



HAL
open science

Association entre les traitements par inhibiteurs de la pompe à protons et la survenue des gastro-entérites en période épidémique hivernale, étude de cohorte, France, 2015-2016

Laure Sabatte

► **To cite this version:**

Laure Sabatte. Association entre les traitements par inhibiteurs de la pompe à protons et la survenue des gastro-entérites en période épidémique hivernale, étude de cohorte, France, 2015-2016. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02996827

HAL Id: dumas-02996827

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02996827v1>

Submitted on 9 Nov 2020

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 63

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Association entre les traitements par inhibiteurs de la pompe à protons
et la survenue des gastro-entérites en période épidémique hivernale,
étude de cohorte, France, 2015-2016

Présentée et soutenue publiquement
le 30 avril 2019

Par

Laure SABATTE

Née le 27 mars 1989 à Eaubonne (95)

Dirigée par M. Le Professeur Thomas Hanslik, PU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Brigitte Ranque, PU-PH Présidente

Mme Le Docteur Céline Buffel du Vaure, MCU

M. Le Docteur Alain Simavonian, MG

Remerciements

A Madame le Professeur Brigitte Ranque

De me faire l'honneur de présider ce jury et d'accepter d'évaluer mon travail. Je tiens à vous témoigner mon respect et ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Céline Buffel De Vaure

De me faire l'honneur de participer à ce jury. Je vous présente mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Alain Simavonian

De me faire l'honneur de participer à ce jury, de m'avoir guidée durant ces dernières années et de continuer à me faire confiance. Veuillez accepter ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Thomas Hanslik

D'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie infiniment pour votre encadrement, votre disponibilité et votre soutien durant ce travail.

Merci à IQVIA France d'avoir accepté de partager sa base de données afin que je puisse réaliser ce travail. Merci à l'équipe du Réseau Sentinelles de m'avoir épaulée et guidée et en particulier merci au Dr Thierry Blanchon, au Dr Olivier Steichen, au Pr Pierre-Yves Boëlle et au Dr Cécile Souty. Un grand merci à Ana Vilcu, sans qui rien n'aurait été possible, merci pour ce long travail de collaboration, toujours dans la bonne humeur.

A ma famille

A mes parents pour votre soutien indéfectible depuis toujours, pour les valeurs que vous m'avez transmises, pour vos bons conseils. Merci de m'avoir accompagnée dans les moments de doutes comme dans les moments de joie. Merci de croire en moi. Je suis fière d'être votre fille.

A mon frère pour ta bienveillance, ta curiosité, ton ingénuité. Merci pour nos frasques juvéniles et notre enfance heureuse.

A ma sœur, merci pour ta présence réconfortante, ton soutien précieux, tes idées tranchées et pour les liens serrés qui nous unissent.

A mes grands-parents, mes oncles et mes tantes, merci pour votre présence apaisante et vos encouragements tout au long de ces années.

A la famille Belas

Merci de m'avoir accueillie à bras ouverts dans votre famille, merci pour vos conseils précieux et vos encouragements. Je suis heureuse de faire partie des vôtres.

A mes amis

Aux angevins, merci de faire partie de ma vie, merci d'avoir été là depuis le début. Même si c'est la médecine qui nous a réunis, notre amitié va bien au-delà. Merci pour tous les moments partagés ensemble et pour ceux à venir.

Aux amis de toujours, les trois beaucouzéens, merci d'être toujours là, après déjà 25 ans d'amitié et de souvenirs partagés, et pour encore de nombreuses années, j'en suis sûre.

Aux nouveaux amis, Flo et Laura, Aude et les membres du GEPI, vous êtes mon coup de foudre, merci pour votre bonne humeur et votre dynamisme, vous savez me remotiver dans les moments d'incertitude. Vous êtes une super équipe.

A Maxime

Merci pour ta présence, ta patience, ton écoute bienveillante, ton amour, ton soutien à chaque épreuve de ma vie. Merci de me supporter et de me comprendre. Merci d'être si doux et attentionné. Merci de me faire rire. Tu es mon partenaire de vie, mon complice, mon amour. Merci de partager ma vie et de la rendre chaque jour plus belle.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
SERMENT D'HIPPOCRATE	4
LISTE DES ABREVIATIONS	7
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	9
PARTIE 1 : INTRODUCTION	10
1.1 LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	12
1.1.1 LES MEDICAMENTS DISPONIBLES	12
1.1.2 MECANISME D'ACTION	13
1.1.3 RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT	14
1.1.4 UNE UTILISATION MASSIVE EN FRANCE	17
1.1.5 LES IPP EN PEDIATRIE	19
1.1.6 EFFETS INDESIRABLES A COURT TERME ET EFFET REBOND	20
1.1.7 EFFETS INDESIRABLES A LONG TERME	20
1.1.8 LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	22
1.1.9 DES EFFETS INDESIRABLES INFECTIEUX	23
1.1.10 PHYSIOPATHOLOGIE DES COMPLICATIONS INFECTIEUSES	24
1.2 LE NOROVIRUS	25
1.2.1 VIROLOGIE DU NOROVIRUS	25
1.2.2 ÉPIDEMIOLOGIE	25
1.2.3 LES SIGNES CLINIQUES	26
1.2.4 DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION A NOROVIRUS	28
1.2.5 MODES DE TRANSMISSION DES GASTRO-ENTERITES AIGUËS	28
1.2.6 TRAITEMENT DES GASTRO-ENTERITES AIGUËS	29
1.2.7 STRATEGIE DE LUTTE CONTRE LES INFECTIONS	29
1.3 TRAVAIL DE THESE	31
PARTIE 2 : ASSOCIATION ENTRE LES TRAITEMENTS PAR INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET LA SURVENUE DES GASTRO-ENTERITES EN PERIODE EPIDEMIQUE HIVERNALE, ETUDE DE COHORTE, FRANCE, 2015-2016	33
2.1 RESUME	33
2.2 INTRODUCTION	34
2.3 METHODES	35
2.3.1 TYPE D'ETUDE	35
2.3.2 SOURCE DE DONNEES	35
2.3.3 PERIODE D'ETUDE	36
2.3.4 POPULATION D'ETUDE	37
2.3.5 EXPOSITION AUX IPP - DEFINITION ET METHODE D'ESTIMATION	38
2.3.6 SELECTION DES NON-EXPOSES	40
2.3.7 DEFINITION DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	40
2.3.8 FACTEURS DE CONFUSION	40
2.3.9 ANALYSES STATISTIQUES	41
2.4 RESULTATS	43

2.5 DISCUSSION	45
BIBLIOGRAPHIE	48
CONCLUSION DE LA THESE	58
ANNEXES	59
ANNEXE 1. CATEGORIES DE PRESCRIPTEURS LIBERAUX	59
ANNEXE 2. POSOLOGIES DES IPP	59

Liste des abréviations

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

RGO : reflux gastro-œsophagien

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

HP : *Helicobacter pylori*

AMM : autorisation de mise sur le marché

GEA : gastro-entérite aiguë

HAS : Haute Autorité de Santé

anti-H2 : antihistaminique de type 2

pH : potentiel hydrogène

g : gramme

ORL : oto-rhino-laryngologie

% : pourcentage

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

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CYP : cytochrome P450

OR : Odd Ratio

IC 95% : intervalle de confiance 95%

p : valeur-p

ARN : acide ribonucléique

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

°C : degré

EIA : dosages immuno-enzymatiques ou enzyme immunoassays

LTD : Longitudinal Treatment Dynamics

CEPS : comité économique des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

RT-PCR : réaction en chaîne par polymérase par transcription inverse

MPR : Medication Possession Ratio

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

N : délivrance d'IPP

DCI : Dénomination Commune Internationale

EphMRA : Association européenne de recherche sur le marché pharmaceutique

CIP : code identifiant de présentation

RR : Risque Relatif

QR : quartile

P : probabilité

NNH : number needed to harm

SRO : solutés de réhydratation orale

Ddd RCP : Dose journalière recommandée

O : voie orale

Liste des figures et tableaux

Figure 1. Diagramme de flux : sélection des sujets exposés inclus dans l'étude	p.52
Tableau 1. Définition de la période d'étude	p.53
Tableau 2. Distribution des inhibiteurs de la pompe à proton délivrés durant la période d'étude, en nombre de boîtes	p 54
Tableau 3. Spécialités des prescripteurs d'inhibiteurs de la pompe à protons	p 55
Tableau 4. Caractéristiques de la population étudiée	p 56
Tableau 5. Incidence des gastro-entérites en fonction de l'exposition aux inhibiteurs de la pompe à protons	p 57

Partie 1 : Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), sont des médicaments largement prescrits pour diminuer l'acidité gastrique. Leur consommation en France ne cesse d'augmenter (1).

En France, cinq IPP sont commercialisés : l'oméprazole, l'ésooméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole et le pantoprazole.

Les IPP réduisent la sécrétion d'acide chlorhydrique par l'estomac et sont indiqués dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et des œsophagites, la prévention de lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez certains sujets, le syndrome de Zollinger-Ellison, le traitement des ulcères gastriques et duodénaux et l'éradication d'*Helicobacter pylori* (HP). Ils sont également souvent prescrits hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la dyspepsie ou chez des patients traités par AINS sans facteur de risque d'ulcère gastroduodéal. Dans la plupart des indications, la durée moyenne des traitements est de quatre à huit semaines, mais ces traitements sont parfois poursuivis au long cours.

Les IPP sont globalement considérés comme des médicaments bien tolérés (2), mais leurs interactions médicamenteuses sont fréquentes et peuvent modifier le métabolisme de certains médicaments (3). Ils présentent également des effets indésirables non négligeables à court et à long terme, tels que l'effet rebond, les fractures osseuses, la malabsorption ou les effets indésirables infectieux, notamment pulmonaires et digestifs (3).

L'augmentation du risque infectieux lié à la prise d'IPP serait une conséquence de la diminution de l'acidité gastrique, première ligne de défense contre les pathogènes ingérés. Plusieurs études ont montré une association entre la consommation d'IPP et la survenue de gastro-

entérites bactériennes ou virales. Chaque année en France, une épidémie hivernale de gastro-entérites aiguës (GEA) virales, entraîne une augmentation du nombre de consultations en médecine générale. L'épidémie s'observe habituellement entre décembre et janvier avec un pic, le plus souvent au cours des deux premières semaines de janvier (4). La majorité des pathogènes responsables des GEA sont les norovirus et les rotavirus.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons voulu évaluer l'impact éventuel de la prise d'un IPP sur le risque de survenue d'une GEA hivernale.

1.1 Les inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont utilisés pour diminuer la quantité d'acide produite par l'estomac.

Ils ont quatre indications principales (5) :

- Traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'œsophagite par RGO chez l'adulte et l'enfant,
- Prévention chez les patients à risque et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- Éradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux,
- Traitement du syndrome de Zollinger Ellison

Ils ont aussi une indication dans le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse.

1.1.1 Les médicaments disponibles

Il existe 5 molécules différentes, dont trois sont génériques (5).

- Ésoméprazole (Inexium®). Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.
- Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro® et génériques). Demi-dose : 15 mg. Pleine dose : 30 mg.
- Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques). Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.
- Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp® et génériques). Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.
- Rabéprazole (Pariet®). Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.

La réévaluation de la Haute Autorité de Santé (HAS) n'a pas démontré de différence cliniquement pertinente entre les différents IPP, que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance.

1.1.2 Mécanisme d'action

Les antisécrétoires (IPP et antihistaminiques de type 2 (anti-H2)) inhibent la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac. Les IPP bloquent l'enzyme H⁺K⁺ATPase responsable de la sécrétion de l'ion H⁺ au pôle apical de la cellule. Les anti-H2 bloquent les récepteurs membranaires H2 à l'histamine au pôle vasculaire (5).

Le potentiel hydrogène (pH) gastrique est habituellement < à 2 (6). Ce pH est bactéricide pour la plupart des bactéries (7). Les IPP maintiennent le pH gastrique au-dessus de 4 pendant dix à quatorze heures sur le nyctémère en fonction des principes actifs et de la posologie utilisée (5).

La biodisponibilité des IPP administrés par voie orale, bien que moyenne en tout début de traitement, augmente rapidement, permettant un contrôle rapide et efficace de la sécrétion acide. L'effet maximal est obtenu en deux à quatre jours selon la molécule. L'inhibition de la sécrétion acide est dose-dépendante (5).

Les IPP sont rapidement métabolisés par le foie avec une demi-vie sanguine de l'ordre de deux heures (6).

1.1.3 Recommandations de traitement

Les IPP doivent être administrés en une prise avant le premier repas de la journée pour obtenir un effet antisécrétoire maximal (8).

- Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite (5): IPP demi-dose pendant quatre semaines ou pleine dose en cas de réponse insuffisante pour le lansoprazole et l'oméprazole
- Traitement de l'œsophagite par RGO (5): IPP pleine dose pendant quatre à huit semaines. Pour l'oméprazole, en cas d'œsophagite sévère résistante au bout de quatre semaines, on double la dose pendant quatre semaines. Pour le pantoprazole, on reste à demi-dose en cas d'œsophagite légère.
- Traitement d'entretien et prévention des récurrences de l'œsophagite par RGO (5): IPP à la dose minimale efficace. Pour le pantoprazole, on recommande la pleine dose en cas de récurrence. Pour l'ésoméprazole, on reste à demi-dose.
- Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque (patients traités par AINS de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde) (5): oméprazole pleine dose jusqu'à la fin du traitement par AINS ou lansoprazole, pantoprazole ou ésoméprazole à demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS. Le rabéprazole n'a pas cette indication.
- Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS (5): lansoprazole et oméprazole pleine dose pendant quatre à six semaines. Esoméprazole demi-dose

pendant quatre à six semaines. Le pantoprazole et le rabéprazole n'ont pas cette indication.

- Éradication d'*Helicobacter pylori* en association à une antibiothérapie appropriée, en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale avec infection par HP (5): lansoprazole, oméprazole, pantoprazole ou rabéprazole pleine dose deux fois par jour pendant sept jours ou ésoméprazole demi-dose deux fois par jour pendant sept jours.
- Ce traitement est associé à un traitement antibiotique : clarithromycine 1 gramme (g) par jour et amoxicilline 2 g par jour pendant sept jours ; En cas de contre-indication à la clarithromycine, on recommande amoxicilline 2 g par jour et métronidazole ou tinidazole 1 g par jour pendant sept jours ; en cas de contre-indication aux betalactamines, on recommande clarithromycine 1g par jour et métronidazole ou tinidazole 1 g par jour.
- Traitement de l'ulcère gastrique évolutif sans infection à *Helicobacter pylori* (5): IPP pleine dose pendant quatre à huit semaines (quatre à six semaines pour l'oméprazole ; six à douze semaines pour le rabéprazole). L'ésoméprazole n'a pas cette indication.
- Traitement de l'ulcère duodéal évolutif sans infection à *Helicobacter pylori* (5): IPP pleine dose pendant quatre semaines (deux semaines pour le lansoprazole si la cicatrisation est complète ; quatre à huit semaines pour le rabéprazole). L'ésoméprazole n'a pas cette indication.

Les IPP n'ont pas l'AMM dans le soulagement de manifestations extradiigestives isolées pouvant être liées à un RGO, telles que les symptômes ORL, la toux chronique, l'asthme ou

les douleurs thoraciques d'origine non cardiaque. Les IPP ne doivent pas être utilisés comme traitement d'épreuve ou test thérapeutique (5).

Les IPP n'ont pas l'AMM pour le traitement de la dyspepsie (8). La dyspepsie regroupe un ensemble de symptômes situés dans la partie haute de l'abdomen, liés à la prise alimentaire, persistant ou récidivant depuis plus de 3 mois. Si ces symptômes sont associés à des signes d'alarme tels que dysphagie, vomissements, amaigrissement, douleur nocturne, signes d'anémie ou à des facteurs de risque (antécédent d'ulcère ou utilisation d'AINS), une endoscopie doit être pratiquée. Le bénéfice des IPP dans cette indication s'observe chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien atypique.

1.1.4 Une utilisation massive en France

Les IPP sont des médicaments largement utilisés dans la pratique médicale, tout particulièrement en médecine générale d'où proviennent un peu plus de 90% des prescriptions (9). L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) rapporte qu'en 2013, l'ésoméprazole, l'oméprazole et le pantoprazole faisaient partie des trente substances actives les plus vendues en officines de ville. Leur prescription est en constante progression avec des prescriptions au long cours de plus en plus fréquentes (10). Entre 2002 et 2005, le nombre de boîtes d'IPP vendues a augmenté en moyenne de 10 % par an, passant de 36 millions de boîtes en 2002 à 48 millions en 2005 (1). Entre juin 2008 et mai 2009, près de 58 millions de boîtes d'IPP ont été distribuées en France par les pharmaciens d'officine (9).

En 2004, une étude prospective chez les patients hospitalisés dans le service de médecine interne de Rouen a montré que 30,7 % étaient sous IPP. La durée du traitement par IPP était supérieure à un an dans 51 % des cas (11).

Une étude transversale réalisée en 2005 dans vingt unités de court séjour du centre hospitalier universitaire de Rouen a montré que 41% des patients hospitalisés avait un traitement par IPP (12).

Une étude prospective publiée en 2008, réalisée au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Poitiers, a montré que 33,5% des patients hospitalisés dans le service de gériatrie étaient traités par IPP (13).

En 2013, à Bordeaux, une étude a analysé les modalités de prescription des IPP prescrits aux patients, préalablement à leur hospitalisation, dans un service de médecine interne. Sur les

687 admissions enregistrées sur cinq mois, plus de 25% des prescriptions de ville contenaient des IPP, dont 32 % étaient en accord avec les indications d'AMM (14).

Parmi les 257 patients de plus de 75 ans hospitalisés en médecine aiguë gériatrique du centre hospitalier de Saint-Malo entre le 1er juin et le 31 juillet 2015, 40,1% étaient traités par IPP à leur entrée à l'hôpital (15).

En 2016, une étude incluant tous les patients admis dans le service de post-urgence gériatrique du CHU de Toulouse a montré que 35,7 % d'entre eux étaient traités par IPP. Plus d'un tiers des patients ont été exposés au-delà d'un an, avec une non-conformité de prescription chez environ 40 % des patients (16).

Une étude observationnelle publiée en 2017 portant sur les patients de 75 ans et plus, admis dans le service de gériatrie aiguë du CHU de Dijon sur une période de six mois, a montré que 33 % de ces patients avaient un IPP dans leur prescription à l'admission et que le taux de prescriptions inappropriées d'IPP était de 60 % (17).

En France on constate que la prévalence des IPP varie de 25 à 40% selon les régions étudiées. Il s'agit de prescriptions au long cours pour 30 à 50% des cas. Un nombre important de prescriptions d'IPP sont faites dans des situations cliniques hors AMM. En l'état actuel des connaissances, ces prescriptions sont injustifiées, notamment dans la dyspepsie fonctionnelle, la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

1.1.5 Les IPP en pédiatrie

Selon une étude américaine observationnelle rétrospective qui a utilisé des données de 1999 à 2004 provenant de 4 centres de santé, l'utilisation des IPP chez les nourrissons a quadruplé entre 2000 et 2003. Le lansoprazole et l'oméprazole étaient presque exclusivement utilisés. Le traitement de près de la moitié des patients a débuté au quatrième mois de leur vie (18).

Bien que le RGO survienne chez les nourrissons, il reste rare. Chez un enfant présentant un RGO probable ou prouvé, les avantages de prendre un médicament anti-acide, en dose appropriée, l'emportent sur les risques et, dans la plupart des cas, surpassent largement les risques de chirurgie anti-reflux, en raison de sa morbidité et de son taux d'échec. En raison de la prévalence élevée des régurgitations, des pleurs inexplicables ou la combinaison des deux chez les nourrissons en bonne santé, ces symptômes ne constituent pas une maladie et ne justifient pas d'un traitement médicamenteux. Un nourrisson qui ne répond pas à deux semaines d'un traitement par anti-H2 à dose thérapeutique complète est peu susceptible de présenter un RGO. Quand une réponse incomplète est observée, un IPP peut être essayé, dans un temps limité de deux semaines (19).

Une étude de cohorte rétrospective présentée lors de la réunion des Sociétés d'éducation pédiatrique en mai 2017 à San Francisco, a analysé les prescriptions de 874 447 enfants non diagnostiqués, nés dans le système de santé militaire de 2001 à 2013. Les données de pharmacie ambulatoire des six premiers mois de la vie ont permis d'identifier des IPP chez 6943 nourrissons, des anti-H2 chez 67 096 et les deux chez 10 777, soit environ 10% de la cohorte entière. Les résultats ont montré que lorsque les enfants recevaient des IPP au cours des six premiers mois de la vie, la probabilité de fracture augmentait de 22% avec un intervalle médian de 5,8 ans après l'utilisation des IPP. Lorsque les médicaments étaient utilisés en association avec des anti-H2, le risque s'élevait à 31% (20).

1.1.6 Effets indésirables à court terme et effet rebond

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec cette classe médicamenteuse sont les diarrhées, les nausées et vomissements, les douleurs abdominales et les céphalées. Comme le montre une étude anglaise, l'incidence des diarrhées varie de 0,18 à 0,39 pour 1000 jours d'exposition selon l'IPP utilisé, celle des nausées et vomissements de 0,16 à 0,22, celle des douleurs abdominales de 0,17 à 0,21 et celle des céphalées de 0,10 à 0,17 (21). Ces effets indésirables touchent moins de 5 % des patients traités par IPP et disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement (3).

D'autre part, plusieurs études montrent qu'il existe un effet rebond après l'arrêt d'un traitement par IPP. Une cure de quatre semaines de pantoprazole semble induire des symptômes dyspeptiques chez des sujets *Helicobacter pylori*-négatifs sains et asymptomatiques (22). L'hypersécrétion acide de rebond serait induite par l'augmentation de la masse des cellules pariétales, et aussi celle des cellules enterochromaffin-like. Cette hypersécrétion dure plus de huit semaines après l'arrêt du traitement (23). La conséquence de cet effet rebond est une dépendance aux IPP. Des essais multicentriques, randomisés, en double insu ont montré que parmi des patients recevant un IPP au long cours, moins d'un tiers parvenaient à arrêter le traitement sans reprise des symptômes ou altération de la qualité de vie (24). L'utilisation d'IPP à la demande peut augmenter le risque de rechute des symptômes par rapport à une utilisation continue et il semble y avoir un risque accru d'œsophagite par rebond avec un traitement à la demande et un arrêt brusque du traitement (25).

1.1.7 Effets indésirables à long terme

Une revue de la littérature réalisée en 2012 par Roulet et al a mis en évidence plusieurs effets indésirables graves dans ce contexte d'exposition chronique (3) :

- Le risque fracturaire : une durée de traitement par IPP supérieure à un an était associée à un risque augmenté de 44% de fracture du col du fémur et augmentait avec la durée du traitement et la dose journalière médiane administrée. Il existe un lien entre une exposition régulière aux IPP et l'augmentation du risque de fracture vertébrale.
- Le risque rénal : des cas de néphrites tubulo-interstitielles ont été rapportés avec tous les IPP avec une fréquence croissante, concomitante à la consommation des IPP.
- La carence en vitamine B12 : sous l'effet de l'acidité gastrique, la vitamine B12 est libérée des protéines auxquelles elle est liée. Elle peut ensuite se lier au facteur intrinsèque et être absorbée dans l'iléon. Les IPP peuvent altérer l'absorption de la vitamine B12 en interférant avec la digestion des protéines.
- L'hypomagnésémie : les IPP pourraient interférer avec le transport du magnésium au niveau de la barrière intestinale et augmenter les pertes digestives de magnésium. Des cas d'hypomagnésémie sévère ont été rapportés chez des patients recevant un IPP au long cours.
- La carence martiale : la façon dont les IPP modifie l'absorption du fer n'est pas clairement établie et les résultats des études sont souvent contradictoires. En effet, plusieurs études suggèrent qu'il existe un risque de carence martiale induite par les IPP (26) mais aucun déficit martial cliniquement significatif n'a été retrouvé chez 109 patients traités depuis six ans en moyenne par oméprazole pour un syndrome de Zollinger-Ellison (27). En revanche, chez des patients atteints d'hémochromatose héréditaire, un traitement au long cours par IPP a été associé à une diminution significative de l'absorption du fer et du nombre annuel de phlébotomies (28).

- Les données actuellement disponibles ne sont toutefois pas suffisantes pour confirmer l'impact clinique de ces différentes carences.

1.1.8 Les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses des IPP sont fréquentes. Les IPP peuvent modifier l'absorption ou l'élimination des médicaments par différents mécanismes (3).

Par altération de l'absorption des médicaments : en modifiant le pH gastrique, les IPP diminuent la dissolution et la solubilisation de certains médicaments administrés per os, tels que des antifongiques (itraconazole), des immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil) ou encore des antirétroviraux (atazanavir, indinavir, nelfinavir). À l'inverse, ils peuvent augmenter la résorption de certains médicaments comme le saquinavir. L'oméprazole augmente la biodisponibilité de la digoxine et de la nifédipine en inhibant au niveau intestinal l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP) et la glycoprotéine P, un des principaux transporteurs d'efflux. La prise concomitante d'un IPP réduit l'efficacité antiagrégante de l'aspirine chez des patients atteints d'une coronaropathie.

Par altération du métabolisme hépatique des médicaments : tous les IPP, à l'exception du rabéprazole, sont principalement métabolisés par les isoenzymes 2C19 et 3A4 du CYP, dont ils sont parallèlement des inhibiteurs plus ou moins puissants. L'oméprazole est également un inducteur modéré du CYP 1A2. Il existe donc un risque d'interaction pharmacocinétique avec les médicaments qui sont des substrats majeurs de ces isoformes.

Par altération de l'élimination rénale des médicaments : l'administration d'un IPP juste avant ou en même temps que du méthotrexate prescrit à hautes doses peut entraîner un retard à l'élimination de ce dernier et majorer son risque d'effets indésirables.

1.1.9 Des effets indésirables infectieux

L'utilisation des IPP semble par ailleurs être associée à certaines infections digestives et pulmonaires. Une méta-analyse de 33 études réalisée aux Etats-Unis, au Canada, en Europe et en Corée du Sud a montré une augmentation significative du risque d'infection à *Clostridium difficile* lors de la prise d'IPP chez l'adulte (OR 1,58 ; IC 95% [1,13 ; 2,21]; p = 0.008) (29). Une autre méta-analyse a montré qu'il existait un risque accru d'infections à *Clostridium difficile* récidivantes chez les patients qui avait un traitement supprimeur de l'acidité gastrique (IPP ou anti-H2), avec un OR à 1,52, IC 95% [1,20-1,94], p<0,001) (30).

Une étude de cohorte a également identifié une association entre l'utilisation des IPP et le taux d'hospitalisation pour gastro-entérite, toute étiologie confondue avec un OR à 1,6 ; IC 95% [1,5 ; 1,7] (31).

En 2013, une association entre l'utilisation des IPP et la survenue de salmonellose non typhique a été montrée en Grande-Bretagne avec un OR à 8,8 ; IC 95% [2,0 ; 38,3] (32).

En population pédiatrique, l'utilisation d'IPP était associée à un risque accru de gastro-entérite aiguë et de pneumonie communautaire chez les enfants traités pour un RGO (33,34). Une étude cas-témoin rétrospective portant sur 138 enfants a montré que le traitement par IPP était significativement associé à l'infection à *Clostridium difficile* (OR 1,8 ; IC 95% [1,0 ; 3,1]) (35).

Concernant les infections respiratoires, une étude cas-témoin nichée dans une cohorte issue d'une base de données de médecine générale hollandaise (36) ainsi qu'une étude cas-témoin danoise (37) ont conclu à une association entre la prise d'IPP et une augmentation du risque de pneumopathie communautaire, OR 2,34 ; IC 95% [1,4 ; 4,1] et OR 1,5 ; IC 95% [1,3 ; 1,7] respectivement, en particulier lors de l'initiation du traitement. Par ailleurs, une étude

rétrospective américaine a mis en évidence une augmentation de la fréquence des pneumonies nosocomiales chez les patients recevant une prophylaxie de l'ulcère de stress par pantoprazole versus ranitidine (OR 2,7 ; IC 95% [1,1 ; 6,7]; p = 0,034) (38).

1.1.10 Physiopathologie des complications infectieuses

Physiologiquement, la colonisation bactérienne par les microbes entériques exogènes est tenue en échec par un certain nombre de mécanismes de défense tels que l'acidité gastrique, la microflore intestinale, l'immunité intestinale locale, la motilité intestinale, la sécrétion intestinale et la barrière épithéliale (7).

L'augmentation du risque infectieux lié à la prise d'IPP résulterait de la diminution de l'acidité gastrique, première ligne de défense contre les pathogènes ingérés. L'hypochlorhydrie engendrée par la diminution de l'acidité de l'estomac favorise la croissance de la microflore gastro-intestinale, augmente la translocation bactérienne, modifie divers immunomodulateurs et anti-inflammatoires (7) et affecte le microbiome gastro-intestinal (39). Les IPP pourraient également altérer la fonctionnalité des leucocytes par effet direct (3).

1.2 Le norovirus

La dénomination « Norovirus » fait référence à la ville de Norwalk, dans l'État d'Ohio, aux États-Unis, où une épidémie scolaire de gastroentérite est survenue en 1968. Les norovirus appartiennent à la famille des Caliciviridae. Ce sont des virus non encapsulés, dont le génome se compose d'un simple brin d'acide ribonucleique (ARN). Les gastroentérites à norovirus se produisent tout au long de l'année, avec une prédominance pour la période de novembre à février (40). Parmi les cas de maladies d'origine alimentaire dus à des agents connus, les virus de type Norwalk représentent plus de 67% des cas, 33% des hospitalisations et 7% des décès (41).

1.2.1 Virologie du Norovirus

Le génome du norovirus humain est composé d'un ARN linéaire à sens positif d'une longueur de 7,6 kb. Les infections à norovirus humains sont causées, par ordre décroissant de fréquence, par GII (principalement GII.4), GI, et, dans une mesure très limitée, GIV (42).

1.2.2 Épidémiologie

Le norovirus est une cause bien décrite de gastro-entérite épidémique dans les populations adultes et pédiatriques. Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis estiment que les norovirus sont responsables de 60% des cas de GEA, soit 21 millions de cas, aux États-Unis chaque année (42).

En France, on estime à 2 685 000 le nombre moyen de cas de GEA par an (43). Les agents pathogènes viraux entériques comprennent le rotovirus A, l'astrovirus, l'adénovirus, le

sapovirus et le norovirus (44). Les pathogènes prédominants sont les norovirus et les rotavirus (45).

Dans une étude analysant les étiologies des gastro-entérites infectieuses sévères ayant nécessité une hospitalisation, des bactéries (*Campylobacter* spp et *Salmonella* spp) ont été retrouvées en majorité, mais l'entérite virale a également été identifiée comme une des principales causes de l'augmentation saisonnière des hospitalisations parmi les personnes âgées, avec près d'un quart de norovirus (46).

Dans une étude prospective réalisée en 2007, 973 échantillons de selles ont été collectés auprès d'enfants hospitalisés pour des signes de gastro-entérite dans deux hôpitaux français du nord de la France. Les taux globaux de prévalence du rotavirus, du norovirus, de l'adénovirus et de l'astrovirus étaient respectivement de 21, 13, 5 et 1,8%, et ils ne différaient pas significativement entre les deux milieux hospitaliers. De l'automne au printemps, les infections à norovirus représentaient 52% des GEA virales documentées à un moment où le rotavirus était épidémique, ce qui a entraîné des infections mixtes du norovirus et du rotavirus dans le tractus gastro-intestinal (47).

1.2.3 Les signes cliniques

Les gastroentérites à norovirus se manifestent le plus souvent par l'apparition brusque de vomissements, de diarrhées non sanglantes et de douleurs abdominales. Ces symptômes sont fréquemment associés, mais peuvent se manifester isolément. Les vomissements sont habituellement présents au début de la gastroentérite et plus fréquents chez les enfants, tandis que les diarrhées le sont davantage chez les adultes. Des symptômes généraux tels que fièvre, myalgies ou asthénie peuvent aussi être présents (40). Des céphalées, une raideur de

la nuque, une photophobie et une obnubilation peuvent aussi être observées. Sur le plan biologique, il peut exister une leucocytose et une thrombopénie (42).

Bien que la période d'incubation s'étende de dix à cinquante heures environ, les symptômes surviennent dans les douze heures suivant la contamination dans la majorité des cas. La maladie dure d'un à trois jours, voire davantage chez environ 20% des patients et plus encore chez les patients immunodéprimés. Souvent, elle disparaît rapidement et n'a pas de conséquences graves (40).

Elle peut provoquer diverses complications, comme une insuffisance rénale aiguë ou des troubles électrolytiques, même chez les patients en bonne santé (40).

La maladie peut être plus grave et prolongée chez les personnes ayant des comorbidités médicales (42). L'âge avancé est un facteur de risque d'issue fatale. L'infection par le norovirus chez les nouveau-nés à terme et prématurés peut aussi être associée à des complications très graves comme l'entérocolite nécrosante. L'infection par le norovirus peut également être plus prolongée et grave chez les personnes immunodéprimées et peut être associée à une excrétion virale persistante chez certaines de ces personnes.

Les patients polyopathologiques, âgés et vulnérables sont donc particulièrement exposés et doivent souvent être hospitalisés (40)

On note que l'excrétion fécale de l'infection à norovirus chez les individus asymptomatiques est fréquente, en particulier chez les enfants (42).

1.2.4 Diagnostic d'une infection à Norovirus

En pratique, le diagnostic de la gastro-entérite virale est clinique. On peut utiliser les critères cliniques et épidémiologiques de Kaplan : vomissements dans plus de la moitié des cas symptomatiques ; Période d'incubation moyenne de 24 à 48 heures ; Durée moyenne de la maladie de 12 à 60 heures ; Aucun agent pathogène bactérien isolé dans la coproculture (42).

Le meilleur échantillon pour le diagnostic de l'infection à norovirus est la selle diarrhéique. Les échantillons doivent être collectés dans un récipient fermé dans les 48 à 72 heures suivant l'apparition des symptômes, bien que les norovirus puissent être détectés dans les échantillons de selles pendant sept à dix jours ou plus. Les échantillons doivent être réfrigérés à 4 °C avant d'être testés et congelés à -20 °C ou -70 °C pour un stockage à long terme (42).

Un certain nombre de dosages immuno-enzymatiques (EIA) sont disponibles dans le commerce pour la détection des antigènes GI et GII de norovirus dans les échantillons de selles. Des dosages immunochromatographiques à flux latéral peut constituer une alternative aux EIA standard pour le dépistage des selles. La transcription inverse (RT-PCR) est le gold-standard pour la détection et le typage des norovirus (42).

Les méthodes moléculaires sont un moyen définitif d'établir l'étiologie mais ces tests de diagnostic peuvent ne pas être disponibles dans certains contextes cliniques en raison de délais ou de ressources limitées (42).

1.2.5 Modes de transmission des gastro-entérites aiguës

La voie fécale-orale est le principal mode de transmission, mais la transmission peut aussi se faire par des particules aériennes aérosolisées dans le vomi et par la nourriture, l'eau et la contamination de l'environnement (42). La durabilité environnementale du norovirus entraîne

la persistance de l'agent pathogène dans les milieux cliniques et dans d'autres environnements à espace fermé.

Par conséquent, être en contact avec une personne présentant une diarrhée aiguë est un facteur de risque de présenter une diarrhée aiguë (48). En effet, les virus entériques ont un fort potentiel de propagation de personne à personne, le regroupement des personnes à l'intérieur pendant les mois d'hiver facilite la transmission de personne à personne et la persistance accrue des norovirus à basse température.

1.2.6 Traitement des gastro-entérites aiguës

Il n'y a aucun traitement spécifique de la gastro-entérite à Norovirus. Le plus important consiste à réhydrater les patients, par voie orale si les vomissements ne sont pas trop importants ou par voie intraveineuse dans le cas contraire. Le maintien des électrolytes est primordial, surtout lors de vomissements prolongés ou d'insuffisance rénale concomitante. Aucun antiviral ne peut être utilisé de façon efficace pour éradiquer la maladie (40). Les antiémétiques et les agents antimotilitaires peuvent jouer un rôle chez certains patients (42).

1.2.7 Stratégie de lutte contre les infections

La contagiosité des norovirus est très élevée. L'immunité conférée par une infection est éphémère et ne protège pas contre l'ensemble des souches virales. De plus, les personnes contaminées peuvent rester longtemps porteuses du virus. Les sujets âgés ou polymorbides sont particulièrement à risque de présenter des complications (40).

Les trois principaux domaines stratégiques de lutte contre les épidémies à Norovirus sont l'élaboration de politiques relatives au personnel hospitalier et aux patients, et surtout l'hygiène des mains et la désinfection adéquate de l'environnement.

Il existe d'autres stratégies comme l'éducation du personnel médical, des patients et des visiteurs dans les hôpitaux sur les symptômes, la transmission et les stratégies de prévention et la restriction d'activité des patients (42).

1.3 Travail de thèse

L'objectif de mon travail de thèse était de rechercher une éventuelle association entre la prise d'IPP et la survenue d'une GEA en période hivernale. J'ai mené ce travail au sein l'équipe du Réseau Sentinelles de l'Inserm.

Le Réseau Sentinelle est un système national de surveillance qui permet le recueil, l'analyse, la prévision et la redistribution de données épidémiologiques issues de l'activité de médecins généralistes libéraux, bénévoles et volontaires, appelés « médecins sentinelles ». Les travaux effectués par l'équipe du Réseau Sentinelles se basent sur les données de surveillance recueillies par les médecins généralistes, mais également sur d'autres bases de données telles que celles des ventes de médicaments produites par IQVIA France. Cette entreprise, avec laquelle le Réseau Sentinelles maintient un partenariat non financier, a développé l'outil Longitudinal Treatment Dynamics (LTD), permettant de suivre dans le temps les délivrances de médicaments dans des pharmacies. Les données LTD sont aujourd'hui référencées par le comité économique des produits de santé (CEPS), du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, et par l'Agence Régionale de Santé (ARS) Ile de France pour les études sur l'observance dans les territoires de l'Ile de France.

IQVIA France collecte auprès de 7 000 pharmacies réparties dans toute la France, l'intégralité des délivrances sur prescription. L'objectif de la base LTD est de suivre et d'analyser dans le temps, de façon continue et anonyme, l'ensemble des délivrances pharmaceutiques, en ville, prescrites à un patient, quelle que soit l'origine de la prescription.

Ma contribution à ce travail a été de formuler la question de recherche, puis de construire la méthodologie et le plan d'analyse avec l'équipe des biostatisticiens du Réseau Sentinelles, notamment en ce qui concerne la construction des algorithmes permettant d'identifier dans la base de données les cas de GEA, l'élaboration de la définition de l'exposition aux IPP, l'identification et la maîtrise des facteurs de confusion, les analyses de sensibilité nécessaires

et le suivi du déroulement de ces analyses au cours du temps avec le comité scientifique de l'étude. Ma participation a ainsi contribué à apporter une pertinence médicale aux analyses effectuées.

L'ensemble de ce travail est présenté dans les pages qui suivent, sous la forme d'un manuscrit d'article qui sera soumis à publication dans une revue à comité de lecture (p. 33-57).

Partie 2 : Association entre les traitements par inhibiteurs de la pompe à protons et la survenue des gastro-entérites en période épidémique hivernale, étude de cohorte, France, 2015-2016

2.1 Résumé

Contexte : De récentes études suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sont associés à des effets indésirables infectieux. Nous avons étudié l'association potentielle entre la consommation chronique d'IPP et la survenue de gastro-entérites (GEA) virales, en période d'épidémie hivernale.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte exposé-non exposé, menée à partir d'une base de données médicamenteuses, regroupant environ un tiers de la population française, durant la saison hivernale 2015-2016. Les exposés étaient des sujets consommant un IPP alors que les non exposés n'avaient reçu aucune délivrance d'IPP. Le critère de jugement principal était la survenue d'une GEA pendant la période épidémique, identifiée grâce à un algorithme validé. Les risques relatifs ont été estimés en utilisant un modèle de régression log binomiale ajusté par âge, sexe, pharmacie de référence et présence d'une comorbidité.

Résultats : Parmi la population éligible, 28,5% ont reçu au moins une délivrance d'IPP pendant la période d'étude et 4,4% recevaient un traitement chronique par IPP. Les femmes étaient plus consommatrices d'IPP que les hommes. La consommation chronique d'IPP augmentait avec l'âge et le nombre de maladies chroniques. La survenue d'une GEA était associée de façon significative à la consommation chronique d'IPP, avec un RR ajusté à 1,90 (IC95% [1,83 ; 1,98]). Les analyses de sensibilité réalisées avec les données de la saison 2016-2017 et sur les patients consommant des IPP depuis moins de 6 mois montraient la même tendance avec un RR ajusté à 1,78 [1,71 ; 1,84] et 1,60 [1,43 ; 1,79] respectivement.

Conclusion : Il existe un risque accru de GEA chez les patients consommant des IPP de façon chronique. Néanmoins des études plus complexes sont nécessaires avant de modifier la stratégie d'utilisation des IPP.

2.2 Introduction

Chaque année en France survient une épidémie hivernale de gastro-entérites aiguës (GEA), d'origine virale essentiellement (48). Les principaux virus incriminés sont le rotavirus, l'astrovirus, l'adénovirus, le sapovirus et le norovirus (44). La transmission se fait par voie orofécale. On sait que la consommation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) augmente le risque de diarrhée bactérienne. Mais l'impact éventuel de la prise d'un IPP sur le risque de survenue d'une GEA dans la population, lors d'une épidémie hivernale, n'est que très peu connu. En effet, à notre connaissance, une seule étude, réalisée en milieu hospitalier en Suède, a montré que le risque d'hospitalisation pour infection à Norovirus était plus élevé chez les patients traités par IPP. Une meilleure connaissance de cette association pourrait permettre de modifier les habitudes de prescription, afin de limiter la iatrogénie liée aux traitements par IPP.

Les données de délivrance des médicaments constituent une source importante d'informations, permettant d'analyser le niveau de consommation des médicaments ainsi que leurs effets indésirables (49). Ces données peuvent également être utilisées pour la surveillance épidémiologique des maladies transmissibles (50).

L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'association éventuelle entre la consommation chronique d'IPP et la survenue des gastro-entérites en période d'épidémie hivernale, à partir de la base de données de délivrance médicamenteuse IQVIA France.

2.3 Méthodes

2.3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective épidémiologique de type exposé - non-exposé.

2.3.2 Source de données

La population d'étude était un échantillon de la population incluse dans la base Longitudinal Treatments Dynamics (LTD), développée par IQVIA France.

La base de données LTD, contient toutes les délivrances médicamenteuses issues d'une prescription, en médecine ambulatoire, recueillies depuis 2012 auprès d'un panel d'environ 7000 pharmacies françaises. Les pharmacies incluses dans le panel représentent près de 30% des pharmacies de ville en France et regroupent environ 20 millions d'usagers qui sont représentatifs de la population française, en termes de répartition géographique en France métropolitaine et de distribution d'âge et de sexe (51,52).

Les données recueillies dans la base LTD permettent de suivre et d'analyser dans le temps, sans interruption et de manière entièrement anonyme, l'ensemble des délivrances pharmaceutiques en ville, quelle que soit l'origine de la prescription.

Ce suivi longitudinal permet en effet d'analyser les traitements pharmaceutiques d'un même patient et ce :

- quelle que soit la qualité du professionnel de santé prescripteur : médecin hospitalier, médecin généraliste libéral, médecin libéral d'une autre spécialité ;
- quelle que soit la pharmacie délivrant le médicament, parmi les pharmacies du panel ;
- que les médicaments prescrits soient remboursés ou non par le régime obligatoire ;

Ces données informatisées sont recueillies en continu au jour le jour, permettant d'obtenir rapidement, des analyses agrégées.

Les données collectées dans la base LTD comprennent :

- les caractéristiques des médicaments distribués : le conditionnement, le dosage, la dénomination commune internationale (DCI), le code EphMRA (Association européenne de recherche sur le marché pharmaceutique), le code identifiant de présentation (CIP) du médicament (un code unique tenant compte du conditionnement du médicament), le nombre d'unités par boîte, les dates de prescription et de délivrance, le département de la pharmacie de distribution ;
- les caractéristiques du patient : un identifiant anonyme unique, l'année de naissance et le sexe ;
- les caractéristiques du prescripteur : la spécialité, l'affiliation et la zone géographique.

La présente étude a été menée à partir d'un échantillon de patients de la population captée dans la base LTD, pendant la saison hivernale 2015-2016, en France métropolitaine.

2.3.3 Période d'étude

L'étude s'appuie sur les données collectées dans la base LTD pendant la saison hivernale 2015/2016, découpée en trois périodes :

- Période pré-épidémique : les 100 jours avant le début de la période épidémique hivernale de GEA
- Période épidémique : période du pic d'activité hivernale des GEA, définie comme ± 2 semaines autour de la semaine de pic hivernal des GEA, telle qu'estimée par le Réseau Sentinelles (il s'agissait de la semaine 3 de 2016 durant la saison hivernale 2015/2016)

- Période post-épidémique : les 100 jours après la fin de la période épidémique hivernale de GEA

Dans ce travail nous utiliserons le terme « période d'étude » pour la réunion des périodes pré-épidémique et épidémique, s'étendant du 26 Septembre 2015 au 07 Février 2016. La durée de 100 jours de la période pré-épidémique a été choisie comme période d'inclusion des sujets dans l'étude car elle était jugée comme suffisamment longue pour permettre d'identifier les personnes recevant un traitement chronique par IPP pendant la période épidémique. En effet, en France, une délivrance médicamenteuse peut couvrir une consommation maximale de trois mois (grand conditionnement) ; au-delà de cette période, le patient doit revenir en pharmacie pour se réapprovisionner. La période épidémique, d'une durée de 5 semaines, correspond à la période durant laquelle le risque de survenue d'une GEA d'origine virale est le plus élevée (53,54). La période post-épidémique était utilisée pour s'assurer du caractère chronique de la prescription d'IPP (voir infra).

2.3.4 Population d'étude

Nous avons défini une « population active dans la base LTD » comme étant l'ensemble des personnes issues de la base de données LTD, ayant eu au moins deux délivrances de médicaments issue d'une ordonnance en médecine extrahospitalière (ordonnances prescrites par les spécialistes libéraux (voir Annexe 1)), pendant la saison hivernale 2015-2016, en France métropolitaine :

- au moins une délivrance de médicaments dans la période allant de 26 Septembre 2015 au 3 Janvier 2016 (période pré-épidémique),
- au moins une délivrance de médicaments dans la période allant de 8 Février 2016 au 17 Mai 2016 (période post-épidémique).

Ces critères ont été choisis afin d'identifier les personnes vivantes et actives dans la base LTD, c'est-à-dire celles qui vont chercher les médicaments qui leurs sont prescrits dans une pharmacie du panel.

Critères d'exclusion :

- Les participants pour lesquels l'âge et le sexe n'étaient pas renseignés dans la base de données, interdisant ainsi l'appariement par âge et sexe lors de l'analyse.
- Les participants pour lesquels il était impossible d'identifier une pharmacie de référence (la pharmacie de référence d'une personne est la pharmacie où l'on observe le plus grand nombre de passages pendant la période d'étude pour cette personne), interdisant ainsi l'appariement par pharmacie de référence lors de l'analyse.

2.3.5 Exposition aux IPP - Définition et méthode d'estimation

Afin de limiter le risque d'une sous-détection de l'exposition, les délivrances des IPP dans la base de données LTD ont été recherchées par DCI, par nom commercial et par code CIP du produit délivré. La liste exhaustive des IPP retrouvés est présentée dans l'Annexe 2.

Un individu était considéré comme non-exposé aux IPP s'il n'avait eu aucune délivrance d'IPP durant la période d'étude. Un individu était considéré comme exposé aux IPP s'il avait eu une consommation chronique d'IPP durant la période d'étude.

Pour chaque délivrance d'IPP, la consommation était exprimée en nombre de doses journalières achetées et était estimée en fonction des paramètres suivants :

- Nombre de boîtes vendues
- Nombre d'unités par conditionnement
- Dosage des unités de chaque boîte vendue

- Dose journalière recommandée pour un adulte selon le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP) (voir Annexe 2)

La consommation d'IPP d'un individu était considérée comme chronique si :

- au moins deux délivrances d'IPP étaient observées dans la période d'étude (c'est-à-dire au moins une prolongation de traitement),
- la consommation d'IPP était continue
- la consommation d'IPP avait commencé au moins 30 jours avant la période épidémique.

La consommation d'IPP était considérée comme continue si les trois conditions suivantes étaient réunies :

- 1) Pas d'interruption du traitement pendant la période d'étude : le délai entre deux délivrances consécutives N et N+1 ne dépasse pas deux fois la durée du traitement théorique estimé pour la délivrance N, augmenté d'une période de grâce de 5 jours
- 2) Medical Possession Ratio 1 (MPR_1) $\geq 100\%$, où MPR_1 représente le nombre de doses journalières d'IPP délivrées pendant la période d'étude, divisé par le nombre de jours de suivi du patient.
- 3) Medical Possession Ratio 2 (MPR_2) $\geq 100\%$, où MPR_2 est calculé comme le nombre de doses journalières d'IPP délivrées (excluant la dernière délivrance), divisé par le nombre jours de suivi du patient entre la première et la dernière délivrance IPP observée pendant la période d'étude.

La période d'exposition aux IPP est définie de la manière suivante :

- Début : date de la première délivrance d'IPP
- Fin : date de fin du traitement théorique estimé pour la dernière délivrance, augmentée d'une période de grâce de 5 jours, ne dépassant pas le 07 Février 2016.

2.3.6 Sélection des non-exposés

Pour chaque personne exposée aux IPP, trois personnes non-exposées appariées sur l'année de naissance, le sexe et la pharmacie de référence, ont été tirés au sort sans remplacement.

2.3.7 Définition du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survenue d'un épisode de GEA durant la période épidémique. Les épisodes de GEA ont été identifiés selon un algorithme, basé sur les données de délivrance médicamenteuse, préalablement validé (55,56).

2.3.8 Facteurs de confusion

- Age de la personne, déterminé comme la différence entre l'année de la saison d'étude et l'année de naissance
- Sexe
- Présence d'une comorbidité, identifiée par la délivrance d'un traitement pour au moins une des maladies chroniques suivantes : maladies cardio-vasculaires, troubles ventilatoires, diabète et maladies psychiatriques (identifiées sur la base de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) : A10, B01, C01A, C01B, C01DA, C01DX, C01E, C02, C03, C07, C08, C09, C10, R03, N05 et N06).

2.3.9 Analyses statistiques

2.3.9.1 Analyse descriptive

Les sujets de l'étude ont été décrits par rapport à leurs caractéristiques : tranche d'âge (0 – 14 ans, 15 – 44 ans, 45 – 64 ans, 65 – 74 ans, 75 ans et plus), sexe, comorbidité, survenue d'un épisode de GEA en fonction du statut exposé ou non exposé aux IPP.

2.3.9.2 Mesure de l'association entre l'exposition aux IPP et épisode GEA

L'analyse a été effectuée pour l'ensemble de la population, tout âge confondu, puis stratifiée par tranches d'âge :

- 0 – 14 ans
- 15 – 44 ans
- 45 – 64 ans
- 65 – 74 ans
- 75 ans et plus

Les risques relatifs (RR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été estimés, en utilisant un modèle de régression log binomiale ajusté par âge, sexe et présence d'une comorbidité. Les tranches d'âge prises en compte dans l'ajustement étaient les suivantes : 0 – 4 ans, 5 – 9 ans, 10 – 14 ans, 15 – 24 ans, 25 – 34 ans, 35 – 44 ans, 45 – 54 ans, 55 – 64 ans, 65 – 74 ans, 75 – 84 ans, 85 – 94 ans, 95 ans et plus.

Les personnes pour lesquelles on observait des valeurs extrêmes en termes de nombre de passages en pharmacie ou nombre de prescriptions ont été exclues de l'analyse. Une valeur était considérée extrême si elle était supérieure à son 3^e quartile augmenté de trois fois l'intervalle interquartile (57).

2.3.9.3 Analyse de sensibilité

Les analyses basées sur les données de la saison 2015-2016 ont été répliquées avec celles de la saison 2016-2017.

Une analyse supplémentaire a également été effectuée en ne prenant en compte que les personnes exposées aux IPP depuis moins de six mois et les personnes non exposées n'ayant jamais consommé d'IPP (selon les informations disponibles dans la base de données).

2.3.9.4 Le Number needed to harm

Le number needed to harm (NNH) est le nombre de patients qu'il faudrait traiter pour avoir une GEA supplémentaire. Il a été calculé comme l'inverse du risque de GEA attribuable à la prise d'IPP : $1/(P(\text{GEA}/\text{IPP}) - P(\text{GEA}/\text{nonIPP}))$ où P est la probabilité de contracter une GEA dans la population exposée de façon chronique aux IPP d'une part et dans la population non exposée d'autre part.

2.4 Résultats

Pendant la période pré-épidémique, les individus de la population active de la base LTD qui ont reçu au moins une prescription d'IPP durant cette période ont été considérés comme éligibles. Parmi eux, seuls les sujets ayant une consommation chronique d'IPP ont été inclus dans l'étude (Figure 1). Parmi les personnes éligibles, 28,5% ont reçu au moins une délivrance d'IPP pendant la période d'étude et 4,4% recevaient un traitement chronique par IPP.

L'ésoméprazole était l'IPP le plus prescrit, devant le pantoprazole et l'oméprazole (tableau 2). Les prescripteurs d'IPP étaient le plus souvent des médecins généralistes, devant les gastro-entérologues, les cardiologues et les rhumatologues (tableau 3). Les femmes étaient plus consommatrices d'IPP que les hommes. La consommation chronique d'IPP augmentait avec l'âge et le nombre de maladies chroniques (tableau 4).

La survenue d'un épisode de GEA pendant la période épidémique dans le groupe exposé aux IPP était de 1,38%, contre 0,69% dans la population non exposée aux IPP.

Pour l'ensemble de la population, la survenue d'une GEA était associée à la consommation chronique d'IPP, avec un RR à 2,03 (IC 95% [1,96 ; 2,11]) (tableau 5). Après ajustement sur l'âge, le sexe et la présence de comorbidités, la tendance était identique, avec un RR à 1,90 [1,83 ; 1,98]. Un sur-risque de GEA était observé dans toutes les classes d'âge, et en particulier chez les sujets les plus âgés (tableau 5).

Les analyses effectuées avec les données de la saison 2016-2017 retrouvaient également une augmentation du risque de GEA associée à la prise chronique d'IPP, avec RR à 1,88 (IC 95% [1,81 ; 1,94]), y compris après ajustement sur l'âge, le sexe et les comorbidités avec un RR à 1,78 [1,71 ; 1,84].

Il existait également une augmentation du risque de GEA pour les sujets traités par IPP depuis moins de 6 mois, avec un RR à 1,69 [1,52 ; 1,89], y compris après ajustement sur l'âge, le sexe et la présence d'une comorbidité, avec un RR à 1,60 [1,43 ; 1,79].

Le NNH était de 142 pour toutes les classes d'âges. C'est-à-dire que pour une population française métropolitaine au 1er janvier 2016 de 64 500 000 personnes (58) dont 4,4% sont exposés aux IPP de façon chronique, 19 986 cas de GEA supplémentaires seraient associés à la consommation chronique d'IPP durant les épidémies hivernales.

2.5 Discussion

Ces résultats montrent que la consommation chronique d'IPP augmente significativement le risque de survenue d'une GEA en période d'épidémie hivernale, notamment chez les patients les plus âgés.

L'augmentation du risque de GEA n'était pas significative pour la tranche d'âge 0-15 ans, alors qu'elle l'était pour toutes les autres tranches d'âge. Une des hypothèses pour expliquer ce résultat pourrait être un manque de fiabilité de l'algorithme de détection des cas de GEA pour les enfants. En effet, chez les plus jeunes, le traitement de la GEA repose essentiellement sur les solutés de réhydratation orale (SRO), en vente libre, alors que les médicaments prescrits aux adultes, souvent délivrés par ordonnance, sont probablement mieux détectés par l'algorithme. Par ailleurs, chez les enfants, les IPP sont prescrits essentiellement pour le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de ses complications, donc pour une plus faible proportion d'individus et surtout pour des durées plus brèves, comparativement aux adultes (19,59). Cela aboutit à une diminution de l'exposition aux IPP et à un possible manque de puissance statistique qui pourrait contribuer à l'absence de significativité de l'augmentation du risque observée chez les plus jeunes.

Plusieurs études font état d'infections digestives associées à la consommation d'IPP, en particulier les infections à *Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile* (29,30,35,46,60). L'augmentation du risque de survenue de GEA en période épidémique hivernale suggère que les traitements par IPP au long cours augmentent le risque de GEA d'origine virale. A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui évalue ce risque en population générale. Ces résultats sont en adéquation avec une étude suédoise cas-témoin rétrospective, retrouvant chez des patients hospitalisés pour une GEA, un risque significativement accru d'infection par

norovirus associé à un traitement par IPP, avec un Odd Ratio (OR) à 1,73 (IC 95% [1,07-2,81], $p = 0,02$) (61).

Le postulat de départ pour expliquer l'augmentation du risque infectieux est basé sur la suppression de la barrière acide gastrique, favorisant la survenue d'infections digestives. D'autres mécanismes physiopathologiques ont été envisagés, comme par exemple l'impact des traitements par IPP sur le microbiome intestinal, sur le retard de la vidange gastrique et sur la prolifération bactérienne dans la partie supérieure de l'intestin (62,63).

L'analyse appliquée à la saison 2016-2017 retrouvait une augmentation similaire du risque de GEA chez les patients exposés aux IPP au long cours. De même, l'analyse appliquée aux personnes exposées aux IPP depuis moins de six mois confirmait une augmentation du risque de GEA associé à la prise d'IPP, pour toutes les tranches d'âge, bien que moindre que l'augmentation de risque retrouvée lors de l'analyse principale. On s'attendait au contraire, par similitude avec les pneumopathies consécutives à l'exposition aux IPP, à une augmentation plus prononcée du risque en début de traitement (37,64,65).

L'une des forces de ce travail est la robustesse des résultats, du fait de la grande taille de l'échantillon, ainsi que le caractère prospectif du recueil de données, réduisant le risque de biais de rappel ou de classification. De plus, la population de la base LTD apparaît représentative de la population générale, en termes de distribution de la population sur le territoire. Les pharmacies du panel sont en effet nombreuses et réparties sur toute la France, limitant ainsi le biais de sélection. Ainsi, au sein de la population éligible, 28,5% des sujets ont reçu au moins une délivrance d'IPP, ce qui est concordant avec les données de consommation médicamenteuse en France (11–17). De même, parmi la population éligible, on retrouvait 4,4% des sujets traités par IPP de façon chronique, en accord avec les données de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) qui compte 4,0% d'utilisateurs d'IPP au long cours (49). Par ailleurs, dans notre travail, l'ésoméprazole était

l'IPP le plus prescrit, devant le pantoprazole et l'oméprazole, comme cela a déjà été rapporté en France (9). Enfin, les médecins généralistes étaient ici les plus impliqués dans la prescription d'IPP, devant les gastro-entérologues, les cardiologues et les rhumatologues, ce qui est également concordant avec les estimations préalablement effectuées en France (9).

Une des limites de cette étude réside dans la détermination de l'exposition aux IPP, basée sur des données de délivrance uniquement. Ce type de données ne garantit pas la prise effective du traitement. Toutefois, la méthode employée s'attachait à identifier des patients pour lesquels la délivrance des IPP était suivie dans le temps et dans l'espace (délivrance effectuée dans une pharmacie de référence) et on sait par ailleurs la dépendance fréquente des patients à cette classe de médicaments. De même, l'identification des épisodes de GEA n'était pas effectuée par un médecin ici, mais basée sur des données de délivrance médicamenteuse. Toutefois, préalablement à notre étude, l'algorithme utilisé à cette fin a fait l'objet d'une validation confirmant sa pertinence (55,56,66). Enfin, il est possible que les patients recevant des IPP aient plus de problèmes de santé que ceux n'en recevant pas, conduisant à une plus grande susceptibilité aux infections digestives indépendamment de la prise d'IPP (67,68). Afin de limiter ce risque de biais, l'analyse a pris en compte, pour chaque patient, le nombre de médicaments prescrits pour le traitement d'une maladie chronique.

En conclusion, ce travail met en évidence une augmentation du risque de survenue de GEA en période hivernale chez les personnes consommant des IPP de façon chronique, suggérant que cette classe médicamenteuse majore le risque de GEA d'origine virale. Ces résultats s'ajoutent à ceux d'autres travaux rapportant une augmentation du risque d'infection digestive associé à la consommation d'IPP au long cours. Ils pourront être pris en compte dans le cadre de l'information donnée aux patients sur les risques associés à l'utilisation des IPP.

Bibliographie

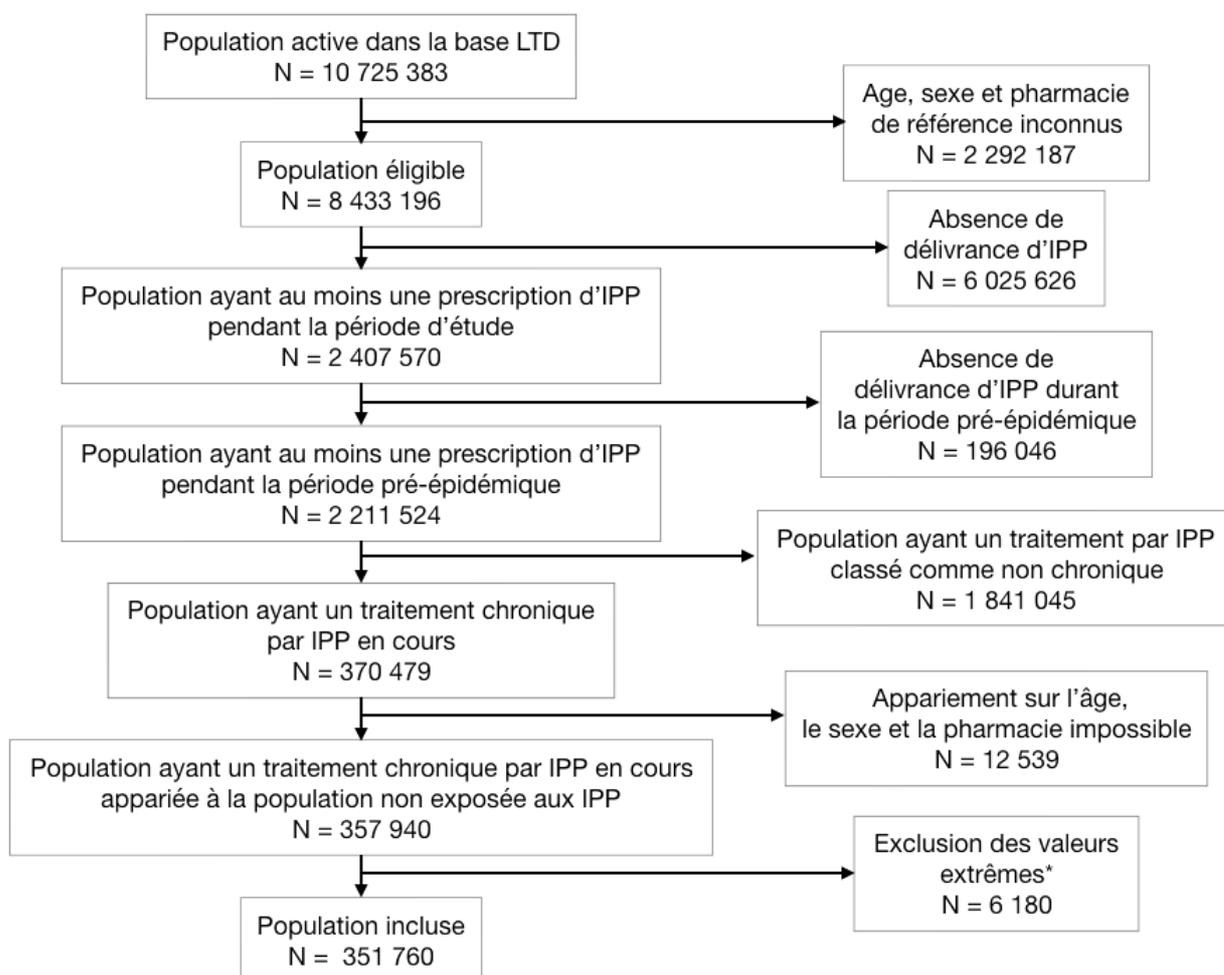
1. S. Mouly, A. Charlemagne, P. Le jeune, F. Fagnani. Étude pharmaco-économique sur la prise en charge du reflux gastro-oesophagien en France en 2005 en médecine générale. *Presse Med.* 2008;37:1397-1406.
2. Martin et al. - 2001 - The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50:366-372.
3. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Adverse effects of proton pump inhibitors: should we worry about long-term exposure? *Rev Med Interne* 2012;33:439-445.
4. Invs Santé Publique France Gastro-entérites aiguës virales. Disponible sur <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Gastro-enterites-aigues-virales>
5. Bon usage du médicament - Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. HAS 2009.
6. Lewin. Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique. *Médecine/sciences* 1995;11:62-71.
7. C. Bavishi and H. L. DuPont. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1269–1281.
8. Recommandations de bonnes pratiques - Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. AFSSAPS.
9. Rapport de la Commission des comptes de la sécurité sociale d'octobre 2009.
10. Commission de transparence Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte réévaluation 2009
11. Marie. Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. *La Revue de médecine interne* 28 (2007) 86-93
12. X Roblin. Prévalence de l'utilisation des traitements inhibiteurs de la pompe à protons en milieu hospitalier : enquête transversale auprès de 528 patients. *JFHOD* par la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
13. Seite. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie. *La Revue de médecine interne* 2998;29S:S294-S336
14. L. Sauvaget. Survey of the prescriptions of proton pump inhibitors in patients admitted in an internal medicine ward: How is the compliance to the French guidelines? *La Revue de médecine interne* 2015;36:651–657.
15. Thèse Pauline Malandain. Facteurs de non conformité des prescriptions par inhibiteurs de la pompe à protons en médecine générale : Une étude comparative rétrospective chez une série de patients de plus de 75 ans hospitalisés
16. Thorel. Les inhibiteurs de pompe à protons vraie indication ou prescription banalisée. *Thérapie* 2016;71:589-593.
17. M Dipanda. Evaluation de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez la personne âgée de 75 ans et plus dans un service de gériatrie aiguë. *Thérapie* 2017;72:669-675.
18. Barron et al. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2007;45:421-427.
19. Hassal et al. Over-Prescription of Acid-Suppressing Medications in Infants : How It Came About, Why It's Wrong, and What to Do About It. *J Pediatr.* 2012 Feb;160(2)/193-8.
20. Lyon et al. Study Questions Use of Acid Suppressors To Curb Mild Infant Reflux. *JAMA.* 2017 Oct 17;318(15)/1427-1428.
21. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England:

- cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50:366-372.
22. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1531-1537.
 23. R. Fossmark, G. Johnsen, E. Johanessen, HL. Waldum. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:149-154
 24. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:945-954.
 25. Boghossian. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD011969
 26. McCarthy - 2018 - Iron deficiency anemia due to proton pump inhibitors : clinical impact revealed. *J Intern Med* 2019;285(2):245-247.
 27. Stewart et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998 Jan;12(1):83-98.
 28. Hutchinson et al. pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in Haemochromatis. *Gut* 2007;56:1291-1295..
 29. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Hernandez AV, Donskey CJ, Fraser TG. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:452-60.
 30. Raseen Tariq et al. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(6):784-791.
 31. Chen Y, Liu BC, Glass K, Kirk MD. High incidence of hospitalisation due to infectious gastroenteritis in older people associated with poor self-rated health. *BMJ Open* 2015;5:e010161.
 32. Freeman R, Dabrera G, Lane C, et al. Association between use of proton pump inhibitors and non-typhoidal salmonellosis identified following investigation into an outbreak of *Salmonella* Mikawasima in the UK, 2013. *Epidemiol Infect* 2016;144:968-975.
 33. Christopher M. Stark, MD, Cade M. Nylund, MD. Side Effects and Complications of Proton Pump Inhibitors: A Pediatric Perspective. *J Pediatr* 2016;168:16–22.
 34. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al. Therapy With Gastric Acidity Inhibitors Increases the Risk of Acute Gastroenteritis and Community-Acquired Pneumonia in Children. *Pediatrics* 2006;117:e817.
 35. Jimenez J, Drees M, Loveridge-Lenza B, et al. Exposure to gastric acid-suppression therapy is associated with healthcare-associated and community-associated *C. difficile* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:208-211.
 36. Laheij RJF, VanIjzendoorn MC, Janssen MJR, Jansen JB. Gastric acid-suppressive therapy and community-acquired respiratory infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:847-5.
 37. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007;167:950–5.
 38. Miano TA, Reichert MG, Houle TT, MacGregor DA, Kincaid EH, Bowton DL. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients. *Chest* 2009;136:440-7.
 39. Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, Ratner AJ, Whittier S, Wang TC, Wang HH, Abrams JA. Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial. *Gastroenterology* 2015;149:883-885.
 40. François Kundig Philippe Chevalley Daniel Genné Gastroentérites à norovirus fréquentes, souvent épidémiques et potentiellement graves. *Rev Med Suisse* 2013; 9:1806-1811.
 41. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bresee JS, Shapiro C, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999;5:607–25.

42. Robilotti. Norovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Jan; 28(1):134-164.
43. Réseau Sentinelles France Surveillance continue.html.
44. Lopman, Viral Gastroenteritis Outbreaks in Europe, 1995–2000. *Emerg Infect Dis.* 2003 Jan;9(1):90-6.
45. Karsten C Incidence and risk factors for community-acquired acute gastroenteritis in north-west Germany in 2004. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(8):935-43.
46. Jansen A, Stark K, Kunkel J, et al. Aetiology of community-acquired, acute gastroenteritis in hospitalised adults: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2008;8:143.
47. Tran, Prevalence of Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, and Astrovirus Infections and Coinfections among hospitalized children in northern France, *Journal of Clinical Microbiology* May 2010;48(5):1943–1946.
48. C Arena, JP Amoros, V Vaillant, et al. Acute diarrhea in adults consulting a general practitioner in France during winter: incidence, clinical characteristics, management and risk factors. *BMC Infect Dis* 2014;14:574.
49. ANSM : Appel à Projets de Recherche 2016.
50. Pivette M, Mueller JE, Crepey P, Bar-Hen A. Drug sales data analysis for outbreak detection of infectious diseases: a systematic literature review. *BMC Infect Dis.* 2014;14:604
51. Devillier P, Molimard M, Ansolabehere X, Bardoulat I, Coulombel N, Maurel F et al. Immunotherapy with grass pollen tablets reduces medication dispensing for allergic rhinitis and asthma: a retrospective database study in France. *Allergy.* 2018.
52. Etude de l'observance médicamenteuse des patients diabétiques de type II en Île-de-France. Agence Régionale de Santé Ile-de-France, IMS Health 2016. Disponible sur <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/Observance-Diabete-type-II-ARSIDF-IMS-2016.pdf>.
53. Bulletin hebdomadaire de surveillance des consultations pour diarrhées aiguës par le Réseau Sentinelles 130116.pdf
54. Bulletin hebdomadaire de surveillance des consultations pour diarrhées aiguës par le Réseau Sentinelles 160216.
55. Bounoure F, Beaudeau P, Mouly D, Skiba M, Lahiani-Skiba M. Syndromic surveillance of acute gastroenteritis based on drug consumption. *Epidemiology and Infection.* 2011 ; 139 (9) : 1388-95.
56. Beaudeau P., Bentayeb M., Corso M., Rambaud L., Galey C. Les données de l'entrepôt de cas de gastro-entérite médicalisés issues du SNIIRAM : description, qualité et utilisation. Saint-Maurice *Santé publique France, 2017.* 42 p. Disponible sur www.santepubliquefrance.fr
57. Tukey JW. Exploratory Data Analysis. Reading, Massachusetts: Addison-Wesley; 1977.
58. Vanessa Bellamy et Catherine Beaumel. Demographic balance 2015 – The number of deaths at its highest since the postwar period. *Insee.* Disponible sur <https://www.insee.fr/en/statistiques/1908109>
59. Laetitia Vergnac. Communication des Drs Marc Bellaïche et Pascale Roy. Congrès des Sociétés de Pédiatrie (24-26 mai 2018).
60. Tleyjeh et al. Association between Proton Pump Inhibitor Therapy and Clostridium difficile Infection, A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2012;7(12)/e50836.
61. C Prag, M Prag, H Fredlund. Proton pump inhibitors as a risk factor for norovirus infection. *Epidemiol. Infect.* 2017;145:1617-1623.
62. De Jonge et al. Proton pump inhibitor therapy in gastro-oesophageal reflux disease decreases the oesophageal immune response but does not reduce the formation of DNA adducts. *Aliment Pharmacol Ther* 28, 127–136
63. Yasutomi et al. Proton Pump Inhibitors Increase the Susceptibility of Mice to Oral Infection with Enteropathogenic Bacteria. *Digestive Diseases and Sciences* (2018) 63/881–889.
64. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2008;149 (6):391–398.

65. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004;292(16):1955–1960.
66. Beaudeau P. Surveillance syndromique des gastroentérites aiguës : une opportunité pour la prévention du risque infectieux attribuable à l'ingestion d'eau du robinet: Université de Rennes 1; 2012.
67. Moayyedi et al. The risks of PPI therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb 14;9(3):132-9.
68. Jensen et al. Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Listeriosis, A Nationwide Registry-based Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases* 2017;64(7)/845–51.

Figure 1. Diagramme de flux : sélection des sujets exposés inclus dans l'étude



*Les valeurs extrêmes comprennent le nombre de prescriptions et de passages en pharmacies. Nous avons choisi d'exclure les personnes qui ont eu plus de seize prescriptions et/ou qui sont allés plus de seize fois à la pharmacie

LTD : Longitudinal Treatment Dynamics

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

Tableau 1. Définition de la période d'étude (saison 2015/2016)

Période d'étude		Période post-épidémique
Période pré-épidémique	Période épidémique	
26/09/2015 - 03/01/2016	04/01/2016 - 07/02/2016	08/02/2016 - 17/05/2016

Tableau 2. Distribution des inhibiteurs de la pompe à proton délivrés durant la période d'étude, en nombre de boîtes

IPP	Nombre de boîtes	Pourcentages	Nombre de patients
ESOMEPRAZOLE	832 281	43,68 %	164 765
LANSOPRAZOLE	133 245	6,99 %	27 405
OMEPRAZOLE	374 304	19,64 %	78 058
PANTOPRAZOLE	419 985	22,04 %	85 564
RABEPRAZOLE	145 633	7,64 %	29 199
Total	1 905 448	100 %	384 991

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

Tableau 3. Spécialités des prescripteurs d'inhibiteurs de la pompe à protons.

Libellé	Nombre de prescriptions, N (%)
Médecins généralistes	1 483 130 (94,33)
Gastro-entérologues	10 531 (1,31)
Cardiologues	16 811 (1,01)
Rhumatologues	13 866 (0,88)
Autres médecins	5 800 (0,37)
Chirurgiens	4 953 (0,32)
Pneumologues/Allergologues	4 654 (0,3)
ORL	4 408 (0,28)
Psychiatres	3 897 (0,25)
Endocrinologues/Diabétologues	3 846 (0,24)
Pédiatres	1 690 (0,11)
Gynécologues	1 525 (0,1)
Neurologues	1 343 (<0,1)
Hématologues/Oncologues	1 241 (<0,1)
Ophthalmologues	1 181 (<0,1)
Anesthésistes/Réanimateurs	819 (<0,1)
Radiologues	565 (<0,1)
Dermatologues	562 (<0,1)
Rééducateurs fonctionnels	536 (<0,1)
Phlébologues	330 (<0,1)
Autres types de prescripteurs	205 (<0,1)
Total	1 571 893

Tableau 4 : Caractéristiques de la population étudiée

Variables		Exposés aux IPP		Non-exposés aux IPP	
		Effectifs	%	Effectifs	%
		351 760		919 486	
Sexe	Femme	197 950	56,3	522 230	56,8
	Homme	153 810	43,7	397 256	43,2
Tranche d'âge	0-4	375	0,1	1 037	0,1
	5-14	186	0,1	445	0,1
	15-44	14 818	4,2	38 650	4,2
	45-64	96 374	27,4	270 332	29,4
	65-74	97 210	27,6	269 319	29,3
	75 et +	142 797	40,6	339 703	36,9
Médicaments anti-diabétiques		68 228	19,4	132 856	14,4
Médicaments des maladies cardio-vasculaires		282 500	80,3	626 412	68,1
Médicaments des troubles ventilatoires		68 751	19,5	101 111	11
Médicaments psychotropes		171 717	48,8	279 121	30,4
Nombre de classes de médicaments traitant les maladies chroniques	0	29 939	8,5	173 397	18,9
	1	119 618	34	419 560	45,6
	2	141 938	40,4	264 211	28,7
	3	53 358	15,2	57 754	6,3
	4	6 907	2	4 564	0,5

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

Tableau 5. Incidence des gastro-entérites en fonction de l'exposition aux inhibiteurs de la pompe à protons

Tranches d'âge	GEA / Nombre d'exposés (%)	GEA / Nombre de non exposés (%)	RR [IC95%]	RR ajusté* [IC95%]
Tous âges	4 887 / 351 760 (1,4%)	6 296 / 919 486 (0,7%)	2,03 [1,96 ; 2,11]	1,90 [1,83 ; 1,98]
0 - 14 ans	36 / 561 (6,4%)	69 / 1 482 (4,7%)	1,38 [0,93 ; 2,04]	1,36 [0,92 ; 2,02]
15 - 44 ans	382 / 14 818 (2,6%)	705 / 38 650 (1,8%)	1,41 [1,25 ; 1,60]	1,37 [1,20 ; 1,56]
45 - 64 ans	1 635 / 96 394 (1,7%)	2 351 / 270 332 (0,87%)	1,95 [1,83 ; 2,08]	1,81 [1,70 ; 1,93]
65 - 74 ans	1 186 / 97 210 (1,2%)	1 359 / 269 319 (0,5%)	2,42 [2,24 ; 2,61]	2,23 [2,06 ; 2,42]
75 ans et +	1 648 / 142 797 (1,15%)	1 812 / 339 703 (0,5%)	2,16 [2,02 ; 2,31]	2,01 [1,87 ; 2,15]

* Ajusté sur l'âge, le sexe et les comorbidités

GEA : Gastro-entérite aiguë

RR : Risque relatif

Conclusion de la thèse

Les résultats de notre travail suggèrent que la consommation chronique d'IPP augmente significativement le risque de survenue d'une GEA en période hivernale, en particulier chez les personnes âgées. Dans les conditions de prescriptions actuelles en France, l'utilisation des IPP pourrait être à l'origine d'environ 20 000 cas de GEA supplémentaires par an, pesant sur le fardeau des épidémies hivernales de GEA.

Très peu d'études ont évalué le risque de GEA d'origine présumée virale (par sa survenue en période hivernale dans un pays développé) associé aux IPP. Celle-ci est la seule, à notre connaissance, à avoir été réalisée en population générale. Elle repose sur des données de délivrance médicamenteuse provenant d'une base de données qui semble représentative de la population française. Le caractère causal de l'association entre la consommation chronique d'IPP et la survenue d'une GEA durant les épidémies hivernales ne peut bien entendu pas être affirmé sur ces seules données. Toutefois, la cohérence de ces résultats avec ceux d'autres études épidémiologiques ayant estimé les risques d'infections digestives associées aux IPP d'une part, ainsi que la plausibilité biologique de cette association d'autre part, seraient en faveur de la causalité.

On sait qu'en France, de nombreuses prescriptions d'IPP sont effectuées hors des recommandations de leur autorisation de mise sur le marché, exposant inutilement les patients à des effets indésirables à court et long terme. Les données issues de ce travail de thèse peuvent être rajoutées aux informations transmises aux patients sur les effets indésirables potentiels de cette classe thérapeutique.

Annexes

Annexe 1. Catégories de prescripteurs libéraux

Type de prescription	Spécialistes prescripteurs
Prescription Libérale	médecins généralistes
Prescription Libérale	psychiatres
Prescription Libérale	anesthésistes / réanimateurs
Prescription Libérale	gynécologues
Prescription Libérale	ophtalmologues
Prescription Libérale	cardiologues
Prescription Libérale	pédiatres
Prescription Libérale	dermatologues
Prescription Libérale	gastro-entérologues / hépatologues
Prescription Libérale	radiologues
Prescription Libérale	oto-rhino-laryngologistes
Prescription Libérale	rhumatologues
Prescription Libérale	neurologues / neuropsychiatres
Prescription Libérale	pneumologues / allergologues
Prescription Libérale	phlébologues
Prescription Libérale	endocrinologues / diabétologues
Prescription Libérale	rééducateurs fonctionnels
Prescription Libérale	chirurgiens / urologues
Prescription Libérale	hématologues / oncologues

Annexe 2. Posologies des IPP

Produit	DCI	Galénique	Nombre d'unités par boîte	Dosage	Unité de masse	Voie d'administration	Ddd_RCP
Esomeprazole actav	Esomeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Esomeprazole actav	Esomeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Esomeprazole actav	Esomeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Esomeprazole actav	Esomeprazole	Gelu gast fl	28	20	mg	O	20
Esomeprazole actav	Esomeprazole	Gelu gastror	14	40	mg	O	40
Esomeprazole actav	Esomeprazole	Gelu gastror	28	40	mg	O	40
Esomeprazole actav	Esomeprazole	Gelu gast fl	28	40	mg	O	40

Esomeprazole actav	Esomeprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Esomeprazole actav	Esomeprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Esomeprazole arrow	Esomeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Esomeprazole arrow	Esomeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Esomeprazole arrow	Esomeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Esomeprazole arrow	Esomeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Esomeprazole arrow	Esomeprazole	Cp gastrores	7	20	mg	O	20
Esomeprazole arrow	Esomeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Esomeprazole arrow	Esomeprazole	Gelu gastror	14	40	mg	O	40
Esomeprazole arrow	Esomeprazole	Gelu gastror	28	40	mg	O	40
Esomeprazole biog	Esomeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Esomeprazole biog	Esomeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Esomeprazole biog	Esomeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Esomeprazole biog	Esomeprazole	Gelu gastror	14	40	mg	O	40
Esomeprazole biog	Esomeprazole	Gelu gastror	28	40	mg	O	40
Esomeprazole crist	Esomeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Esomeprazole crist	Esomeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Esomeprazole crist	Esomeprazole	Gelu gastror	14	40	mg	O	40
Esomeprazole crist	Esomeprazole	Gelu gastror	28	40	mg	O	40
Esomeprazole eg	Esomeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Esomeprazole eg	Esomeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Esomeprazole eg	Esomeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Esomeprazole eg	Esomeprazole	Gelu gastror	14	40	mg	O	40
Esomeprazole eg	Esomeprazole	Gelu gastror	28	40	mg	O	40
Esomeprazole krka	Esomeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Esomeprazole krka	Esomeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Esomeprazole krka	Esomeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Esomeprazole krka	Esomeprazole	Gelu gastror	28	40	mg	O	40
Esomeprazole krka	Esomeprazole	Gelu gastror	14	40	mg	O	40
Esomeprazole mylan	Esomeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Esomeprazole mylan	Esomeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Esomeprazole mylan	Esomeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20

Esomeprazole mylan	Esomeprazole	Gelu gastror	14	40	mg	O	40
Esomeprazole mylan	Esomeprazole	Gelu gastror	28	40	mg	O	40
Esomeprazole phr	Esomeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Esomeprazole phr	Esomeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Esomeprazole phr	Esomeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Esomeprazole phr	Esomeprazole	Gelu gastror	28	40	mg	O	40
Esomeprazole phr	Esomeprazole	Gelu gastror	14	40	mg	O	40
Esomeprazole ranb	Esomeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Esomeprazole ranb	Esomeprazole	Cp gastrores	7	20	mg	O	20
Esomeprazole ranb	Esomeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Esomeprazole ranb	Esomeprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Esomeprazole ranb	Esomeprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Esomeprazole ratio	Esomeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Esomeprazole ratio	Esomeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Esomeprazole ratio	Esomeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Esomeprazole ratio	Esomeprazole	Gelu gastror	14	40	mg	O	40
Esomeprazole ratio	Esomeprazole	Gelu gastror	28	40	mg	O	40
Esomeprazole sand	Esomeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Esomeprazole sand	Esomeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Esomeprazole sand	Esomeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Esomeprazole sand	Esomeprazole	Gelu gastror	14	40	mg	O	40
Esomeprazole sand	Esomeprazole	Gelu gastror	28	40	mg	O	40
Esomeprazole teva	Esomeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Esomeprazole teva	Esomeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Esomeprazole teva	Esomeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Esomeprazole teva	Esomeprazole	Gelu gastror	14	40	mg	O	40
Esomeprazole teva	Esomeprazole	Gelu gastror	28	40	mg	O	40
Esomeprazole zenti	Esomeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Esomeprazole zenti	Esomeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Esomeprazole zenti	Esomeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Esomeprazole zenti	Esomeprazole	Gelu gastror	14	40	mg	O	40
Esomeprazole zenti	Esomeprazole	Gelu gastror	28	40	mg	O	40

Esomeprazole zydus	Esomeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Esomeprazole zydus	Esomeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Esomeprazole zydus	Esomeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Esomeprazole zydus	Esomeprazole	Gelu gastror	14	40	mg	O	40
Esomeprazole zydus	Esomeprazole	Gelu gastror	28	40	mg	O	40
Inexium	Esomeprazole	Gran sac buv	28	10	mg	O	10
Inexium	Esomeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Inexium	Esomeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Inexium	Esomeprazole	Cp gastrores	7	20	mg	O	20
Inexium	Esomeprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Inexium	Esomeprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Inexium mw5>>	Esomeprazole	Cp gastro it	28	20	mg	O	20
Lansoprazole almus	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole almus	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole almus	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole almus	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole arr	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole arr	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole arr	Lansoprazole	Gelu gastror	7	30	mg	O	30
Lansoprazole arr	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole arr	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole bgr	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole bgr	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole bgr	Lansoprazole	Gelu gast fl	30	15	mg	O	30
Lansoprazole bgr	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole bgr	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole bgr	Lansoprazole	Gelu gast fl	28	30	mg	O	30
Lansoprazole biog	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole biog	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole biog	Lansoprazole	Gelu gastror	7	30	mg	O	30
Lansoprazole biog	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole biog	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30

Lansoprazole crist	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole crist	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole crist	Lansoprazole	Gelu gastror	7	30	mg	O	30
Lansoprazole crist	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole crist	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole eg	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole eg	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole eg	Lansoprazole	Gelu gastror	7	30	mg	O	30
Lansoprazole eg	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole eg	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole evolu	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole evolu	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole evolu	Lansoprazole	Gelu gastror	7	30	mg	O	30
Lansoprazole evolu	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole evolu	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole krka	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole krka	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole krka	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole krka	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole mylan	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole mylan	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole mylan	Lansoprazole	Gelu gastror	7	30	mg	O	30
Lansoprazole mylan	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole mylan	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole phr	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole phr	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole phr	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole phr	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole quali	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole ranb.	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole ranb.	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole ranb.	Lansoprazole	Gelu gastror	7	30	mg	O	30

Lansoprazole ranb.	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole ranb.	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole ratio	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole ratio	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole ratio	Lansoprazole	Gelu gastror	7	30	mg	O	30
Lansoprazole ratio	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole ratio	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole sand.	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole sand.	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole sand.	Lansoprazole	Gelu gastror	7	30	mg	O	30
Lansoprazole sand.	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole sand.	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole teva	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole teva	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole teva	Lansoprazole	Gelu gastror	7	30	mg	O	30
Lansoprazole teva	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole teva	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole zent	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole zent	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole zent	Lansoprazole	Gelu gastror	7	30	mg	O	30
Lansoprazole zent	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole zent	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lansoprazole zydus	Lansoprazole	Gelu gastror	15	15	mg	O	30
Lansoprazole zydus	Lansoprazole	Gelu gastror	30	15	mg	O	30
Lansoprazole zydus	Lansoprazole	Gelu gastror	7	30	mg	O	30
Lansoprazole zydus	Lansoprazole	Gelu gastror	14	30	mg	O	30
Lansoprazole zydus	Lansoprazole	Gelu gastror	28	30	mg	O	30
Lanzor	Lansoprazole	Gelule	30	15	mg	O	30
Lanzor	Lansoprazole	Gelule	15	15	mg	O	30
Lanzor	Lansoprazole	Gelule	14	30	mg	O	30
Lanzor	Lansoprazole	Gelule	28	30	mg	O	30
Ogast	Lansoprazole	Gelule	30	15	mg	O	30

Ogast	Lansoprazole	Gelule	15	15	mg	O	30
Ogast	Lansoprazole	Gelule	14	30	mg	O	30
Ogast	Lansoprazole	Gelule	28	30	mg	O	30
Ogastoro	Lansoprazole	Cpr orodisp.	14	15	mg	O	30
Ogastoro	Lansoprazole	Cpr orodisp.	28	15	mg	O	30
Ogastoro	Lansoprazole	Cpr orodisp.	14	30	mg	O	30
Ogastoro	Lansoprazole	Cpr orodisp.	28	30	mg	O	30
Ogastoro mw5>>	Lansoprazole	Cpr orodisp.	28	15	mg	O	30
Ogastoro mw5>>	Lansoprazole	Cp oro r.uni	28	30	mg	O	30
Ogastoro p&l>>	Lansoprazole	Cpr orodisp.	28	15	mg	O	30
Ogastoro p&l>>	Lansoprazole	Cp oro r.uni	28	30	mg	O	30
Mopral	Omeprazole	Gelu gastror	14	10	mg	O	20
Mopral	Omeprazole	Gelu gastror	28	10	mg	O	20
Mopral	Omeprazole	Gelule	15	20	mg	O	20
Mopral	Omeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Mopral	Omeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Mopral	Omeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Mopralpro	Omeprazole	Cp gastrores	7	20	mg	O	20
Mopralpro	Omeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Omeprazole almus	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole almus	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole als	Omeprazole	Gelu gastror	14	10	mg	O	20
Omeprazole als	Omeprazole	Gelu gastror	28	10	mg	O	20
Omeprazole als	Omeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Omeprazole als	Omeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Omeprazole als	Omeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Omeprazole alter	Omeprazole	Gelule	14	10	mg	O	20
Omeprazole alter	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole alter	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole alter	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole alter	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole arrow	Omeprazole	Gelu gastror	14	10	mg	O	20

Omeprazole arrow	Omeprazole	Gelu gastror	28	10	mg	O	20
Omeprazole arrow	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole arrow	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole arrow	Omeprazole	Gelu gastror	7	20	mg	O	20
Omeprazole arrow	Omeprazole	Gelu gastror	14	20	mg	O	20
Omeprazole arrow	Omeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Omeprazole biog.	Omeprazole	Gelule	14	10	mg	O	20
Omeprazole biog.	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole biog.	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole biog.	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole biog.	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole biog.	Omeprazole	Gelule cons	7	20	mg	O	20
Omeprazole biog.	Omeprazole	Gelule cons	14	20	mg	O	20
Omeprazole bouch.	Omeprazole	Gelule	14	10	mg	O	20
Omeprazole bouch.	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole bouch.	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole bouch.	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole bouch.	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole crister	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole crister	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole crister	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole eg	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole eg	Omeprazole	Gelule	14	10	mg	O	20
Omeprazole eg	Omeprazole	Gelule fl	28	10	mg	O	20
Omeprazole eg	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole eg	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole eg	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole eg	Omeprazole	Gelule fl	28	20	mg	O	20
Omeprazole evolug	Omeprazole	Gelule	14	10	mg	O	20
Omeprazole evolug	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole evolug	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole evolug	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20

Omeprazole evolug	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole isomed	Omeprazole	Gelule	14	10	mg	O	20
Omeprazole isomed	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole isomed	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole isomed	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole isomed	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole krka	Omeprazole	Gelule	14	10	mg	O	20
Omeprazole krka	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole krka	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole krka	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole krka	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole mylan	Omeprazole	Gelule fl	14	10	mg	O	20
Omeprazole mylan	Omeprazole	Gelule fl	28	10	mg	O	20
Omeprazole mylan	Omeprazole	Gelule fl	28	20	mg	O	20
Omeprazole mylan	Omeprazole	Gelule fl	7	20	mg	O	20
Omeprazole mylan	Omeprazole	Gelule fl	14	20	mg	O	20
Omeprazole nepenth	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole nepenth	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole nepenth	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole phr	Omeprazole	Gelule	14	10	mg	O	20
Omeprazole phr	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole phr	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole phr	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole phr	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole quali.	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole quali.	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole ratiop.	Omeprazole	Gelule	14	10	mg	O	20
Omeprazole ratiop.	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole ratiop.	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole ratiop.	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole ratiop.	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole rpg	Omeprazole	Gelule	14	10	mg	O	20

Omeprazole rpg	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole rpg	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole rpg	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole rpg	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole sandoz	Omeprazole	Gelule	14	10	mg	O	20
Omeprazole sandoz	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole sandoz	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole sandoz	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole sandoz	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole sandoz	Omeprazole	Gelule cons	7	20	mg	O	20
Omeprazole sandoz	Omeprazole	Gelule cons	14	20	mg	O	20
Omeprazole servipharm	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole teva	Omeprazole	Gelule	14	10	mg	O	20
Omeprazole teva	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole teva	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole teva	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Omeprazole teva	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole teva	Omeprazole	Gelule cons	7	20	mg	O	20
Omeprazole zentiva	Omeprazole	Gelule	14	10	mg	O	20
Omeprazole zentiva	Omeprazole	Gelule	28	10	mg	O	20
Omeprazole zentiva	Omeprazole	Gelule	28	20	mg	O	20
Omeprazole zentiva	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Omeprazole zentiva	Omeprazole	Gelule	7	20	mg	O	20
Zoltum	Omeprazole	Gelu gastror	28	10	mg	O	20
Zoltum	Omeprazole	Gelule	14	20	mg	O	20
Zoltum	Omeprazole	Gelu gastror	28	20	mg	O	20
Eupantol	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Eupantol	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Eupantol	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Eupantol	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Eupantol	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40
Eupantol	Pantoprazole	Pdr perf/iv	1	40	mg	P	40

Eupantol bbf>>	Pantoprazole	Cp gastr nor	28	20	mg	O	20
Eupantol bbf>>	Pantoprazole	Cp gastr nor	28	40	mg	O	20
Inipepsia	Pantoprazole	Cp gastrores	7	20	mg	O	20
Inipomp	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Inipomp	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Inipomp	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Inipomp	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Inipomp	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40
Inipomp	Pantoprazole	Pdr perf/iv	1	40	mg	P	40
Ipraalox	Pantoprazole	Cp gastrores	7	20	mg	O	20
Ipraalox	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pancristole	Pantoprazole	Cp gastrores	30	20	mg	O	20
Pancristole	Pantoprazole	Cp gastrores	30	40	mg	O	40
Pantoloc control	Pantoprazole	Cp gastrores	7	20	mg	O	20
Pantoloc control	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole actav	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole actav	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40
Pantoprazole actav	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole actav	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole almus	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole almus	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole almus	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole almus	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole alter	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole alter	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole alter	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole alter	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole arrow	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole arrow	Pantoprazole	Cp gast.cons	7	20	mg	O	20
Pantoprazole arrow	Pantoprazole	Cp gast.cons	14	20	mg	O	20
Pantoprazole arrow	Pantoprazole	Cp gastro fl	28	20	mg	O	20
Pantoprazole arrow	Pantoprazole	Cp gastro fl	28	40	mg	O	40

Pantoprazole biog	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole biog	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole biog	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40
Pantoprazole biog	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole biog	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole bouch	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole bouch	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole bouch	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40
Pantoprazole bouch	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole bouch	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole crist	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole crist	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole eg	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole eg	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole eg	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40
Pantoprazole eg	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole eg	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole evolu	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole evolu	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole evolu	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole isome	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole isome	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole isome	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole isome	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole isome	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40
Pantoprazole krka	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole krka	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole krka	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole krka	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole mylan	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole mylan	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole mylan	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40

Pantoprazole mylan	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole mylan	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole phr	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole phr	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole phr	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole qual	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole ranbaxy	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole ranbaxy	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole ranbaxy	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole ranbaxy	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40
Pantoprazole ratio	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole ratio	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole ratio	Pantoprazole	Cp gast.cons	7	20	mg	O	20
Pantoprazole ratio	Pantoprazole	Cp gast.cons	14	20	mg	O	20
Pantoprazole ratio	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40
Pantoprazole ratio	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole ratio	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole rmo	Pantoprazole	Cp gast.cons	7	20	mg	O	20
Pantoprazole rmo	Pantoprazole	Cp gast.cons	14	20	mg	O	20
Pantoprazole rpg	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole rpg	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole rpg	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole sand	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole sand	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole sand	Pantoprazole	Cp gast.cons	7	20	mg	O	20
Pantoprazole sand	Pantoprazole	Cp gast.cons	14	20	mg	O	20
Pantoprazole sand	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40
Pantoprazole sand	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole sand	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole t/san	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole t/san	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole t/san	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40

Pantoprazole t/san	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole t/san	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole teva	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole teva	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole teva	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40
Pantoprazole teva	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole teva	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole zent	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole zent	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pantoprazole zent	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40
Pantoprazole zent	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole zent	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantoprazole zyodus	Pantoprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pantoprazole zyodus	Pantoprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	40
Pantoprazole zyodus	Pantoprazole	Cp gastrores	7	40	mg	O	40
Pantoprazole zyodus	Pantoprazole	Cp gastrores	14	40	mg	O	40
Pantoprazole zyodus	Pantoprazole	Cp gastrores	28	40	mg	O	40
Pantozol control	Pantoprazole	Cp gastrores	7	20	mg	O	20
Pariet	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20
Pariet	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Pariet	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Pariet	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pariet mw5>>	Rabeprazole	Cp gastr all	28	10	mg	O	20
Pariet mw5>>	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Pariet p&l>>	Rabeprazole	Cp gastr all	28	20	mg	O	20
Rabeprazole almus	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20
Rabeprazole almus	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole arrow	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20
Rabeprazole arrow	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole arrow	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole arrow	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Rabeprazole biog	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20

Rabeprazole biog	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole biog	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Rabeprazole biog	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole crist	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole crist	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole eg	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20
Rabeprazole eg	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole eg	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Rabeprazole eg	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole evolug	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20
Rabeprazole evolug	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole evolug	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Rabeprazole evolug	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole isomed	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20
Rabeprazole isomed	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole isomed	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Rabeprazole isomed	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole krka	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20
Rabeprazole krka	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole krka	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Rabeprazole krka	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole mylan	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole mylan	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20
Rabeprazole mylan	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole mylan	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Rabeprazole phr	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole phr	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole ranbax	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Rabeprazole ranbax	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole ratio	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20
Rabeprazole ratio	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole ratio	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20

Rabeprazole ratio	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole sandoz	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20
Rabeprazole sandoz	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole sandoz	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Rabeprazole sandoz	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole teva	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20
Rabeprazole teva	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole teva	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Rabeprazole teva	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole zent	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20
Rabeprazole zent	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole zent	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Rabeprazole zent	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20
Rabeprazole zydus	Rabeprazole	Cp gastrores	14	10	mg	O	20
Rabeprazole zydus	Rabeprazole	Cp gastrores	28	10	mg	O	20
Rabeprazole zydus	Rabeprazole	Cp gastrores	14	20	mg	O	20
Rabeprazole zydus	Rabeprazole	Cp gastrores	28	20	mg	O	20

DCI : Dénomination Commune Internationale

Ddd RCP : Dose journalière recommandée

O : voie orale

Titre : Association entre les traitements par inhibiteurs de la pompe à protons et la survenue des gastro-entérites en période épidémique hivernale, étude de cohorte, France, 2015-2016

Résumé

Introduction : De récentes études suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sont associés à des effets indésirables infectieux. Nous avons étudié l'association potentielle entre la consommation chronique d'IPP et la survenue de gastro-entérites (GEA) virales, en période d'épidémie hivernale.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte exposé-non exposé, menée à partir d'une base de données médicamenteuses, regroupant environ un tiers de la population française, durant la saison hivernale 2015-2016. Les exposés étaient des sujets consommant un IPP alors que les non exposés n'avaient reçu aucune délivrance d'IPP. Le critère de jugement principal était la survenue d'une GEA pendant la période épidémique, identifiée grâce à un algorithme validé. Les risques relatifs ont été estimés en utilisant un modèle de régression log binomiale ajusté par âge, sexe, pharmacie de référence et présence d'une comorbidité.

Résultats : La survenue d'une GEA était associée de façon significative à la consommation chronique d'IPP, avec un RR ajusté à 1,90 (IC95% [1,83 ; 1,98]). Les analyses de sensibilité réalisées avec les données de la saison 2016-2017 et sur les patients consommant des IPP depuis moins de 6 mois montraient la même tendance avec un RR ajusté à 1,78 [1,71 ; 1,84] et 1,60 [1,43 ; 1,79] respectivement.

Conclusion : Il existe un risque accru de GEA chez les patients consommant des IPP de façon chronique. Néanmoins des études complémentaires sont nécessaires avant de confirmer une association de nature causale.

Mots clé : Inhibiteur de la pompe à protons ; gastro-entérite ; médecine générale

Titre en anglais : Association between treatments with proton pump inhibitors and the occurrence of gastroenteritis in the winter epidemic period, cohort study, France, 2015-2016

Abstract

Background : Recent studies suggest that proton pump inhibitors (PPIs) are associated with infectious adverse effects. We studied the potential association between chronic consumption of PPIs and the occurrence of viral acute gastroenteritis (AG) during a winter epidemic.

Methods : This is an exposed-unexposed cohort study, conducted from a drug database, comprising about one-third of the French population during the 2015-2016 winter season. The presentations were subjects consuming a PPI while the unexposed did not receive any PPIs. The primary outcome was the occurrence of a AG during the epidemic period, identified by a validated algorithm. Relative risks were estimated using a log binomial regression model adjusted by age, sex, reference pharmacy and co-morbidity.

Results : The occurrence of AG was significantly associated with chronic consumption of PPIs, with an RR adjusted to 1.90 (95% CI [1.83; 1.98]). Sensitivity analyses with 2016-2017 season data and patients who had used PPIs for less than 6 months showed the same trend with RR adjusted to 1.78 [1.71; 1.84] and 1.60 [1.43; 1.79] respectively.

Conclusion : There is an increased risk of AG in patients who are consuming PPIs chronically. Nevertheless further studies are needed before confirming a causal association.

Keywords : Proton pump inhibitor ; gastroenteritis ; general practice

Adresse de l'UFR : Faculté Médecine Paris Descartes 15, rue de l'école de médecine 75006 Paris