enfants à risque d'infection grave					
Non exposés	44 769/4 379 877	1,02 (1,01-1,03)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	7 953/230 126	3,46 (3,38-3,53)	1,58 (1,54-1,62)	1,55 (1,51-1,59)	1,53 (1,49-1,58)
Exclusion des enfants présentant un antécédent de pathologie digestive					
Non exposés	46 879/4 976 581	0,94 (0,93-0,95)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	8 259/269 082	3,07 (3,0-3,14)	1,58 (1,54-1,62)	1,52 (1,48-1,56)	1,50 (1,46-1,54)

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HR <sup>a</sup> <sup>b</sup> (IC 95%)	HR <sup>a</sup> <sup>c</sup> (IC 95%)
Exclusion des enfants ayant reçu une délivrance d'antibiotique dans les 3 mois précédant la date de référence					
Non exposés	44 844/4 446 093	1,01 (1,0-1,02)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	8 269/243 174	3,40 (3,33-3,47)	1,62 (1,58-1,67)	1,56 (1,52-1,60)	1,54 (1,50-1,58)
<b>Infections ORL</b>					
Période de grâce de 90 jours, lag de 0 jours					
Non exposés	26 144/5 415 669	0,48 (0,48-0,49)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	5 059/361 071	1,40 (1,36-1,44)	1,62 (1,57-1,68)	1,49 (1,44-1,54)	1,50 (1,45-1,55)
Période de grâce de 90 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	25 796/5 406 251	0,48 (0,47-0,48)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	4 626/346 485	1,34 (1,30-1,37)	1,61 (1,55-1,66)	1,47 (1,42-1,52)	1,48 (1,43-1,53)
Période de grâce de 90 jours, lag de 30 jours (Analyse principale)					
Non exposés	25 052/5 375 283	0,47 (0,46-0,47)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	3 700/298 771	1,24 (1,20-1,28)	1,60 (1,54-1,66)	1,45 (1,40-1,51)	1,47 (1,41-1,52)
Période de grâce de 90 jours, lag de 60 jours					
Non exposés	24 505/5 334 794	0,46 (0,45-0,47)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 835/237 027	1,20 (1,15-1,24)	1,60 (1,54-1,67)	1,44 (1,38-1,50)	1,45 (1,39-1,52)
Période de grâce de 30 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	27 138/5 536 646	0,49 (0,48-0,50)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	3 284/216 094	1,52 (1,47-1,57)	1,66 (1,60-1,73)	1,51 (1,45-1,57)	1,51 (1,45-1,57)
Au moins 2 délivrances d'IPP					
Non exposés	26 604/5 513 416	0,48 (0,48-0,49)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 148/160 637	1,34 (1,28-1,39)	1,61 (1,54-1,69)	1,44 (1,38-1,51)	1,45 (1,39-1,52)
Exclusion des grands prématurés et des enfants à risque d'infection grave					
Non exposés	21 599/4 505 037	0,48 (0,47-0,49)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 898/235 730	1,23 (1,19-1,27)	1,51 (1,45-1,58)	1,43 (1,37-1,49)	1,45 (1,39-1,51)
Exclusion des enfants présentant un antécédent de pathologie digestive					
Non exposés	23 020/5 105 315	0,45 (0,45-0,46)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
Exposés	3 173/274 635	1,16 (1,12-1,20)	1,57 (1,51-1,63)	1,44 (1,38-1,49)	1,45 (1,40-1,51)
Exclusion des enfants ayant reçu une délivrance d'antibiotique dans les 3 mois précédant la date de référence					
Non exposés	21 645/4 571 140	0,47 (0,47-0,48)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	3 086/249 070	1,24 (1,20-1,28)	1,57 (1,50-1,63)	1,43 (1,37-1,49)	1,43 (1,38-1,50)
<b>Infections respiratoires basses</b>					
Période de grâce de 90 jours, lag de 0 jours					
Non exposés	42 737/5 300 957	0,81 (0,80-0,81)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	15 379/351 518	4,38 (4,31-4,44)	1,34 (1,32-1,37)	1,26 (1,23-1,28)	1,23 (1,20-1,25)
Période de grâce de 90 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	40 552/5 291 397	0,77 (0,76-0,77)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	13 763/337 096	4,08 (4,02-4,15)	1,35 (1,32-1,38)	1,26 (1,23-1,28)	1,22 (1,20-1,25)
Période de grâce de 90 jours, lag de 30 jours (Analyse principale)					
Non exposés	36 607/5 260 133	0,70 (0,69-0,70)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	10 446/290 030	3,60 (3,53-3,67)	1,35 (1,32-1,39)	1,25 (1,22-1,28)	1,22 (1,19-1,25)
Période de grâce de 90 jours, lag de 60 jours					
Non exposés	32 905/5 219 529	0,63 (0,62-0,64)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	7 255/229 321	3,16 (3,09-3,24)	1,37 (1,33-1,40)	1,24 (1,21-1,28)	1,22 (1,19-1,25)
Période de grâce de 30 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	44 004/5 418 658	0,81 (0,80-0,82)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	10 312/209 838	4,91 (4,82-5,01)	1,39 (1,36-1,42)	1,30 (1,27-1,33)	1,25 (1,22-1,28)
Au moins 2 délivrances d'IPP					
Non exposés	41 605/5 395 877	0,77 (0,76-0,78)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	5 448/154 286	3,53 (3,44-3,63)	1,40 (1,36-1,44)	1,28 (1,24-1,32)	1,25 (1,21-1,29)
Exclusion des grands prématurés et des enfants à risque d'infection grave					
Non exposés	32 066/4 401 876	0,73 (0,72-0,74)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	8 713/228 789	3,81 (3,73-3,89)	1,27 (1,24-1,30)	1,23 (1,20-1,26)	1,21 (1,17-1,24)
Exclusion des enfants présentant un antécédent de pathologie digestive					

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HR <sup>a</sup> <sup>b</sup> (IC 95%)	HR <sup>a</sup> <sup>c</sup> (IC 95%)
Non exposés	33 540/5 001 777	0,67 (0,66-0,68)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	8 802/267 498	3,29 (3,22-3,36)	1,30 (1,26-1,33)	1,21 (1,18-1,25)	1,20 (1,17-1,23)
Exclusion des enfants ayant reçu une délivrance d'antibiotique dans les 3 mois précédant la date de référence					
Non exposés	33 038/4 462 550	0,74 (0,73-0,75)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	9 625/240 899	4,0 (3,92-4,08)	1,35 (1,32-1,39)	1,26 (1,23-1,29)	1,22 (1,19-1,25)
<b>Infections rénales ou urinaires</b>					
Période de grâce de 90 jours, lag de 0 jours					
Non exposés	14 057/5 456 162	0,26 (0,25-0,26)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	3 932/363 101	1,08 (1,05-1,12)	1,26 (1,21-1,31)	1,23 (1,18-1,28)	1,22 (1,18-1,27)
Période de grâce de 90 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	13 676/5 446 801	0,25 (0,25-0,26)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	3 610/348 457	1,04 (1,0-1,07)	1,26 (1,21-1,31)	1,23 (1,18-1,28)	1,22 (1,17-1,27)
Période de grâce de 90 jours, lag de 30 jours (Analyse principale)					
Non exposés	12 826/5 416 027	0,24 (0,23-0,24)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 798/300 543	0,93 (0,90-0,97)	1,23 (1,18-1,29)	1,20 (1,15-1,26)	1,20 (1,15-1,25)
Période de grâce de 90 jours, lag de 60 jours					
Non exposés	11 950/5 375 805	0,22 (0,22-0,23)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	1 936/238 536	0,81 (0,78-0,85)	1,19 (1,13-1,25)	1,16 (1,10-1,22)	1,16 (1,10-1,22)
Période de grâce de 30 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	14 619/5 577 865	0,26 (0,26-0,27)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 668/217 397	1,23 (1,18-1,27)	1,31 (1,25-1,36)	1,27 (1,22-1,33)	1,26 (1,21-1,32)
Au moins 2 délivrances d'IPP					
Non exposés	14 138/5 554 788	0,25 (0,25-0,26)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	1 486/161 782	0,92 (0,87-0,97)	1,27 (1,20-1,34)	1,23 (1,17-1,30)	1,22 (1,16-1,30)
Exclusion des grands prématurés et des enfants à risque d'infection grave					
Non exposés	11 264/4 537 997	0,25 (0,24-0,25)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 341/237 009	0,99 (0,95-1,03)	1,17 (1,12-1,23)	1,18 (1,12-1,23)	1,18 (1,12-1,23)

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Exclusion des enfants présentant un antécédent de pathologie digestive</b>					
Non exposés	11 932/5 141 631	0,23 (0,23-0,24)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 471/276 087	0,90 (0,86-0,93)	1,21 (1,16-1,27)	1,20 (1,14-1,26)	1,20 (1,14-1,26)
<b>Exclusion des enfants ayant reçu une délivrance d'antibiotique dans les 3 mois précédant la date de référence</b>					
Non exposés	11 462/4 602 952	0,25 (0,24-0,25)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 523/250 443	1,01 (0,97-1,05)	1,23 (1,17-1,28)	1,20 (1,14-1,26)	1,19 (1,14-1,25)
<b>Infections cutanées</b>					
<b>Période de grâce de 90 jours, lag de 0 jours</b>					
Non exposés	6 173/5 509 638	0,11 (0,11-0,11)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	458/366 239	0,13 (0,11-0,14)	1,20 (1,08-1,33)	1,14 (1,03-1,26)	1,13 (1,02-1,25)
<b>Période de grâce de 90 jours, lag de 7 jours</b>					
Non exposés	6 165/5 500 336	0,11 (0,11-0,11)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	420/351 533	0,12 (0,11-0,13)	1,15 (1,04-1,28)	1,10 (0,99-1,22)	1,08 (0,98-1,21)
<b>Période de grâce de 90 jours, lag de 30 jours (Analyse principale)</b>					
Non exposés	6 127/5 469 711	0,11 (0,11-0,11)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	360/303 384	0,12 (0,11-0,13)	1,16 (1,03-1,29)	1,10 (0,98-1,23)	1,08 (0,97-1,21)
<b>Période de grâce de 90 jours, lag de 60 jours</b>					
Non exposés	6 113/5 429 612	0,11 (0,11-0,12)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	285/241 009	0,12 (0,11-0,13)	1,13 (1,0-1,28)	1,06 (0,94-1,20)	1,05 (0,92-1,19)
<b>Période de grâce de 30 jours, lag de 7 jours</b>					
Non exposés	6 313/5 632 504	0,11 (0,11-0,11)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	272/219 369	0,12 (0,11-0,14)	1,21 (1,06-1,37)	1,14 (1,0-1,29)	1,12 (0,99-1,28)
<b>Au moins 2 délivrances d'IPP</b>					
Non exposés	6 274/5 609 357	0,11 (0,11-0,11)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	213/163 738	0,13 (0,11-0,15)	1,22 (1,06-1,40)	1,13 (0,98-1,30)	1,10 (0,96-1,27)
<b>Exclusion des grands prématurés et des enfants à risque d'infection grave</b>					
Non exposés	5 135/4 586 392	0,11 (0,11-0,12)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)



	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HR <sup>a</sup> <sup>b</sup> (IC 95%)	HR <sup>a</sup> <sup>c</sup> (IC 95%)
Exposés	250/239 402	0,10 (0,09-0,12)	1,05 (0,92-1,21)	1,02 (0,89-1,16)	1,00 (0,88-1,15)
Exclusion des enfants présentant un antécédent de pathologie digestive					
Non exposés	5 750/5 190 842	0,11 (0,11-0,11)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	326/278 551	0,12 (0,10-0,13)	1,16 (1,03-1,30)	1,11 (0,99-1,25)	1,09 (0,96-1,22)
Exclusion des enfants ayant reçu une délivrance d'antibiotique dans les 3 mois précédant la date de référence					
Non exposés	5 109/4 652 561	0,11 (0,11-0,11)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	290/253 053	0,11 (0,10-0,13)	1,18 (1,04-1,33)	1,11 (0,98-1,26)	1,10 (0,97-1,25)
<b>Infections musculosquelettiques</b>					
Période de grâce de 90 jours, lag de 0 jours					
Non exposés	2 456/5 520 959	0,04 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	256/366 458	0,07 (0,06-0,08)	1,54 (1,35-1,76)	1,41 (1,23-1,62)	1,32 (1,15-1,51)
Période de grâce de 90 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	2 458/5 511 662	0,04 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	239/351 747	0,07 (0,06-0,08)	1,48 (1,29-1,70)	1,36 (1,18-1,56)	1,27 (1,10-1,46)
Période de grâce de 90 jours, lag de 30 jours (Analyse principale)					
Non exposés	2 473/5 481 052	0,05 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	203/303 579	0,07 (0,06-0,08)	1,38 (1,19-1,60)	1,26 (1,09-1,46)	1,17 (1,01-1,37)
Période de grâce de 90 jours, lag de 60 jours					
Non exposés	2 480/5 440 967	0,05 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	164/241 179	0,07 (0,06-0,08)	1,30 (1,11-1,53)	1,18 (1,0-1,39)	1,09 (0,93-1,29)
Période de grâce de 30 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	2 553/5 643 900	0,05 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	144/219 513	0,07 (0,06-0,08)	1,49 (1,25-1,76)	1,34 (1,13-1,59)	1,24 (1,04-1,48)
Au moins 2 délivrances d'IPP					
Non exposés	2 555/5 620 764	0,05 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	121/163 867	0,07 (0,06-0,09)	1,29 (1,07-1,55)	1,14 (0,95-1,38)	1,04 (0,86-1,26)
Exclusion des grands prématurés et des enfants à risque d'infection grave					

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HR <sup>a</sup> <sup>b</sup> (IC 95%)	HR <sup>a</sup> <sup>c</sup> (IC 95%)
Non exposés	2 154/4 595 647	0,05 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	159/239 526	0,07 (0,06-0,08)	1,40 (1,19-1,66)	1,29 (1,09-1,53)	1,19 (1,0-1,41)
Exclusion des enfants présentant un antécédent de pathologie digestive					
Non exposés	2 336/5 201 321	0,04 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	193/278 718	0,07 (0,06-0,08)	1,44 (1,23-1,67)	1,31 (1,12-1,53)	1,22 (1,04-1,42)
Exclusion des enfants ayant reçu une délivrance d'antibiotique dans les 3 mois précédant la date de référence					
Non exposés	2 147/4 661 842	0,05 (0,04-0,05)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	162/253 211	0,06 (0,05-0,07)	1,41 (1,19-1,66)	1,27 (1,07-1,50)	1,18 (0,99-1,39)
<b>Infections du système nerveux</b>					
Période de grâce de 90 jours, lag de 0 jours					
Non exposés	1 998/5 513 452	0,04 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	293/351 607	0,08 (0,07-0,09)	1,59 (1,38-1,82)	1,49 (1,31-1,70)	1,44 (1,26-1,64)
Période de grâce de 90 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	1 998/5 513 452	0,04 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	293/351 607	0,08 (0,07-0,09)	1,59 (1,38-1,82)	1,46 (1,27-1,67)	1,40 (1,22-1,62)
Période de grâce de 90 jours, lag de 30 jours (Analyse principale)					
Non exposés	1 914/5 482 847	0,03 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	200/303 443	0,07 (0,06-0,08)	1,50 (1,27-1,76)	1,36 (1,15-1,60)	1,31 (1,11-1,54)
Période de grâce de 90 jours, lag de 60 jours					
Non exposés	1 861/5 442 775	0,03 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	136/241 051	0,06 (0,05-0,07)	1,50 (1,24-1,82)	1,33 (1,10-1,61)	1,28 (1,05-1,55)
Période de grâce de 30 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	2 076/5 645 670	0,04 (0,04-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	215/219 393	0,10 (0,09-0,11)	1,52 (1,30-1,78)	1,39 (1,19-1,63)	1,34 (1,15-1,58)
Au moins 2 délivrances d'IPP					
Non exposés	2 017/5 622 553	0,04 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	97/163 737	0,06 (0,05-0,07)	1,51 (1,22-1,88)	1,32 (1,06-1,63)	1,24 (1,0-1,54)

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HR <sup>a</sup> <sup>b</sup> (IC 95%)	HR <sup>a</sup> <sup>c</sup> (IC 95%)
<b>Exclusion des grands prématurés et des enfants à risque d'infection grave</b>					
Non exposés	1 565/4 597 360	0,03 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	155/239 427	0,06 (0,06-0,08)	1,43 (1,19-1,73)	1,35 (1,12-1,63)	1,30 (1,07-1,56)
<b>Exclusion des enfants présentant un antécédent de pathologie digestive</b>					
Non exposés	1 796/5 203 255	0,03 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	164/278 619	0,06 (0,05-0,07)	1,38 (1,15-1,64)	1,27 (1,06-1,51)	1,22 (1,02-1,46)
<b>Exclusion des enfants ayant reçu une délivrance d'antibiotique dans les 3 mois précédant la date de référence</b>					
Non exposés	1 640/4 663 168	0,04 (0,03-0,04)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	170/253 084	0,07 (0,06-0,08)	1,44 (1,21-1,73)	1,32 (1,10-1,57)	1,26 (1,05-1,51)
<b>Infections bactériennes</b>					
<b>Période de grâce de 90 jours, lag de 0 jours</b>					
Non exposés	25 126/5 426 890	0,46 (0,46-0,47)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	4 074/361 940	1,13 (1,09-1,16)	1,82 (1,76-1,89)	1,63 (1,57-1,69)	1,62 (1,56-1,68)
<b>Période de grâce de 90 jours, lag de 7 jours</b>					
Non exposés	24 943/5 417 493	0,46 (0,45-0,47)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	3 772/347 332	1,09 (1,05-1,12)	1,81 (1,74-1,87)	1,61 (1,55-1,67)	1,59 (1,53-1,66)
<b>Période de grâce de 90 jours, lag de 30 jours (Analyse principale)</b>					
Non exposés	24 715/5 386 573	0,46 (0,45-0,46)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	3 177/299 527	1,06 (1,02-1,10)	1,78 (1,71-1,85)	1,58 (1,51-1,64)	1,56 (1,50-1,63)
<b>Période de grâce de 90 jours, lag de 60 jours</b>					
Non exposés	24 565/5 346 109	0,46 (0,45-0,47)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 546/237 638	1,07 (1,03-1,11)	1,75 (1,68-1,83)	1,54 (1,48-1,61)	1,53 (1,46-1,60)
<b>Période de grâce de 30 jours, lag de 7 jours</b>					
Non exposés	26 144/5 548 259	0,47 (0,47-0,48)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 571/216 570	1,19 (1,14-1,23)	1,90 (1,82-1,99)	1,68 (1,60-1,75)	1,65 (1,58-1,72)
<b>Au moins 2 délivrances d'IPP</b>					
Non exposés	25 927/5 525 025	0,47 (0,46-0,48)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
Exposés	1 965/161 076	1,22 (1,17-1,28)	1,83 (1,75-1,92)	1,59 (1,52-1,67)	1,57 (1,49-1,64)
Exclusion des grands prématurés et des enfants à risque d'infection grave					
Non exposés	20 829/4 516 852	0,46 (0,45-0,47)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 359/236 564	1,0 (0,96-1,04)	1,65 (1,58-1,73)	1,53 (1,46-1,60)	1,52 (1,45-1,59)
Exclusion des enfants présentant un antécédent de pathologie digestive					
Non exposés	22 870/5 114 634	0,45 (0,44-0,45)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 762/275 357	1,0 (0,97-1,04)	1,73 (1,66-1,80)	1,55 (1,49-1,62)	1,53 (1,47-1,60)
Exclusion des enfants ayant reçu une délivrance d'antibiotique dans les 3 mois précédant la date de référence					
Non exposés	21 007/4 582 788	0,46 (0,45-0,46)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	2 554/249 835	1,02 (0,98-1,06)	1,74 (1,67-1,82)	1,55 (1,48-1,62)	1,53 (1,47-1,60)
<b>Infections virales</b>					
Période de grâce de 90 jours, lag de 0 jours					
Non exposés	65 643/5 182 911	1,27 (1,26-1,28)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	21 203/346 244	6,12 (6,04-6,21)	1,42 (1,40-1,45)	1,36 (1,33-1,38)	1,35 (1,33-1,37)
Période de grâce de 90 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	63 301/5 173 239	1,22 (1,21-1,23)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	19 002/331 939	5,72 (5,64-5,81)	1,40 (1,38-1,43)	1,34 (1,31-1,36)	1,33 (1,30-1,35)
Période de grâce de 90 jours, lag de 30 jours (Analyse principale)					
Non exposés	58 833/5 141 632	1,14 (1,14-1,15)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	14 598/285 310	5,12 (5,03-5,20)	1,38 (1,36-1,41)	1,31 (1,28-1,34)	1,30 (1,28-1,33)
Période de grâce de 90 jours, lag de 60 jours					
Non exposés	54 477/5 100 636	1,07 (1,06-1,08)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	10 414/225 248	4,62 (4,54-4,71)	1,38 (1,35-1,41)	1,30 (1,27-1,33)	1,30 (1,27-1,33)
Période de grâce de 30 jours, lag de 7 jours					
Non exposés	68 127/5 298 560	1,29 (1,28-1,30)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	14 176/206 621	6,86 (6,75-6,97)	1,47 (1,45-1,50)	1,41 (1,38-1,43)	1,39 (1,36-1,41)
Au moins 2 délivrances d'IPP					

	Événements/PA, n/N	Incidence <sup>a</sup> (IC 95%)	HR brut (IC 95%)	HRa <sup>b</sup> (IC 95%)	HRa <sup>c</sup> (IC 95%)
Non exposés	65 449/5 275 811	1,24 (1,23-1,25)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	7 982/151 130	5,28 (5,17-5,40)	1,45 (1,42-1,49)	1,37 (1,34-1,40)	1,37 (1,33-1,40)
Exclusion des grands prématurés et des enfants à risque d'infection grave					
Non exposés	52 176/4 295 327	1,21 (1,20-1,23)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	12 441/224 406	5,54 (5,45-5,64)	1,33 (1,30-1,36)	1,31 (1,28-1,33)	1,31 (1,28-1,33)
Exclusion des enfants présentant un antécédent de pathologie digestive					
Non exposés	54 213/4 892 587	1,11 (1,10-1,12)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	12 535/263 258	4,76 (4,68-4,85)	1,35 (1,32-1,37)	1,29 (1,26-1,32)	1,29 (1,27-1,32)
Exclusion des enfants ayant reçu une délivrance d'antibiotique dans les 3 mois précédant la date de référence					
Non exposés	52 910/4 356 888	1,21 (1,20-1,22)	1 (Réf.)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Exposés	13 326/236 595	5,63 (5,54-5,73)	1,39 (1,36-1,42)	1,32 (1,30-1,35)	1,31 (1,28-1,34)

<sup>a,b,c</sup>Voir Annexes 3 - Table S6

**Titre :** Utilisation et sécurité des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons - Études à partir du Système national des données de santé (SNDS)

**Mots clés :** Inhibiteurs de la pompe à protons, Utilisation, Effets indésirables, SNDS

**Résumé :** Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments indiqués dans le traitement des pathologies liées à l'acidité gastrique, telles que le reflux gastro-œsophagien (RGO), et les ulcères gastroduodénaux. Ces médicaments sont très efficaces, et perçus comme globalement bien tolérés à court terme. Ils se sont donc rapidement imposés comme le traitement de référence de ces pathologies, et leur usage s'est largement banalisé. Cette thèse a été réalisée à partir du système national des données de santé (SNDS), dans un contexte de surutilisation des IPP, et de résurgence, dans la littérature, au cours de la dernière décennie, de signaux relatifs à la survenue potentielle d'effets indésirables graves. Dans une étude descriptive, nous avons montré que 15,4 millions d'adultes avaient reçu une délivrance d'IPP en 2015, soit presque 30% de la population française. Le traitement était fréquemment initié en dehors des recommandations, majoritairement en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS, en l'absence de facteur de risque identifiable justifiant la prophylaxie par IPP. Dans une étude cas-témoin, nous avons observé une augmentation modeste du risque de cancer pancréatique associé à l'utilisation d'IPP à long terme. Enfin, dans une étude de cohorte chez l'enfant, nous avons retrouvé une augmentation du risque d'infections graves associée à l'utilisation d'IPP. Compte tenu de l'utilisation massive et du mésusage des IPP, les relations observées, même de faible magnitude, peuvent avoir un impact important en termes de santé publique.

**Title:** Use and safety of proton pump inhibitors – Studies based on the French national health data system (SNDS)

**Keywords :** Proton pump inhibitors, Drug utilization, Adverse Drug Events, SNDS

**Abstract:** Proton pump inhibitors (PPI) are drugs indicated for the treatment of gastric acid-related diseases, such as gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcers. These drugs are very effective and are perceived as being generally safe in short-term. Thus they have rapidly become the reference treatment for these pathologies, and their use has spread widely. This work, based on the French national health data system (SNDS), was conducted in a context of overuse, and resurgence in the literature, during the last decade, of signals related to the potential occurrence of serious adverse events. In a descriptive study, we showed that 15.4 million adults were PPI users in 2015, *i.e.* almost 30% of the French population. Treatment was frequently initiated outside of the recommendations, most often in prevention of gastroduodenal lesions due to NSAIDs, in the absence of identifiable risk factors justifying PPI prophylaxis. In a case-control study, we observed a modest increase in the risk of pancreatic cancer associated with long-term PPI use. In a cohort study in children, we found an increased risk of serious infections associated with PPI use. Given the massive use and misuse of PPIs, the relationships observed, even of small magnitude, may have a significant impact in terms of public health.