

Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les enfants âgés de moins d'un an en France Étude à partir du registre EPI-MERES issu du SNDS

20 Mai 2025

Marion Lassalle¹, Sydney Sebban², Cécile Talbotec³, Rosemary Dray-Spira¹

¹EPI-PHARE, Épidémiologie des produits de santé (ANSM, CNAM), 143/147 boulevard Anatole France, 93285 Saint-Denis cedex Saint-Denis, France <https://www.epi-phare.fr>

²ARB, Association des Réseaux Bronchiolite, Hôpital Robert Debré, 48 Boulevard Sérurier, 75019 PARIS, France

³Service de gastro-entérologie et nutrition pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Contact : Dr Rosemary Dray-Spira, Rosemary.DRAY-SPIRA@ansm.sante.fr

Auteurs

Marion Lassalle¹, Sydney Sebban², Cécile Talbotec³, Rosemary Dray- Spira¹

¹EPI-PHARE, Épidémiologie des produits de santé (ANSM, CNAM), 143/147 boulevard Anatole France, 93285 Saint-Denis cedex Saint-Denis, France

²ARB, Association des Réseaux Bronchiolite, Hôpital Robert Debré, 48 Boulevard Sérurier, 75019 PARIS, France

³Service de gastro-entérologie et nutrition pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des auteurs, membres du GIS EPI-PHARE et tous salariés de l'Assurance maladie (CNAM) ou de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ainsi que celles des experts sollicités pour la réalisation de ce rapport, sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé -Consultation des déclarations publiques d'intérêts: <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

Aspects réglementaires

Cette étude a été réalisée dans le cadre prévu par les articles L.1461-3 et R. 1461-11 et suivants du code de la santé publique modifiés par le décret n°2021-848 du 29 juin 2021 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ». Chaque organisme de tutelle d'EPI-PHARE, l'ANSM et la CNAM, bénéficie d'autorisations d'accès permanents à cette base qui lui sont propres, le GIS n'ayant pas de personnalité juridique. Cette étude a été déclarée préalablement à sa mise en œuvre sur le registre des études EPI-PHARE nécessitant l'utilisation du SNDS (REF T-2022-10-427). Toutes les requêtes ont été réalisées par des personnes dûment habilitées en profil 108.

Citation du rapport

Lassalle, M., Sebban, S., Talbotec, C., Dray-Spira, R. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les enfants âgés de moins d'un an en France - Étude à partir du registre EPI-MERES issu du SNDS. GIS EPI-PHARE ANSM-CNAM – Rapport EPI-PHARE. Saint-Denis, Mai 2025, 50 pages.

Sommaire

ABRÉVIATIONS	6
RÉSUMÉ	7
CONTEXTE	9
OBJECTIFS	13
MATÉRIELS ET MÉTHODES	14
Source de données	14
Population d'étude.....	15
Utilisation d'IPP ou d'autres traitements du RGO pathologique.....	15
Informations disponibles.....	15
Analyses statistiques	18
RÉSULTATS	20
Population d'étude.....	20
Incidence d'utilisation des IPP avant l'âge de 1 an	21
Modalités d'utilisation des IPP	23
Caractéristiques des utilisateurs d'IPP	26
Comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'IPP à celles des non utilisateurs parmi les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique	29
DISCUSSION	39
Synthèse et interprétation des résultats	39
Forces et limites	41
CONCLUSION	42
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	43
ANNEXES	47

Liste des tableaux

Tableau 1. Principaux facteurs prédisposant au RGO pathologique sévère et chronique chez l'enfant	10
Tableau 2. Modalités d'utilisation des IPP chez les enfants de moins de 1 an, selon l'existence ou non d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique	25
Tableau 3. Caractéristiques des utilisateurs d'IPP avant l'âge de 1 an, selon l'existence ou non d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique	28
Tableau 4. Comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'IPP aux non utilisateurs de traitements du RGO pathologique avant l'âge de 1 an, en l'absence de diagnostic hospitalier de RGO pathologique – Analyse principale	30
Tableau 5. Comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'IPP en première ligne ou en deuxième ligne aux non utilisateurs de traitements du RGO pathologique avant l'âge de 1 an, en l'absence de diagnostic hospitalier de RGO pathologique – Analyse complémentaire	33
Tableau 6. Comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'IPP aux utilisateurs d'autres traitements du RGO avant l'âge de 1 an, en l'absence de diagnostic hospitalier de RGO pathologique – Analyse complémentaire	35
Tableau 7. Comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'IPP aux non utilisateurs de traitements du RGO avant l'âge de 1 an, en l'absence de diagnostic hospitalier de RGO pathologique – Analyse de sensibilité	37

Liste des figures

Figure 1. Diagramme d'inclusion.....	20
Figure 2. Incidence d'utilisation des IPP dans la première année de vie chez les enfants nés entre 2010 et 2021, par année de naissance - Globalement, et par sexe	21
Figure 3. Incidence d'utilisation des traitements du RGO pathologique dans la première année de vie chez les enfants nés entre 2010 et 2021, par année de naissance.....	22
Figure 4. Incidence d'utilisation des IPP dans la première année de vie chez les enfants nés entre 2010 et 2021, par année de naissance, selon l'existence ou non d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique	23

Liste des annexes

Tableau S1. Identification des pathologies de l'enfant.....	47
Tableau S2. Modalités d'utilisation des IPP chez les enfants de moins de 1 an, selon l'existence ou non d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique, et par période de naissance	48
Tableau S3. Caractéristiques des utilisateurs d'IPP avant l'âge de 1 an, selon l'existence ou non d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique, et par période de naissance	49

ABRÉVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARH2	Antagonistes des Récepteurs H ₂ de l'histamine
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (anatomique, thérapeutique et chimique)
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	Classification Internationale des Maladies, 10 ^e version
CSS	Complémentaire Santé Solidaire
DA	Diagnostic Associé
DCIR	Datamart de Consommation Interrégimes
DP	Diagnostic Principal
DR	Diagnostic Relié
DROM-COM	Départements et Régions d'Outre-Mer et Collectivités d'Outre-Mer
HAS	Haute Autorité de Santé
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RGO	Reflux Gastro-Œsophagien
SNDS	Système National des Données de Santé

RÉSUMÉ

CONTEXTE ET OBJECTIF

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) physiologique du nourrisson est un phénomène fréquent, qui correspond à la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage, avec ou sans régurgitations. On parle de RGO pathologique lorsque le reflux du contenu gastrique provoque des symptômes gênants, c'est-à-dire affectant le bien-être et les activités quotidiennes de l'enfant, ou des complications, principalement l'œsophagite. En pratique clinique, il est parfois difficile de distinguer le reflux physiologique du reflux pathologique, car les symptômes sont le plus souvent non spécifiques, et relèvent d'un continuum entre les deux situations. Chez les enfants âgés de moins de 1 an, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont recommandés uniquement pour le traitement du RGO pathologique. Les données disponibles indiquent que l'utilisation d'IPP dans la première année de vie progresse avec le temps, et qu'elle pourrait être particulièrement élevée en France par rapport à d'autres pays. En outre, l'utilisation d'IPP pourrait entraîner des risques d'effets indésirables chez le jeune enfant.

L'objectif de cette étude était donc de quantifier et caractériser l'utilisation des IPP chez les enfants âgés de moins de 1 an nés entre 2010 et 2021 en France.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons utilisé les données du registre national mères-enfants EPI-MERES, construit par EPI-PHARE à partir du Système National des Données de Santé (SNDS). L'ensemble des enfants nés vivants entre le 01 janvier 2010 et le 31 décembre 2021 ont été inclus, en distinguant les enfants avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique au cours de la première année de vie de ceux sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique. Les analyses ont consisté à mesurer l'incidence d'utilisation des IPP avant l'âge de 1 an, parmi l'ensemble de la population et par année de naissance, et à décrire les modalités de cette utilisation et les caractéristiques des utilisateurs (caractéristiques démographiques et socio-économiques, caractéristiques médicales, indicateurs de recours aux soins). De plus, parmi les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique, les caractéristiques des utilisateurs d'IPP ont été comparées à celles des non utilisateurs à l'aide de modèles de régression logistique multivariés.

RÉSULTATS

Un total de 8 222 100 enfants a été inclus dans l'étude (dont 114 014, soit 1,4 %, avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique au cours de la première année de vie). Parmi eux, 703 891 (incluant 641 973 enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique, et 61 918 avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique) avaient reçu une délivrance d'IPP avant l'âge de 1 an. Pour l'ensemble de la période 2010-2021, l'incidence d'utilisation des IPP dans la première année de vie atteignait 7,9 et 54,4 pour 100 personnes-années, respectivement, parmi les enfants sans et avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique. L'incidence d'utilisation des IPP a fortement augmenté entre 2010 et 2021 parmi les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique (de 5,5 à 9,0

pour 100 personnes-années, soit +63 %) et dans une moindre mesure parmi les enfants avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique (de 43,1 à 57,6 pour 100 personnes-années, soit +34 %).

L'âge médian à l'initiation du traitement était de 83 jours parmi les utilisateurs d'IPP sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique et de 62 jours parmi ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique, en baisse entre les périodes 2010-2015 et 2016-2021 (de 91 à 77 jours et de 65 à 59 jours, respectivement). Parmi les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique, le traitement avait le plus souvent été initié par un pédiatre libéral (dans 48 % des cas) ou un médecin généraliste (26 %), alors que parmi les enfants avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique il s'agissait majoritairement d'un prescripteur hospitalier (63 %). Les IPP avaient été délivrés en médiane 2 fois dans la première année de vie parmi les utilisateurs sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique et 3 fois parmi ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique, et le traitement avait été poursuivi au cours de la deuxième année de vie dans 15 % et 23 % des cas, respectivement. L'IPP le plus utilisé était l'ésoméprazole dans sa formulation pédiatrique (91 % et 95 %, respectivement). Seuls 7 % des enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique avaient eu un remboursement pour un examen complémentaire évocateur de la recherche d'un RGO pathologique (pH-métrie, endoscopie œsogastroduodénale, notamment), contre 36 % de ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique.

Parmi les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique, les facteurs les plus fortement associés à l'utilisation d'IPP étaient la prématurité (vs à terme ou post-terme : prématurité modérée, odds-ratio ajusté [ORa] 1,45 [1,44-1,47] ; grande prématurité, ORa 1,49 [1,45-1,54] ; prématurité extrême, ORa 1,91 [1,82-2,01]) et la présence de pathologies digestives (ORa 5,60 [5,45-5,71]), respiratoires (ORa 2,73 [2,70-2,75]), ou neurologiques (ORa 1,59 [1,56-1,62]). De plus, à caractéristiques médicales et de recours aux soins comparables, l'utilisation d'IPP était d'autant plus fréquente que le niveau socio-économique maternel (mesuré par l'indice de défavorisation et le niveau de ressources) était élevé (vs 5^e quintile de défavorisation [le plus défavorisé] : 1^{er} quintile [le moins défavorisé], ORa 1,80 [1,79-1,82] ; 2^e quintile, ORa 1,34 [1,32-1,35] ; 3^e quintile, ORa 1,16 [1,15-1,17] ; 4^e quintile, ORa 1,07 [1,06-1,08] / vs bénéficiaires de la complémentaire santé solidaire [CSS] : non bénéficiaires de la CSS avec un salaire <2 000 euros, ORa 1,61 [1,59-1,62] ; avec un salaire ≥2 000 euros, ORa 1,92 [1,91-1,94]).

CONCLUSION

L'utilisation des IPP avant l'âge de 1 an est fréquente en France et elle a fortement augmenté entre 2010 et 2021, en particulier parmi les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique. Cette utilisation, d'une durée généralement limitée, concerne des enfants de plus en plus jeunes dont le diagnostic de RGO n'est le plus souvent pas documenté. Elle apparaît plus élevée parmi les enfants présentant des facteurs de risque connus de RGO pathologique sévère et chronique (prématurité, pathologies digestives, respiratoires ou neurologiques), mais aussi, indépendamment de ces facteurs et des indicateurs de recours aux soins, parmi les enfants issus de milieux socio-économiques favorisés, suggérant que des facteurs de nature non strictement médicale pourraient jouer un rôle dans la prescription des IPP chez le nourrisson.

CONTEXTE

Définitions du reflux gastro-œsophagien (RGO) physiologique et pathologique chez l'enfant de moins de 1 an

Le RGO physiologique du nourrisson correspond à la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage, associée ou non à des régurgitations de ce contenu^{1,2}. C'est un phénomène fréquent chez les nourrissons en bonne santé. Il est le plus souvent post-prandial et non acide¹⁻³. Au pic de prévalence, à l'âge de 4 mois, près de 70 % des enfants régurgitent quotidiennement⁴. On observe ensuite une résolution progressive liée à l'augmentation du volume de l'estomac, l'allongement de l'œsophage, la maturation fonctionnelle du sphincter inférieur de l'œsophage, l'acquisition de la posture debout, et le passage à une alimentation solide^{2,3,5}. De fait, la prévalence des régurgitations chute à 5 % à l'âge de 10-12 mois⁴.

On parle de RGO pathologique lorsque le reflux du contenu gastrique provoque des « symptômes gênants », c'est-à-dire affectant le bien-être et les activités quotidiennes de l'enfant, ou des complications, principalement l'œsophagite^{1,6}. Chez les nourrissons, le diagnostic de RGO pathologique peut parfois être difficile à établir. Plusieurs raisons peuvent contribuer à un surdiagnostic. Premièrement, les symptômes les plus courants du RGO pathologique sont divers et non spécifiques, incluant régurgitations excessives, agitation et irritabilité, pleurs persistants et inhabituels, troubles du sommeil, ou refus de s'alimenter¹. Nombre de ces symptômes sont retrouvés chez tous les nourrissons, qu'ils souffrent ou non de RGO pathologique¹. La durée des pleurs, par exemple, augmente dans les premières semaines de vie, pour atteindre un maximum à l'âge d'environ 6-8 semaines, y compris dans le cadre d'un développement normal⁷. La deuxième raison réside dans l'absence de frontière nette entre le RGO physiologique et le RGO pathologique, dont les symptômes s'inscrivent plutôt sur un continuum dans lequel une situation « normale » peut devenir « maladie »⁸. Troisièmement, le diagnostic de RGO pathologique repose sur l'examen clinique et l'exclusion des diagnostics différentiels. Il n'existe pas d'outil diagnostique standard, et aucun examen complémentaire n'est recommandé pour affirmer le diagnostic¹. Par ailleurs, les nourrissons n'ayant pas la capacité de verbaliser les symptômes, ceux-ci sont rapportés et interprétés par les parents, parfois surestimés, et le degré d'anxiété parentale pourrait déterminer la nécessité d'un diagnostic¹.

Certaines situations cliniques sont des facteurs de risque de RGO pathologique sévère et chronique chez l'enfant^{1,6,9-13}. Elles sont décrites dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Principaux facteurs prédisposant au RGO pathologique sévère et chronique chez l'enfant

Prématurité sévère
Atteintes digestives, incluant : Atrésie de l'œsophage Fistule trachéo-œsophagienne Hernie diaphragmatique Achalasie
Atteintes pulmonaires chroniques, incluant : Asthme Dysplasie bronchopulmonaire Bronchectasie Fibrose pulmonaire idiopathique Mucoviscidose Transplantation pulmonaire
Atteintes neurologiques sévères, incluant : Paralysie cérébrale Maladies neuromusculaires (par ex. myopathies congénitales) Maladies génétiques (par ex. syndrome de Down)
Obésité
Antécédent de lésion caustique de l'œsophage
Antécédents familiaux de RGO pathologique sévère, d'œsophage de Barrett, ou adénocarcinome œsophagien

Recommandations de prise en charge du RGO chez l'enfant de moins de 1 an et place des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

En mars 2024, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié des outils pour l'amélioration de la prise en charge du RGO chez l'enfant de moins de 1 an², venant enrichir et mettre à jour les documents existant au niveau national¹⁴⁻¹⁶ et international^{1,11}. Ces recommandations précisent la place des traitements médicamenteux, dont les IPP.

Selon les recommandations actuelles, le RGO physiologique ne nécessite pas de traitement pharmacologique^{1,2}. Les régurgitations peuvent être une source d'inquiétude, et la réassurance parentale est primordiale³. Les mesures hygiéno-diététiques seules permettent en général de limiter les régurgitations. Ces mesures comprennent le fractionnement des repas, ou l'épaississement du lait pour les enfants non allaités^{1,2}.

Le traitement du RGO pathologique repose également, en premier lieu, sur les mesures hygiéno-diététiques^{1,2}. Dans certains cas, des traitements pharmacologiques, antiacides associés ou non à l'alginate, ou antisécrétoires gastriques, pourront être initiés. Les antiacides (bicarbonate de sodium ou de potassium, sels d'aluminium, de magnésium ou de calcium) sont des médicaments qui agissent en neutralisant l'acidité gastrique par effet alcalinisant. Ils n'ont pas d'action sur la sécrétion acide gastrique. Leur action est locale, et de courte durée, de l'ordre de quelques heures car ils sont éliminés au fur et à mesure de la vidange gastrique. Les antiacides ne doivent pas être utilisés de manière prolongée chez l'enfant, en raison d'un risque lié au passage systémique et à l'accumulation plasmatique de leurs composants¹. Ils peuvent être associés à de l'alginate, un polysaccharide capable de former un gel surnageant à la surface du contenu gastrique, créant ainsi une barrière physique qui s'oppose au reflux et protège l'œsophage en cas de reflux. L'association bicarbonate de sodium+alginate dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez le nourrisson. Les antisécrétoires gastriques sont des médicaments qui limitent la libération d'acide chlorhydrique dans la lumière de l'estomac. On en distingue deux types en fonction de leur mode d'action. Les antagonistes

des récepteurs H₂ de l'histamine (ARH₂) inhibent les récepteurs à l'histamine de type 2 des cellules pariétales gastriques. Leur durée d'action est de l'ordre de 12 à 24 heures, et l'effet antisécrétoire est d'intensité modérée, avec un risque de tachyphylaxie⁵. La ranitidine et la cimétidine sont des molécules ARH₂ qui ont été étudiées chez l'enfant. La ranitidine a été retirée du marché en 2019 en raison d'une alerte liée à la présence de nitrosamine cancérigène¹⁷. L'utilisation de la cimétidine est restreinte et limitée à l'hôpital, depuis le retrait de la ranitidine¹⁸. Par ailleurs, en pratique, la cimétidine est rarement utilisée chez l'enfant, car son profil de sécurité est défavorable⁵. Les IPP agissent en se liant aux pompes H⁺/K⁺ ATPase – ou pompe à protons – situées au pôle apical des cellules pariétales gastriques, bloquant ainsi leur activité. Ces enzymes sont les effecteurs finaux de la sécrétion d'acide vers la lumière de l'estomac. La liaison formée par les IPP est irréversible, et la reprise de l'activité enzymatique nécessite la synthèse de nouvelles pompes. Les IPP ont donc une action antisécrétoire forte, et prolongée au-delà de 24 heures⁵. Cinq molécules d'IPP sont disponibles en France : oméprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole, ésoméprazole. Les données de sécurité et d'efficacité disponibles en pédiatrie sont limitées, et actuellement, aucun des IPP commercialisés ne dispose d'AMM chez les enfants de moins de 1 an.

Dans leurs recommandations conjointes, les sociétés de gastro-entérologie pédiatrique européenne et nord-américaine indiquent que les traitements médicamenteux ne sont pas nécessaires en l'absence de retentissement du RGO pathologique sur l'alimentation, la croissance staturo-pondérale, ou l'acquisition des étapes du développement de l'enfant. Le cas échéant, et en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, un traitement par IPP pourra être administré¹. La HAS distingue quant à elle le RGO pathologique extériorisé (associé à des régurgitations) du RGO pathologique occulte (en l'absence de régurgitations). En cas de RGO pathologique extériorisé, y compris associé à des régurgitations excessives ou persistantes, les IPP ne sont pas indiqués en première intention. Le traitement pourra être envisagé après échec des mesures hygiéno-diététiques, échec d'un traitement par antiacide±alginate d'une à deux semaines, et authentification par pH-métrie. En cas de RGO pathologique occulte, un traitement par IPP pourra être envisagé après échec des mesures hygiéno-diététiques et authentification par pH-métrie². Enfin, en cas de RGO pathologique compliqué par une œsophagite, le traitement par IPP devra être instauré d'emblée, en complément des mesures hygiéno-diététiques^{1,2}, mais nécessitera au préalable, selon les recommandations de la HAS, une confirmation par endoscopie².

Importance du suivi de l'utilisation des IPP chez les enfants de moins de 1 an

Les IPP sont décrits comme les traitements les plus efficaces dans le RGO de l'adulte⁵, et perçus comme bien tolérés à court terme. Pour ces raisons, leur usage s'est banalisé, et ils sont très largement prescrits. Ainsi, dans une précédente étude, nous avons montré qu'en 2015, plus de 15,8 millions de personnes avaient reçu un IPP délivré en ville sur prescription médicale en France (soit près d'un quart de la population française), et que cette utilisation ne semblait pas toujours conforme aux recommandations¹⁹.

Les moins de 1 an sont également exposés à un risque de surutilisation des IPP, compte-tenu du possible surdiagnostic du RGO pathologique et de la crainte de la sévérité de ses complications

potentielles. En outre, ils sont particulièrement vulnérables au risque d'effets indésirables, en raison de leur fragilité^{1,3}. Chez l'enfant, les IPP ont été associés à un risque d'infections, notamment gastro-intestinales et respiratoires²⁰⁻²⁵, au développement de réactions d'hypersensibilité²⁶, d'asthme²⁷, de fractures^{28,29}, d'atteintes rénales³⁰, de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)³¹, ou encore d'obésité³². Les mécanismes impliqués dans la survenue des effets indésirables liés aux IPP sont nombreux et complexes. L'un des mécanismes principaux est la modification du microbiome liée à l'augmentation du pH gastrique. Or, le microbiome est en développement durant la petite enfance, et son altération en début de vie, y compris à l'occasion de traitements courts par IPP, peut avoir des conséquences sur l'état de santé immédiat et ultérieur³³. Par ailleurs, chez l'enfant, l'activité du cytochrome P450 2C19, impliquée dans le catabolisme des IPP, est réduite jusqu'à l'âge de 5-6 mois, entraînant une exposition plus importante et prolongée aux IPP³⁴. Enfin, l'utilisation injustifiée d'IPP pourrait exposer à la survenue d'un rebond acide à l'arrêt du traitement, responsable d'une aggravation des symptômes³⁵.

De plus, l'efficacité des IPP – comme celle des autres traitements médicamenteux du RGO pathologique – n'a pas été démontrée chez le nourrisson¹. D'après les résultats de la revue Cochrane sur les traitements pharmacologiques du RGO chez l'enfant, datant de 2023, le niveau de preuve de l'efficacité des IPP dans l'amélioration des symptômes (incluant notamment le nombre d'épisodes de régurgitation, ou encore la durée des pleurs et de l'agitation), et dans l'amélioration de l'indice de reflux (c'est-à-dire le pourcentage de temps dans une période de 24 heures durant lequel le pH œsophagien, mesuré par pH-métrie, est inférieur à 4) est très faible. Plusieurs essais cliniques ont montré une résolution des symptômes au cours du temps, sans différence significative entre le groupe traité et le groupe placebo^{3,5}.

Il est donc essentiel de suivre l'utilisation des IPP chez les moins de 1 an. Au niveau international, très peu d'études ont mesuré cette utilisation en population générale dans cette tranche d'âge ; les données disponibles suggéraient une forte progression de l'utilisation d'IPP. En Nouvelle-Zélande, l'incidence d'utilisation s'élevait à 5,2 % chez les enfants nés en 2012, un chiffre deux fois plus élevé qu'en 2005³⁶. En Norvège, ce taux était de 1,1 % en 2020, 7 fois plus important qu'en 2007³⁷. Aux États-Unis, il était de 0,47 % en 2004, un chiffre multiplié par 7,5 en cinq ans³⁸. Cette tendance à la hausse a été retrouvée en France chez les moins de deux ans^{39,40}, et l'utilisation d'IPP pourrait être plus importante que dans les autres pays, puisqu'elle concernait, en 2018-2019, 6,1 % des enfants dans cette tranche d'âge, avec une augmentation de 70 % depuis 2010-2011⁴⁰. Cependant, à ce jour, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à l'utilisation des IPP avant l'âge de 1 an en France.

OBJECTIFS

L'objectif de cette étude était de quantifier et caractériser l'utilisation des IPP chez les enfants âgés de moins de 1 an en France.

Plus spécifiquement, il s'agissait de mesurer la fréquence d'utilisation des IPP parmi les enfants âgés de moins de 1 an et son évolution entre 2010 et 2021, de décrire les modalités de cette utilisation, et d'identifier les caractéristiques des utilisateurs.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Source de données

Système National des Données de Santé (SNDS)

Le SNDS contient les données individuelles et anonymes de l'ensemble des remboursements des dépenses de santé de plus de 99 % des résidents du territoire français. Il comprend notamment :

- les données de soins de ville et des établissements de santé privés, appelées datamart de consommation inter-régimes (DCIR)
- les données des séjours hospitaliers en établissements publics ou privés du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), qui regroupe les informations sur les séjours hospitaliers dans les champs d'activité de médecine-chirurgie-obstétrique (MCO), soins de suite et réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), et psychiatrie (RIM-P).

Les données du DCIR et du PMSI sont chaînées, depuis 2006, pour chaque patient, par un identifiant irréversiblement anonymisé.

Les informations enregistrées dans le SNDS sont à la fois administratives et médicales.

Les données administratives comprennent des données sociodémographiques : âge, sexe, date de décès éventuelle, commune de résidence, indice de défavorisation, organisme d'affiliation, affiliation à la complémentaire santé solidaire (CSS – qui remplace la couverture maladie universelle complémentaire [CMU-C] et l'aide pour une complémentaire santé [ACS] depuis 2019).

Les informations médicales contenues dans le DCIR portent sur :

- les pathologies chroniques graves donnant lieu à une prise en charge à 100 % au titre d'une affection de longue durée (ALD), dont le motif d'exonération est codé selon la classification internationale de maladies version 10 (CIM-10)
- les médicaments délivrés, identifiés à partir du code club inter-pharmaceutique (CIP) et de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC)
- les consultations médicales en ambulatoire
- les actes médicaux effectués en libéral, codés selon la classification commune des actes médicaux (CCAM)
- les actes biologiques réalisés hors secteur hospitalier, codés selon la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)
- les dispositifs médicaux, codés selon la liste des produits et prestations remboursables (LPPR).

Les informations médicales contenues dans le PMSI MCO incluent :

- les diagnostics codés selon la CIM-10 : le diagnostic principal (DP) est le diagnostic médical qui a motivé l'hospitalisation ; le ou les diagnostics associés (DA) concernent toute comorbidité ayant entraîné une prise en charge : il peut s'agir d'une évolution de la maladie, d'un nouveau

symptôme, ou d'une nouvelle affection ; le diagnostic relié (DR) permet de préciser le contexte pathologique lorsque le DP est codé avec un code en Z dans la CIM-10

- les actes médicaux (codés en CCAM) réalisés au cours du séjour
- les médicaments et dispositifs implantables coûteux facturés en sus du groupe homogène de séjour (GHS).

Registre EPI-MERES

Le registre national mères-enfants EPI-MERES a été construit par EPI-PHARE à partir du SNDS pour réaliser des études en vie réelle sur les expositions médicamenteuses des femmes enceintes et des jeunes enfants. Il inclut les grossesses terminées en France depuis janvier 2010 et identifiées dans le SNDS, quelle qu'en soit l'issue. Les enfants sont reliés à leur mère à l'aide d'un chaînage déterministe⁴¹, et le taux de chaînage est de 99%. Les informations issues du SNDS permettent de renseigner en détail le déroulement de la grossesse et le suivi des enfants à partir de la naissance.

Population d'étude

L'ensemble des enfants nés vivants entre le 01 janvier 2010 et le 31 décembre 2021 présents dans le registre EPI-MERES ont été inclus dans l'étude, à l'exception des jumeaux de même sexe dont l'identification individuelle est problématique dans le PMSI MCO.

Utilisation d'IPP ou d'autres traitements du RGO pathologique

L'utilisation d'IPP en ville a été identifiée par le remboursement d'une délivrance en pharmacie, avant l'âge de 1 an, d'oméprazole, pantoprazole, lanzoprazole, rabéprazole, ou ésoméprazole (codes ATC A02BC01 à A02BC05).

Les autres traitements du RGO pathologique étaient les ARH2 (codes ATC A02BA), les antiacides seuls ou associés à l'alginate (codes ATC A02A ou A02BX13).

La population d'étude a été divisée en trois catégories :

- les enfants utilisateurs d'IPP avant l'âge de 1 an
- les enfants utilisateurs d'un autre médicament du RGO pathologique avant l'âge de 1 an (et non utilisateurs d'IPP)
- les enfants n'ayant utilisé aucun médicament du RGO pathologique avant l'âge de 1 an.

Informations disponibles

Modalités d'utilisation des IPP

- âge à l'initiation du traitement par IPP
- statut (hospitalier ou libéral) et spécialité du prescripteur initial (disponible pour les prescripteurs libéraux uniquement)

- initiation du traitement par IPP en première ligne (en l'absence d'antécédent de délivrance d'un autre médicament du RGO pathologique), ou en deuxième ligne
- nombre de délivrances d'IPP reçues au cours de la première année de vie
- formulation des IPP reçus au cours de la première année de vie
- examens complémentaires évocateurs de la recherche d'un RGO pathologique réalisés au cours de la première année de vie, incluant² :
 - échographie abdominale (codes CCAM ZCQM001, ZCQM002, ZCQM005, ZCQM008)
 - transit œsogastroduodénal (codes CCAM HEQH001, HEQH002)
 - pH-métrie (code CCAM HEQD002)
 - endoscopie œsogastroduodénale (codes CCAM HEQE002, HEQE003)
- poursuite du traitement par IPP au cours de la deuxième année de vie, parmi les enfants nés entre 2010 et 2020 (c'est-à-dire, pour lesquels, au 31 janvier 2021, nous disposons de données de suivi pendant les deux premières années de vie), définie par l'identification d'au moins une nouvelle délivrance à l'âge de 12 à 23 mois.

Caractéristiques démographiques et socio-économiques

- année de naissance
- sexe
- âge de la mère en début de grossesse
- rang de naissance dans la fratrie, calculé à partir des informations sur les naissances identifiées depuis 2006
- indice de défavorisation de la commune de résidence maternelle à la naissance⁴² : en 5 quintiles (regroupant chacun 20 % de la population française), du plus favorisé (1^e quintile) au plus défavorisé (5^e quintile)
- niveau de ressources de la mère, en 4 catégories : bénéficiaires de la CSS (complémentaire santé solidaire), non bénéficiaires de la CSS avec un salaire <2 000 euros, non bénéficiaires de la CSS avec un salaire ≥2 000 euros, non bénéficiaires de la CSS avec un salaire indéterminé ou non salariées.

Caractéristiques médicales

Caractéristiques néonatales

- âge gestationnel : à terme [37-41 semaines d'aménorrhée (SA)] ou post-terme ≥42 SA, prématurité modérée [32-36 SA], grande prématurité [28-31 SA], prématurité extrême [22- 27 SA]
- z-score du poids de naissance ajusté sur l'âge gestationnel et le sexe, en percentiles⁴³ : macrosomie sévère >97^e percentile, macrosomie modérée [90-97^e percentile], poids normal [10-90^e percentile], petit poids modéré [3-10^e percentile], très petit poids <3^e percentile.

Pathologies identifiées dans la première année de vie

L'indication du traitement par IPP n'est pas une donnée renseignée dans le SNDS. Toutefois, nous avons identifié les enfants ayant reçu un diagnostic de RGO pathologique à l'hôpital dans la première année de vie (DP, DR, DA en MCO ; codes CIM-10 K21).

Pour chaque enfant, nous avons également identifié, dans la première année de vie, la présence de pathologies, pouvant pour certaines favoriser la survenue de RGO pathologique (*cf* Tableau 1 en Introduction de ce rapport) ou justifier l'utilisation d'IPP :

- pathologies digestives (hors RGO pathologique), incluant : atrésie de l'œsophage, fistule trachéo-œsophagienne, hernie diaphragmatique, hernie hiatale, achalasie, antécédents de lésion caustique de l'œsophage, autres atteintes digestives ou malformations congénitales œsophagiennes ;
- pathologies neurologiques, incluant : paralysie cérébrale, malformations congénitales du système nerveux, dystrophie musculaire, myopathies et troubles de la motricité, épilepsie, maladies génétiques et métaboliques, tumeurs malignes du système nerveux central, syndromes paralytiques, autres lésions cérébrales ;
- pathologies respiratoires, incluant : asthme, dysplasie bronchopulmonaire, bronchectasie, fibrose pulmonaire idiopathique, mucoviscidose, transplantation pulmonaire, autres atteintes ou malformations congénitales respiratoires.

Ces pathologies digestives, neurologiques, et respiratoires ont été repérées par l'existence d'un séjour hospitalier (DP, DR, DA en MCO), d'une prise en charge au titre d'une ALD, ou par la délivrance de médicaments spécifiques à au moins 3 dates distinctes (codes décrits dans le Tableau S1 en annexe).

Indicateurs de recours aux soins

Recours aux soins de la mère

Le recours aux soins de la mère a été mesuré par :

- la délivrance de médicaments à visée préventive dans les trois mois précédant la conception de l'enfant (acide folique, codes ATC B03BB et B03AD) ou pendant la grossesse (vitamines, codes ATC A11 ; suppléments minéraux, codes ATC A12 ; préparations antianémiques, codes ATC B03 ; vaccin, codes ATC J07)
- le recours à l'assistance médicale à la procréation pour l'enfant considéré.

Recours aux soins de l'enfant

Le recours aux soins de l'enfant a été mesuré, dans les trois premiers mois de vie, par :

- le recours à au moins une consultation auprès d'un médecin généraliste ou d'un pédiatre en ville
- le nombre de médicaments délivrés en ville (à l'exclusion des médicaments du RGO pathologique)

- l'existence d'une hospitalisation en MCO (à l'exclusion du séjour de naissance et des séjours comportant un diagnostic de RGO pathologique).

Analyses statistiques

Mesure de l'incidence d'utilisation des IPP chez les enfants de moins de 1 an et de son évolution au cours du temps

L'incidence d'utilisation des IPP avant l'âge de 1 an a été mesurée globalement, et selon l'existence ou non d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique.

Elle a été calculée parmi l'ensemble de la population et par année de naissance, selon la formule :

$$I = \frac{\text{Nombre d'enfants nés dans l'année N et utilisateurs d'IPP avant l'âge d'un an}}{\text{Personnes – années calculées pour les enfants nés dans l'année N avant l'âge d'un an}}$$

Description des modalités d'utilisation des IPP et des caractéristiques des utilisateurs

Les modalités d'utilisation des IPP avant l'âge de 1 an et les caractéristiques des utilisateurs ont été décrites selon l'existence ou non d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique, et selon la période de naissance (2010-2015, et 2016-2021).

Les statistiques utilisées étaient :

- pour les variables quantitatives, la moyenne et l'écart-type (ET) ; la médiane, le premier et le troisième quartile (P25-P75)
- et, pour les variables qualitatives, les effectifs et proportions.

Comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'IPP à celles des non utilisateurs

Les comparaisons suivantes ont été réalisées parmi les enfants n'ayant pas reçu de diagnostic hospitalier de RGO pathologique :

Analyse principale

Dans l'analyse principale, nous avons comparé les caractéristiques des utilisateurs d'IPP à celles des non utilisateurs de traitements du RGO pathologique dans la première année de vie.

Les comparaisons ont été réalisées à l'aide de modèles de régression logistique multivariés. Les résultats ont été exprimés sous forme d'odds ratios (OR), assortis de leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %). Les covariables incluses dans les modèles étaient les caractéristiques démographiques et socio-économiques, les caractéristiques médicales, et les indicateurs de recours aux soins. Pour chaque variable, les éventuelles valeurs manquantes ont été considérées comme une modalité distincte.

Analyses complémentaires

Deux analyses complémentaires ont été réalisées.

Dans une première analyse complémentaire, nous avons comparé :

- d'une part, les caractéristiques des enfants ayant reçu un traitement par IPP en première ligne (c'est-à-dire sans antécédent de traitement par un autre médicament du RGO pathologique avant l'instauration du traitement par IPP) à celles des non utilisateurs de médicaments du RGO pathologique avant l'âge de 1 an
- d'autre part, les caractéristiques des enfants ayant reçu un traitement par IPP en deuxième ligne (c'est-à-dire ayant reçu un traitement par un autre médicament du RGO pathologique avant l'instauration du traitement par IPP) à celles des non utilisateurs de médicaments du RGO pathologique avant l'âge de 1 an

Dans une seconde analyse complémentaire, nous avons comparé les caractéristiques des utilisateurs d'IPP à celles des utilisateurs d'autres traitements du RGO pathologique avant l'âge de 1 an.

Analyse de sensibilité

Dans l'analyse de sensibilité, nous avons comparé les caractéristiques des utilisateurs d'IPP à celles des non utilisateurs de traitements du RGO pathologique avant l'âge de 1 an, en excluant les enfants pour lesquels nous avons identifié un élément supplémentaire potentiellement en faveur de l'existence d'un RGO pathologique : poursuite ou initiation du traitement par IPP après l'âge de 1 an, réalisation d'un examen complémentaire évocateur de la recherche d'un RGO dans la première année de vie, ou utilisation de médicaments prokinétiques* dans la première année de vie (métoclopramide, code ATC A03FA01 ; dompéridone, code ATC A03FA03).

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, North Carolina, USA).

*Les prokinétiques sont des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements. Ils n'ont pas d'effet sur l'acidité gastrique, mais ils agissent en augmentant le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, et en accélérant la vidange gastrique. Ils ont été largement utilisés, y compris en dehors des indications de l'AMM, dans le traitement du RGO, jusqu'à leur contre-indication chez l'enfant (métoclopramide : contre-indication chez les moins de 18 ans à partir de 2012 ; dompéridone : utilisation restreinte aux adultes et aux adolescents de 12 ans et plus à partir de 2019), en raison de risques de sécurité graves^{44,45}.

RÉSULTATS

Population d'étude

Parmi un total de 8 423 557 enfants nés vivants entre le 01 janvier 2010 et le 31 décembre 2021 identifiés dans le registre EPI-MERES, 8 222 100 (97,6 %) ont été inclus dans l'étude (Figure 1).

Parmi eux, 703 891 (8,6 %) avaient reçu une délivrance d'IPP avant l'âge de 1 an, 879 011 (10,7 %) avaient reçu d'autres traitements du RGO pathologique uniquement (ARH2, ou antiacides±alginate) avant l'âge de 1 an, et 6 639 198 (80,7 %) n'avaient reçu aucun de ces traitement dans la première année de vie (Figure 1).

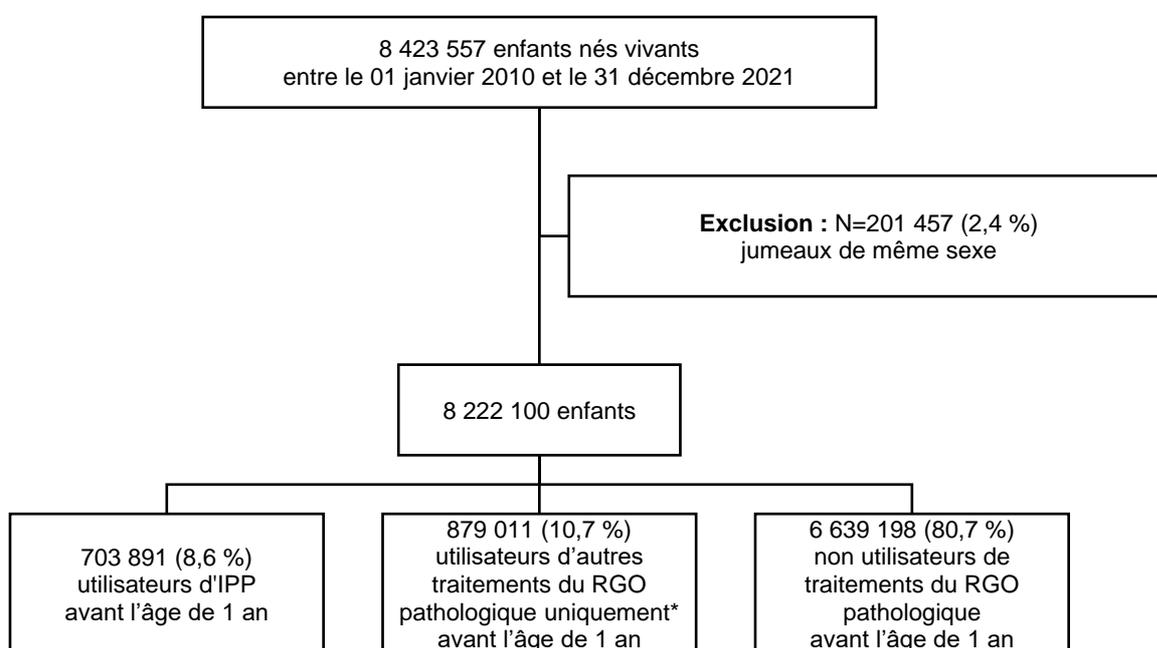


Figure 1. Diagramme d'inclusion

*Autres traitements du RGO pathologique : ARH2, antiacides±alginate

Parmi les 8 222 100 enfants inclus, 114 014 (1,4 %) avaient reçu un diagnostic hospitalier de RGO pathologique dans la première année de vie. Ce chiffre a diminué au cours de la période d'étude, passant de 1,6 % chez les enfants nés en 2010 à 1,1 % en 2021.

Incidence d'utilisation des IPP avant l'âge de 1 an

Incidence d'utilisation des IPP dans l'ensemble de la population

L'incidence d'utilisation des IPP dans la première année de vie était de 8,6 pour 100 personnes-années chez l'ensemble des enfants nés entre 2010 et 2021, et était plus élevée chez les garçons que chez les filles (respectivement 9,2 et 7,9 pour 100 personnes-années).

L'incidence d'utilisation des IPP dans la première année de vie a augmenté tout au long de la période, passant de 6,1 pour 100 personnes-années chez les enfants nés en 2010 à 9,5 pour 100 personnes-années chez les enfants nés en 2021, soit une augmentation de 56 %, avec un léger pic chez les enfants nés en 2020 (9,9 pour 100 personnes-années). Les mêmes tendances étaient observées chez les garçons et chez les filles (Figure 2).

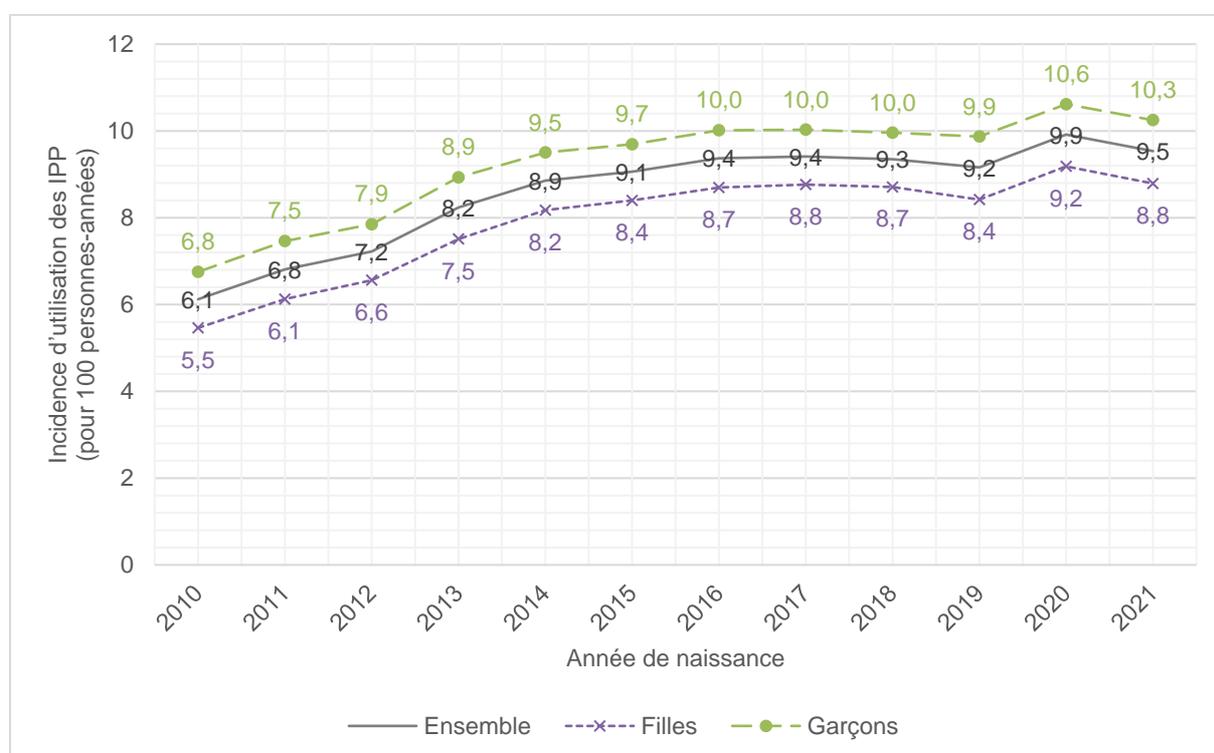


Figure 2. Incidence d'utilisation des IPP dans la première année de vie chez les enfants nés entre 2010 et 2021, par année de naissance - Globalement, et par sexe

Incidence d'utilisation des autres traitements du RGO dans l'ensemble de la population

Les médicaments antiacides+alginate étaient les traitements du RGO pathologique les plus fréquemment utilisés chez les moins de 1 an, avec une incidence de 15,5 pour 100 personnes-années chez les enfants nés entre 2010 et 2021. Leur utilisation était presque deux fois plus importante que celle des IPP et elle est restée stable sur la période. Il s'agissait très largement d'une utilisation de l'association antiacide+alginate, avec une incidence de 15,2 pour 100 personnes-années, contre 0,6 pour 100 personnes-années pour les antiacides seuls. Les ARH2 étaient très peu utilisés chez l'enfant, y compris avant le retrait de la ranitidine en 2019 (Figure 3).

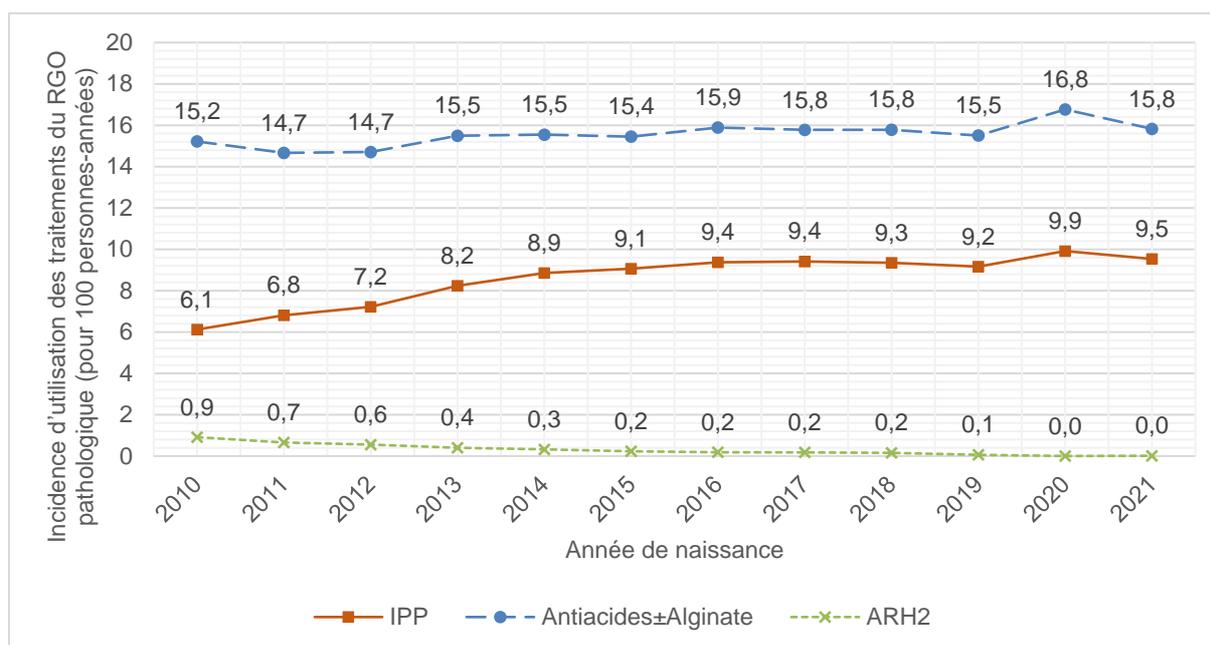


Figure 3. Incidence d'utilisation des traitements du RGO pathologique dans la première année de vie chez les enfants nés entre 2010 et 2021, par année de naissance

Incidence d'utilisation des IPP selon l'existence ou non d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique

Pour l'ensemble de la période 2010-2021, l'incidence d'utilisation des IPP dans la première année de vie atteignait 7,9 et 54,4 pour 100 personnes-années, respectivement, parmi les enfants sans et avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique. Chez les enfants ne présentant pas de diagnostic hospitalier de RGO, mais atteints d'une pathologie digestive, respiratoire, ou neurologique, l'incidence d'utilisation des IPP était de 19,1 pour 100 personnes années.

Parmi les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique, l'incidence d'utilisation du traitement par IPP avant l'âge de 1 an a augmenté de 63 % entre 2010 et 2021 (de 5,5 pour 100 personnes-années en 2010 à 9,0 pour 100 personnes-années en 2021). Cette tendance à la hausse, bien que plus marquée entre 2010 et 2014, s'est poursuivie pendant l'ensemble de la période d'étude. Parmi les enfants avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique, l'incidence d'utilisation du traitement par IPP avant l'âge de 1 an a augmenté de 34 % entre 2010 et 2021 (de 43,1 pour 100 personnes-années en 2010 à 57,6 pour 100 personnes-années en 2021). Cette augmentation a essentiellement porté sur la période 2010-2014, puis le niveau d'incidence s'est stabilisé entre 2015 et 2021 (Figure 4).

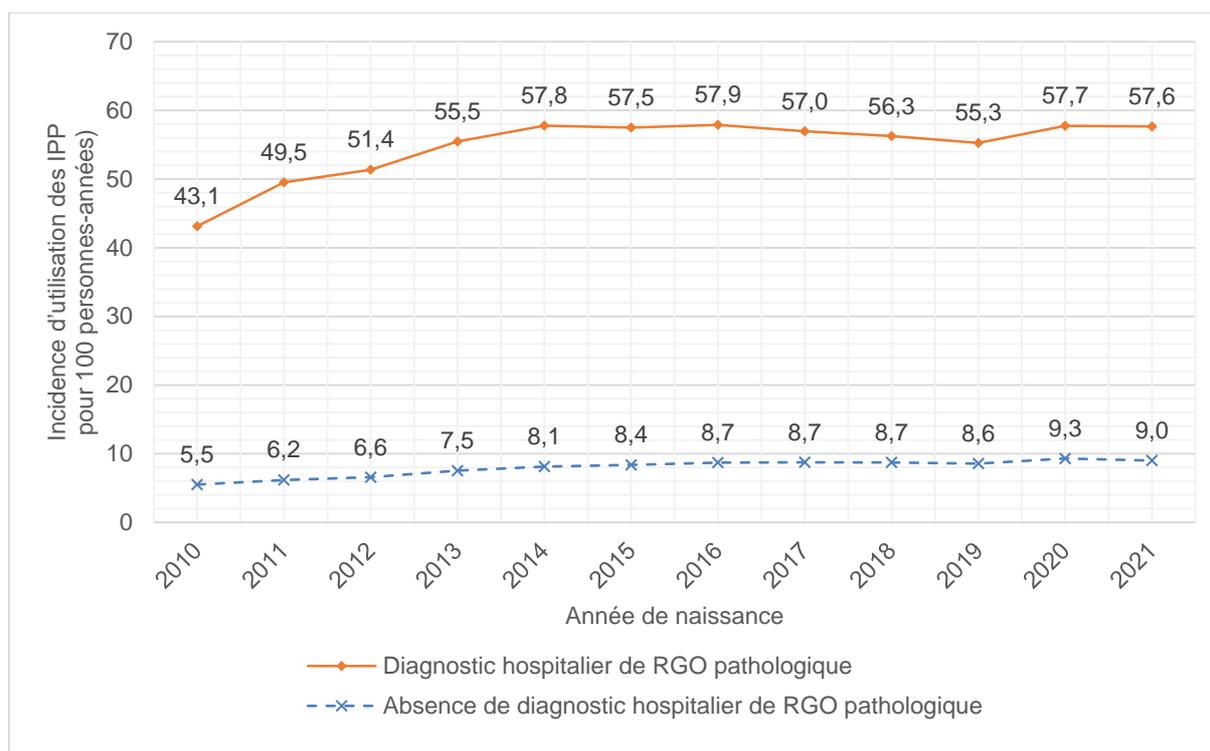


Figure 4. Incidence d'utilisation des IPP dans la première année de vie chez les enfants nés entre 2010 et 2021, par année de naissance, selon l'existence ou non d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique

Modalités d'utilisation des IPP

Le Tableau 2 présente les modalités d'utilisation des IPP chez les enfants de moins de 1 an, selon l'absence ou la présence d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique (respectivement 641 973 et 61 918 enfants). Le Tableau S2 en annexe détaille ces modalités par période de naissance (2010-2015, et 2016-2021).

L'âge médian à l'initiation du traitement était de 83 jours parmi les utilisateurs d'IPP sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique et de 62 jours parmi ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique, en baisse entre les périodes 2010-2015 et 2016-2021 (de 91 à 77 jours et de 65 à 59 jours).

Parmi les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique, le traitement avait le plus souvent été initié par un pédiatre libéral (dans 47,6 % des cas) ou un médecin généraliste (26,3 %). On observait, entre les deux périodes, une augmentation de la part des prescriptions émanant des médecins généralistes au détriment des pédiatres (22,8 % de prescriptions par des médecins généralistes et 50,3 % de prescription par des pédiatres en 2010-2015, contre respectivement 29,2 % et 45,2 % en 2016-2021). Parmi les enfants avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique le prescripteur était majoritairement hospitalier (62,7 %), malgré une diminution entre les périodes 2010-2015 et 2016-2021 (de 65,7 % à 59,3 %, respectivement).

Le traitement par IPP avait été initié en première ligne chez 67,9 % des utilisateurs sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique et chez 68,6 % de ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique. Lorsque l'initiation du traitement par IPP avait été précédée d'une délivrance d'un autre traitement du RGO pathologique (32,1 % des utilisateurs sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique et 31,4 % de ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique), il s'agissait très majoritairement d'antiacide associé à de l'alginate (dans 96,6 % et 95,6 % des cas, respectivement).

Les IPP avaient été délivrés en médiane 2 fois dans la première année de vie parmi les utilisateurs sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique et 3 fois parmi ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique, et poursuivis au cours de la deuxième année de vie dans 15,2 % et 22,5 % des cas, respectivement. L'IPP le plus utilisé dans la première année de vie était la formulation pédiatrique d'ésoméprazole (granulés pour suspension buvable en sachets, dosés à 10mg), pour 91,1 % des utilisateurs sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique, et 95,1 % de ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique, et la part de son utilisation avait augmenté entre les périodes 2010-2015 et 2016-2021 (de 84,0 % à 97,2 % et de 91,7 % à 99,1 % jours, respectivement).

Seuls 7,4 % des enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique avaient eu un remboursement pour un examen complémentaire évocateur de la recherche d'un RGO pathologique (échographie abdominale, transit œsogastroduodénal, pH-métrie, ou endoscopie œsogastroduodénale), contre 36,3 % de ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique. Seul 1,3 % des enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique avaient eu une pH-métrie ou une endoscopie œsogastroduodénale (examens recommandés par la HAS avant la l'instauration du traitement par IPP²), et 14,9 % de ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique.

Tableau 2. Modalités d'utilisation des IPP chez les enfants de moins de 1 an, selon l'existence ou non d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique

	Absence de diagnostic hospitalier de RGO pathologique N=641 973	Diagnostic hospitalier de RGO pathologique N=61 918
Âge (jours) à l'initiation moyenne±ET médiane [P25-P75]	110,7±80,7 83 [49-150]	82,0±65,3 62 [39-102]
Statut et spécialité du prescripteur initial		
Prescripteur hospitalier	144 559 (22,5)	38 818 (62,7)
Prescripteur libéral, incluant :	492 217 (76,7)	22 496 (36,3)
Pédiatre	305 422 (47,6)	14 030 (22,7)
Médecin généraliste	168 554 (26,3)	7 491 (12,1)
Autres	17 203 (2,7)	897 (1,4)
Manquant	1 038 (0,2)	78 (0,1)
Manquant	5 197 (0,8)	604 (1,0)
Initiation du traitement par IPP en première ligne	436 052 (67,9)	42 473 (68,6)
Nombre de délivrances d'IPP au cours de la première année de vie moyenne±ET médiane [P25-P75]	2,8±2,6 2 [1-3]	4,0±3,4 3 [1-6]
Poursuite du traitement entre 12 et 23 mois ^a	89 097/585 368 (15,2)	13 024/57 954 (22,5)
Formulations ^b		
Ésoméprazole granulés 10mg (formulation pédiatrique)	585 107 (91,1)	58 888 (95,1)
Oméprazole gélules 10mg	71 572 (11,2)	6 093 (9,8)
Lansoprazole comprimés ou gélules 15mg	13 168 (2,1)	1 566 (2,5)
Ésoméprazole comprimés ou gélules 20mg	4 047 (0,6)	944 (1,5)
Autres	5 654 (0,9)	352 (0,6)
Examens complémentaires ^c	47 240 (7,4)	22 502 (36,3)
Échographie abdominale	37 571 (5,9)	13 639 (22,0)
Transit œsogastroduodénal	6 105 (1,0)	5 744 (9,3)
pH-métrie	2 332 (0,4)	4 739 (7,7)
Endoscopie œsogastroduodénale	6 047 (0,9)	5 098 (8,2)

Chiffres présentés : n (%), sauf indication contraire

^aParmi les enfants nés entre 2010 et 2020

^bChaque enfant a pu recevoir plusieurs formulations d'IPP au cours de la première année de vie

^cChaque enfant a pu avoir plusieurs types d'examen complémentaires au cours de la première année de vie

Caractéristiques des utilisateurs d'IPP

Le Tableau 3 présente les caractéristiques des utilisateurs d'IPP avant l'âge de 1 an, selon l'absence ou la présence d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique (respectivement 641 973 et 61 918 enfants). Le Tableau S3 en annexe présente ces caractéristiques par période de naissance (2010-2015, et 2016-2021).

Caractéristiques démographiques et socio-économiques

La proportion de garçons était de 55,2 % parmi les utilisateurs d'IPP sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique et de 54,2 % parmi ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique. Les utilisateurs d'IPP sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique étaient nés de mères âgées de 25 ans et plus en début de grossesse dans 86,7 % des cas, et premiers-nés dans 45,3 % des cas ; les utilisateurs d'IPP avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique étaient nés de mères âgées de 25 ans et plus dans 81,3 % des cas, et 47,8 % étaient premiers-nés. Plus d'un quart des utilisateurs d'IPP sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique résidaient dans les communes les plus favorisées (1^e quintile : 27,9 %), et ce chiffre était en baisse entre les périodes 2010-2015 et 2016-2021 (de 29,4 % à 26,7 %, respectivement). En revanche, la répartition des utilisateurs d'IPP avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique était relativement équilibrée au regard des quintiles de l'indice de défavorisation. Parmi les utilisateurs d'IPP sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique, 10,1 % étaient nés de mère bénéficiaire de la CSS ; ce chiffre était de 14,8 % parmi ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique.

Caractéristiques médicales

Les utilisateurs d'IPP sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique étaient nés avec un niveau de prématurité extrême à modérée dans 9,0 % des cas, contre 21,6 % de ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique ; ils présentaient un petit poids modéré ou un très petit poids de naissance dans 12,2 % des cas, contre 17,7 % des utilisateurs d'IPP avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique.

Les prévalences respectives des pathologies digestives (autre que RGO pathologique), respiratoires, ou neurologiques étaient de 3,3 %, 15,6 %, et 2,4 % chez les utilisateurs d'IPP sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique, et de 15,0 %, 25,8 %, et 9,1 % chez ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique. Chez les utilisateurs d'IPP sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique, on observait, entre les périodes 2010-2015 et 2016-2021, une légère diminution de la prévalence des pathologies digestives (de 3,7 % à 2,9 % respectivement), une diminution plus marquée de la prévalence des pathologies respiratoires (de 17,2 % à 14,3 %), tandis que la prévalence des pathologies neurologiques restait stable (2,3 % et 2,5 %). Chez les utilisateurs d'IPP avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique, on observait une légère augmentation de la prévalence des comorbidités digestives (de 14,8 à 15,3 %) et neurologiques (de 8,6 % à 9,6 %), et une diminution de la prévalence des comorbidités respiratoires (de 27,1 % à 24,3 %).

Indicateurs de recours aux soins

La majorité des mères des utilisateurs d'IPP sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique ou avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique avaient reçu la délivrance de médicaments à visée préventive dans les trois mois précédant la conception ou pendant la grossesse (89,3 % et 87,4 %, respectivement) ; 4,3 % et 4,6 % d'entre elles avaient eu recours à une assistance médicale à la procréation, respectivement. Le recours aux soins des enfants a été mesuré dans les trois premiers mois de vie. Nous avons identifié une consultation auprès d'un généraliste ou un pédiatre en ville pour 93,7 % des utilisateurs d'IPP sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique, et 86,0 % de ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique. Dans les deux groupes, les enfants avaient reçu en médiane 7 délivrances de médicaments en ville dans cette période. Enfin, 17,3 % des utilisateurs d'IPP sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique ont séjourné à l'hôpital, contre 51,4 % de ceux avec un diagnostic hospitalier de RGO pathologique (à l'exclusion des séjours comportant un diagnostic de RGO pathologique).

Tableau 3. Caractéristiques des utilisateurs d'IPP avant l'âge de 1 an, selon l'existence ou non d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique

	Absence de diagnostic hospitalier de RGO pathologique N=641 973	Diagnostic hospitalier de RGO pathologique N=61 918
Caractéristiques démographiques et socio-économiques		
Sexe masculin	354 223 (55,2)	33 571 (54,2)
Âge de la mère en début de grossesse		
<25 ans	85 165 (13,3)	11 589 (18,7)
25-34 ans	446 416 (69,5)	40 260 (65,0)
35 ans ou plus	110 392 (17,2)	10 069 (16,3)
Rang dans la fratrie		
Premier-né	290 667 (45,3)	29 595 (47,8)
Autres	351 306 (54,7)	32 323 (52,2)
Indice de défavorisation		
1 ^o quintile (le moins défavorisé)	179 359 (27,9)	12 131 (19,6)
2	134 557 (21,0)	11 808 (19,1)
3	112 396 (17,5)	11 182 (18,1)
4	100 329 (15,6)	11 789 (19,0)
5 ^o quintile (le plus défavorisé)	95 715 (14,9)	13 167 (21,3)
Autres ^a ou manquant	19 617 (3,1)	1 841 (3,0)
Niveau de ressources		
Bénéficiaire de la CSS	64 588 (10,1)	9 147 (14,8)
Non bénéficiaire de la CSS, salaire <2 000 euros	153 668 (23,9)	16 930 (27,3)
Non bénéficiaire de la CSS, salaire ≥2 000 euros	227 289 (35,4)	16 896 (27,3)
Non bénéficiaire de la CSS, salaire indéterminé ou non salariées	196 428 (30,6)	18 945 (30,6)
Caractéristiques médicales		
Âge gestationnel à la naissance		
À terme ou post-terme	584 207 (91,0)	48 570 (78,4)
Prématurité modérée	48 149 (7,5)	8 659 (14,0)
Grande prématurité	6 876 (1,1)	3 082 (5,0)
Prématurité extrême	2 741 (0,4)	1 607 (2,6)
Poids de naissance		
Macrosomie sévère	27 710 (4,3)	2 820 (4,6)
Macrosomie modérée	40 668 (6,3)	3 572 (5,8)
Poids normal	477 234 (74,3)	42 963 (69,4)
Petit poids modéré	48 875 (7,6)	5 638 (9,1)
Très petit poids	29 443 (4,6)	5 338 (8,6)
Manquant	18 043 (2,8)	1 587 (2,6)
Pathologies digestives ^b	20 961 (3,3)	9 311 (15,0)
Pathologies respiratoires	100 425 (15,6)	15 967 (25,8)
Pathologies neurologiques	15 381 (2,4)	5 614 (9,1)
Indicateurs de recours aux soins		
De la mère		
Délivrance de médicaments à visée préventive dans les trois mois précédant la conception ou pendant la grossesse	572 979 (89,3)	54 137 (87,4)
Assistance médicale à la procréation	27 265 (4,3)	2 827 (4,6)
De l'enfant dans les trois premiers mois de vie		
Consultation d'un généraliste ou d'un pédiatre en ville	601 446 (93,7)	53 276 (86,0)
Nombre de médicaments délivrés en ville ^c		
moyenne±ET	7,2±3,9	7,6±4,5
médiane [P25-P75]	7 [5-9]	7 [5-10]
Au moins un séjour à l'hôpital ^d	111 292 (17,3)	31 816 (51,4)

Chiffres présentés : n (%), sauf indication contraire

CSS : Complémentaire santé solidaire

^aAutres : DROM-COM, Étranger

^bAutres que RGO pathologique

^cÀ l'exclusion des médicaments du RGO pathologique

^dÀ l'exclusion du séjour de naissance et des séjours comportant un diagnostic de RGO pathologique

Comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'IPP à celles des non utilisateurs parmi les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique

Analyse principale

Le Tableau 4 présente la comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'IPP (N=641 973) à celles des non utilisateurs de traitements du RGO pathologique (N=6 609 184) avant l'âge de 1 an, parmi les 8 108 086 enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique.

En comparaison aux enfants n'ayant utilisé aucun médicament du RGO pathologique au cours de la première année de vie, après ajustement sur l'ensemble des caractéristiques, l'utilisation d'IPP était plus fréquente chez les garçons (ORa 1,12 IC 95 % [1,11-1,13]). Les utilisateurs d'IPP étaient plus souvent nés de mères âgées de 25 à 34 ans (vs <25 ans : ORa 1,16 [1,15-1,17]), et un peu plus souvent premiers-nés (rang dans la fratrie, vs deuxième et suivants : ORa 1,04 [1,04-1,05]), mais cette différence était peu marquée. L'utilisation d'IPP était d'autant plus fréquente que le niveau socio-économique maternel était élevé, qu'il soit mesuré par l'indice de défavorisation (vs 5^e quintile [le plus défavorisé] : 4^e quintile, ORa 1,07 [1,06-1,08] ; 3^e quintile, ORa 1,16 [1,15-1,17] ; 2^e quintile, ORa 1,34 [1,32-1,35] ; 1^e quintile [le moins défavorisé], ORa 1,80 [1,79-1,82]) ou par le niveau de ressources (vs bénéficiaires de la CSS : non bénéficiaires de la CSS avec un salaire <2 000 euros, ORa 1,62 [1,59-1,62] ; non bénéficiaires de la CSS avec un salaire ≥2 000 euros, ORa 1,92 [1,91-1,94]).

À caractéristiques démographiques, socio-économiques, et de recours aux soins comparables, les enfants utilisateurs d'IPP étaient plus souvent nés prématurés (vs à terme ou post-terme : prématurité modérée, ORa 1,45 [1,44-1,47] ; grande prématurité, ORa 1,49 [1,45-1,54] ; prématurité extrême, ORa 1,91 [1,82-2,01]), et avec un petit poids pour l'âge gestationnel (vs poids normal : petit poids modéré, ORa 1,04 [1,03-1,05] ; très petit poids, ORa 1,10 [1,08-1,11]). Ils étaient également plus souvent atteints de pathologies digestives (autres que RGO pathologique) (ORa 5,60 [5,49-5,71]), respiratoires (ORa 2,73 [2,70-2,75]), et neurologiques (ORa 1,59 [1,56-1,62]).

Enfin, à niveaux de caractéristiques démographiques, socio-économiques, et médicales comparables, les enfants utilisateurs d'IPP et leurs mères avaient un niveau de recours aux soins plus élevé. Les mères avaient plus souvent reçu la délivrance de médicaments à visée préventive dans les trois mois précédant la conception ou pendant la grossesse (ORa 1,22 [1,21-1,23]), et avaient plus souvent eu recours à l'AMP (ORa 1,33 [1,31-1,35]). Dans les trois premiers mois de vie, les enfants utilisateurs d'IPP avaient plus fréquemment été reçus en consultation par un pédiatre ou un médecin généraliste en ville (ORa 2,27 [2,25-2,30]), avaient reçu la délivrance d'un nombre plus important de médicaments en pharmacie de ville (7 médicaments ou plus vs <7 : ORa 1,61 [1,60-1,62]), et avaient été plus fréquemment hospitalisés (ORa 1,70 [1,69-1,72]).

Tableau 4. Comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'IPP aux non utilisateurs de traitements du RGO pathologique avant l'âge de 1 an, en l'absence de diagnostic hospitalier de RGO pathologique – Analyse principale

	Utilisateurs d'IPP N=641 973 n (%)	Non utilisateurs N=6 609 184 n (%)	OR brut [IC 95 %]	OR ajusté [IC 95 %]
Caractéristiques démographiques et socio-économiques				
Année de naissance				
2010-2011	79 386 (12,4)	1 124 442 (17,0)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
2012-2013	100 072 (15,6)	1 165 484 (17,6)	1,22 [1,20-1,23]	1,25 [1,24-1,26]
2014-2015	116 399 (18,1)	1 149 017 (17,4)	1,43 [1,42-1,45]	1,56 [1,55-1,58]
2016-2017	118 396 (18,4)	1 099 081 (16,6)	1,53 [1,51-1,54]	1,71 [1,69-1,72]
2018-2019	112 803 (17,6)	1 060 903 (16,1)	1,51 [1,49-1,52]	1,75 [1,73-1,77]
2020-2021	114 917 (17,9)	1 010 257 (15,3)	1,61 [1,60-1,63]	1,90 [1,88-1,92]
Sexe				
Fille	287 750 (44,8)	3 271 407 (49,5)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Garçon	354 223 (55,2)	3 337 777 (50,5)	1,21 [1,20-1,21]	1,12 [1,11-1,13]
Âge de la mère en début de grossesse				
<25 ans	85 165 (13,3)	1 213 690 (18,4)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
25-34 ans	446 416 (69,5)	4 202 135 (63,6)	1,51 [1,50-1,53]	1,16 [1,15-1,17]
35 ans ou plus	110 392 (17,2)	1 193 359 (18,1)	1,32 [1,31-1,33]	0,98 [0,97-0,99]
Rang dans la fratrie				
Premier-né	290 667 (45,3)	2 939 592 (44,5)	1,03 [1,03-1,04]	1,04 [1,04-1,05]
Autres	351 306 (54,7)	3 669 592 (55,5)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Indice de défavorisation				
1 ^{er} quintile (le moins défavorisé)	179 359 (27,9)	1 208 788 (18,3)	2,04 [2,02-2,05]	1,80 [1,79-1,82]
2	134 557 (21,0)	1 235 572 (18,7)	1,49 [1,48-1,51]	1,34 [1,32-1,35]
3	112 396 (17,5)	1 236 304 (18,7)	1,25 [1,24-1,26]	1,16 [1,15-1,17]
4	100 329 (15,6)	1 218 462 (18,4)	1,13 [1,12-1,14]	1,07 [1,06-1,08]
5 ^e quintile (le plus défavorisé)	95 715 (14,9)	1 313 336 (19,9)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Autres ^a ou manquant	19 617 (3,1)	396 722 (6,0)	0,68 [0,67-0,69]	0,74 [0,73-0,76]
Niveau de ressources				
Bénéficiaire de la CSS	64 588 (10,1)	1 179 993 (17,9)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Non bénéficiaire de la CSS, salaire <2 000 euros	153 668 (23,9)	1 625 896 (24,6)	1,73 [1,71-1,74]	1,61 [1,59-1,62]
Non bénéficiaire de la CSS, salaire ≥2 000 euros	227 289 (35,4)	1 677 280 (25,4)	2,48 [2,45-2,50]	1,92 [1,91-1,94]
Non bénéficiaire de la CSS, salaire indéterminé ou non salariées	196 428 (30,6)	2 126 015 (32,2)	1,69 [1,67-1,70]	1,62 [1,61-1,64]

	Utilisateurs d'IPP N=641 973 n (%)	Non utilisateurs N=6 609 184 n (%)	OR brut [IC 95 %]	OR ajusté [IC 95 %]
Caractéristiques médicales				
Âge gestationnel à la naissance				
À terme ou post-terme	584 207 (91,0)	6 266 300 (94,8)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Prématurité modérée	48 149 (7,5)	308 120 (4,7)	1,68 [1,66-1,69]	1,45 [1,44-1,47]
Grande prématurité	6 876 (1,1)	26 122 (0,4)	2,83 [2,75-2,90]	1,49 [1,45-1,54]
Prématurité extrême	2 741 (0,4)	8 642 (0,1)	3,41 [3,26-3,56]	1,91 [1,82-2,01]
Poids de naissance				
Macrosomie sévère	27 710 (4,3)	288 755 (4,4)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Macrosomie modérée	40 668 (6,3)	429 606 (6,5)	0,99 [0,98-1,01]	0,98 [0,96-0,99]
Poids normal	477 234 (74,3)	4 942 000 (74,8)	0,98 [0,97-0,99]	0,97 [0,96-0,98]
Petit poids modéré	48 875 (7,6)	489 918 (7,4)	1,03 [1,02-1,04]	1,04 [1,03-1,05]
Très petit poids	29 443 (4,6)	250 552 (3,8)	1,22 [1,20-1,23]	1,10 [1,08-1,11]
<i>Manquant</i>	18 043 (2,8)	208 353 (3,2)	0,90 [0,88-0,91]	0,94 [0,92-0,95]
Pathologies digestives				
Non	621 012 (96,7)	6 580 099 (99,6)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	20 961 (3,3)	29 085 (0,4)	7,64 [7,50-7,78]	5,60 [5,49-5,71]
Pathologies respiratoires				
Non	541 548 (84,4)	6 255 113 (94,6)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	100 425 (15,6)	354 071 (5,4)	3,28 [3,25-3,30]	2,73 [2,70-2,75]
Pathologies neurologiques				
Non	626 592 (97,6)	6 538 367 (98,9)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	15 381 (2,4)	70 817 (1,1)	2,27 [2,23-2,31]	1,59 [1,56-1,62]
Recours aux soins				
Utilisation par la mère de médicaments à visée préventive dans les 3 mois précédant la conception ou pendant la grossesse				
Non	68 994 (10,8)	960 122 (14,5)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	572 979 (89,3)	5 649 062 (85,5)	1,41 [1,40-1,42]	1,22 [1,21-1,23]
Assistance médicale à la procréation				
Non	614 708 (95,8)	6 440 425 (97,5)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	27 265 (4,3)	168 759 (2,6)	1,69 [1,67-1,71]	1,33 [1,31-1,35]
Consultation d'un généraliste ou d'un pédiatre en ville dans les 3 premiers mois de vie de l'enfant				
Non	40 527 (6,3)	1 027 615 (15,6)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	601 446 (93,7)	5 581 569 (84,5)	2,73 [2,70-2,76]	2,27 [2,25-2,30]
Nombre de médicaments délivrés en ville dans les 3 premiers mois de vie de l'enfant ^b				
<7	305 962 (47,7)	3 987 245 (60,3)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
7 ou plus	336 011 (52,3)	2 621 939 (39,7)	1,67 [1,66-1,68]	1,61 [1,60-1,62]
Au moins un séjour à l'hôpital dans les 3 premiers mois de vie de l'enfant				
Non	530 681 (82,7)	6 015 778 (91,0)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	111 292 (17,3)	593 406 (9,0)	2,13 [2,11-2,14]	1,70 [1,69-1,72]

CSS : Complémentaire santé solidaire

^aAutres : DROM-COM, Étranger

^bÀ l'exclusion des médicaments du RGO pathologique

Analyses complémentaires

Selon l'utilisation des IPP en première ou en deuxième ligne

Parmi les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique, nous avons comparé, d'une part, les caractéristiques des utilisateurs d'IPP en première ligne (N=436 052), et d'autre part, les caractéristiques des utilisateurs d'IPP en deuxième ligne (N=205 921), à celles des non utilisateurs de traitements du RGO pathologique (N=6 609 184) (Tableau 5).

Les résultats étaient comparables pour l'utilisation en première ou en deuxième ligne. Toutefois, les associations avec la prématurité sévère, les pathologies digestives et les pathologies neurologiques étaient plus marquées en cas d'utilisation d'IPP en première ligne qu'en cas d'utilisation en deuxième ligne (prématurité modérée, ORa 1,44 [1,43-1,46] vs 1,44 [1,41-1,47] ; grande prématurité : ORa 1,50 [1,45-1,55] vs 1,19 [1,12-1,26] ; prématurité extrême : ORa 1,87 [1,77-1,97] vs 1,51 [1,36-1,67] ; pathologies digestives : ORa 6,12 [5,99-6,25] vs 4,05 [3,91-4,20] ; pathologies neurologiques : ORa 1,69 [1,66-1,73] vs 1,27 [1,23-1,32]).

Comparaison aux utilisateurs d'autres traitements du RGO pathologique

Le Tableau 6 présente la comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'IPP avant l'âge de 1 an (N=641 973) à celles des utilisateurs d'autres traitements du RGO pathologique (N=856 929), parmi les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique.

Les résultats étaient très proches de ceux retrouvés dans l'analyse principale. Cependant, les associations avec les caractéristiques médicales étaient globalement moins marquées qu'en comparaison aux non utilisateurs, en particulier s'agissant de la prématurité (prématurité modérée, ORa 1,14 [1,12-1,16] vs 1,45 [1,44-1,47] ; grande prématurité, ORa 1,08 [1,04-1,12] vs 1,49 [1,45-1,54] ; prématurité extrême, ORa 1,22 [1,14-1,31] vs 1,91 [1,82-2,01]), des pathologies digestives (ORa 2,59 [2,53-2,66] vs 5,60 [5,49-5,71]), et des pathologies respiratoires (ORa 1,65 [1,63-1,66] vs 2,73 [2,70-2,75]). Les associations avec les indicateurs de recours aux soins étaient également moins marquées qu'en comparaison aux non utilisateurs.

Analyse de sensibilité

Les résultats de l'analyse de sensibilité excluant les enfants ayant poursuivi ou initié le traitement par IPP après l'âge de 1 an, ayant eu un examen complémentaire ou utilisateurs de médicaments prokinétiques dans la première année de vie (Tableau 7), étaient comparables à ceux observés dans l'analyse principale (Tableau 7).

Tableau 5. Comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'IPP en première ligne ou en deuxième ligne aux non utilisateurs de traitements du RGO pathologique avant l'âge de 1 an, en l'absence de diagnostic hospitalier de RGO pathologique – Analyse complémentaire

	Utilisateurs d'IPP en première ligne N=436 052 n (%)	Utilisateurs d'IPP en deuxième ligne N=205 921 n (%)	Non utilisateurs N=6 609 184 n (%)	Utilisateurs d'IPP en première ligne vs non utilisateurs OR ajusté [IC 95 %]	Utilisateurs d'IPP en deuxième ligne vs non utilisateurs OR ajusté [IC 95 %]
Caractéristiques démographiques et socio-économiques					
Année de naissance					
2010-2011	53 146 (12,2)	26 240 (12,7)	1 124 442 (17,0)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
2012-2013	68 673 (15,8)	31 399 (15,3)	1 165 484 (17,6)	1,27 [1,25-1,28]	1,20 [1,18-1,22]
2014-2015	81 116 (18,6)	35 283 (17,1)	1 149 017 (17,4)	1,59 [1,57-1,61]	1,49 [1,46-1,51]
2016-2017	80 970 (18,6)	37 426 (18,2)	1 099 081 (16,6)	1,69 [1,67-1,71]	1,72 [1,70-1,75]
2018-2019	76 061 (17,4)	36 742 (17,8)	1 060 903 (16,1)	1,69 [1,67-1,71]	1,85 [1,82-1,88]
2020-2021	76 086 (17,5)	38 831 (18,9)	1 010 257 (15,3)	1,79 [1,77-1,81]	2,09 [2,06-2,13]
Sexe					
Fille	196 706 (45,1)	91 044 (44,2)	3 271 407 (49,5)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Garçon	239 346 (54,9)	114 877 (55,8)	3 337 777 (50,5)	1,11 [1,10-1,11]	1,14 [1,13-1,15]
Âge de la mère en début de grossesse					
<25 ans	58 687 (13,5)	26 478 (12,9)	1 213 690 (18,4)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
25-34 ans	299 880 (68,8)	146 536 (71,2)	4 202 135 (63,6)	1,14 [1,13-1,15]	1,19 [1,17-1,20]
35 ans ou plus	77 485 (17,8)	32 907 (16,0)	1 193 359 (18,1)	1,00 [0,99-1,01]	0,93 [0,92-0,95]
Rang dans la fratrie					
Premier-né	195 228 (44,8)	95 439 (46,4)	2 939 592 (44,5)	1,03 [1,02-1,03]	1,07 [1,06-1,08]
Autres	240 824 (55,2)	110 482 (53,7)	3 669 592 (55,5)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Indice de défavorisation					
1 ^e quintile (le moins défavorisé)	127 328 (29,2)	52 031 (25,3)	1 208 788 (18,3)	1,86 [1,84-1,88]	1,66 [1,63-1,68]
2	88 283 (20,3)	46 274 (22,5)	1 235 572 (18,7)	1,28 [1,27-1,29]	1,45 [1,43-1,48]
3	73 346 (16,8)	39 050 (19,0)	1 236 304 (18,7)	1,10 [1,09-1,11]	1,28 [1,26-1,30]
4	66 198 (15,2)	34 131 (16,6)	1 218 462 (18,4)	1,03 [1,01-1,04]	1,17 [1,15-1,19]
5 ^e quintile (le plus défavorisé)	66 534 (15,3)	29 181 (14,2)	1 313 336 (19,9)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Autres ^a ou manquant	14 363 (3,3)	5 254 (2,6)	396 722 (6,0)	0,77 [0,75-0,78]	0,68 [0,66-0,70]
Niveau de ressources					
Bénéficiaire de la CSS	47 473 (10,9)	17 115 (8,3)	1 179 993 (17,9)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Non bénéficiaire de la CSS, salaire <2 000 euros	101 377 (23,3)	52 291 (25,4)	1 625 896 (24,6)	1,47 [1,46-1,49]	1,96 [1,93-2,00]
Non bénéficiaire de la CSS, salaire ≥2 000 euros	153 697 (35,3)	73 592 (35,7)	1 677 280 (25,4)	1,80 [1,78-1,83]	2,24 [2,20-2,28]
Non bénéficiaire de la CSS, salaire indéterminé ou non salarisées	133 505 (30,6)	62 923 (30,6)	2 126 015 (32,2)	1,51 [1,49-1,53]	1,93 [1,89-1,96]

	Utilisateurs d'IPP en première ligne N=436 052 n (%)	Utilisateurs d'IPP en deuxième ligne N=205 921 n (%)	Non utilisateurs N=6 609 184 n (%)	Utilisateurs d'IPP en première ligne vs non utilisateurs OR ajusté [IC 95 %]	Utilisateurs d'IPP en deuxième ligne vs non utilisateurs OR ajusté [IC 95 %]
Caractéristiques médicales					
Âge gestationnel à la naissance					
À terme ou post-terme	395 007 (90,6)	189 200 (91,9)	6 266 300 (94,8)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Prématurité modérée	33 376 (7,7)	14 773 (7,2)	308 120 (4,7)	1,44 [1,43-1,46]	1,44 [1,41-1,47]
Grande prématurité	5 373 (1,2)	1 503 (0,7)	26 122 (0,4)	1,50 [1,45-1,55]	1,19 [1,12-1,26]
Prématurité extrême	2 296 (0,5)	445 (0,2)	8 642 (0,1)	1,87 [1,77-1,97]	1,51 [1,36-1,67]
Poids de naissance					
Macrosomie sévère	19 426 (4,5)	8 284 (4,0)	288 755 (4,4)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Macrosomie modérée	27 844 (6,4)	12 824 (6,2)	429 606 (6,5)	1,01 [1,00-1,03]	0,91 [0,89-0,93]
Poids normal	322 028 (73,9)	155 206 (75,4)	4 942 000 (74,8)	0,99 [0,97-1,00]	0,94 [0,92-0,96]
Petit poids modéré	33 379 (7,7)	15 496 (7,5)	489 918 (7,4)	1,05 [1,04-1,06]	1,03 [1,02-1,05]
Très petit poids	20 800 (4,8)	8 643 (4,2)	250 552 (3,8)	1,11 [1,09-1,13]	1,06 [1,03-1,08]
<i>Manquant</i>	12 575 (2,9)	5 468 (2,7)	208 353 (3,2)	0,96 [0,94-0,98]	0,89 [0,86-0,91]
Pathologies digestives					
Non	419 531 (96,2)	201 481 (97,8)	6 580 099 (99,6)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	16 521 (3,8)	4 440 (2,2)	29 085 (0,4)	6,12 [5,99-6,25]	4,05 [3,91-4,20]
Pathologies respiratoires					
Non	368 396 (84,5)	173 152 (84,1)	6 255 113 (94,6)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	67 656 (15,5)	32 769 (15,9)	354 071 (5,4)	2,66 [2,64-2,69]	2,79 [2,75-2,82]
Pathologies neurologiques					
Non	424 342 (97,3)	202 250 (98,2)	6 538 367 (98,9)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	11 710 (2,7)	3 671 (1,8)	70 817 (1,1)	1,69 [1,66-1,73]	1,27 [1,23-1,32]
Recours aux soins					
Utilisation par la mère de médicaments à visée préventive dans les 3 mois précédant la conception ou pendant la grossesse					
Non	48 442 (11,1)	20 552 (10,0)	960 122 (14,5)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	387 610 (88,9)	185 369 (90,0)	5 649 062 (85,5)	1,19 [1,18-1,21]	1,28 [1,26-1,30]
Assistance médicale à la procréation					
Non	417 938 (95,9)	196 770 (95,6)	6 440 425 (97,5)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	18 114 (4,2)	9 151 (4,4)	168 759 (2,6)	1,30 [1,28-1,33]	1,37 [1,34-1,40]
Consultation d'un généraliste ou d'un pédiatre en ville dans les 3 premiers mois de vie de l'enfant					
Non	33 233 (7,6)	7 294 (3,5)	1 027 615 (15,6)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	402 819 (92,4)	198 627 (96,5)	5 581 569 (84,5)	1,94 [1,92-1,96]	3,69 [3,60-3,78]
Nombre de médicaments délivrés en ville dans les 3 premiers mois de vie de l'enfant ^b					
<7	218 174 (50,0)	87 788 (42,6)	3 987 245 (60,3)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
7 ou plus	217 878 (50,0)	118 133 (57,4)	2 621 939 (39,7)	1,47 [1,46-1,48]	1,95 [1,93-1,97]
Au moins un séjour à l'hôpital dans les 3 premiers mois de vie de l'enfant					
Non	357 076 (81,9)	173 605 (84,3)	6 015 778 (91,0)	1 (Réf.)	1 (Réf.)
Oui	78 976 (18,1)	32 316 (15,7)	593 406 (9,0)	1,77 [1,76-1,79]	1,55 [1,53-1,57]

CSS : Complémentaire santé solidaire

^aAutres : DROM-COM, Étranger

^bÀ l'exclusion des médicaments du RGO pathologique

Tableau 6. Comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'IPP aux utilisateurs d'autres traitements du RGO avant l'âge de 1 an, en l'absence de diagnostic hospitalier de RGO pathologique – Analyse complémentaire

	Utilisateurs d'IPP N=641 973 n (%)	Utilisateurs d'autres traitements du RGO pathologique N=856 929 n (%)	OR ajusté [IC 95 %]
Caractéristiques démographiques et socio-économiques			
Année de naissance			
2010-2011	79 386 (12,4)	154 660 (18,1)	1 (Réf.)
2012-2013	100 072 (15,6)	153 386 (17,9)	1,27 [1,26-1,29]
2014-2015	116 399 (18,1)	147 399 (17,2)	1,54 [1,52-1,56]
2016-2017	118 396 (18,4)	139 919 (16,3)	1,65 [1,63-1,67]
2018-2019	112 803 (17,6)	131 266 (15,3)	1,69 [1,67-1,71]
2020-2021	114 917 (17,9)	130 299 (15,2)	1,73 [1,71-1,75]
Sexe			
Fille	287 750 (44,8)	402 306 (47,0)	1 (Réf.)
Garçon	354 223 (55,2)	454 623 (53,1)	1,05 [1,05-1,06]
Âge de la mère en début de grossesse			
<25 ans	85 165 (13,3)	149 158 (17,4)	1 (Réf.)
25-34 ans	446 416 (69,5)	572 528 (66,8)	1,15 [1,13-1,16]
35 ans ou plus	110 392 (17,2)	135 243 (15,8)	1,12 [1,11-1,14]
Rang dans la fratrie			
Premier-né	290 667 (45,3)	418 764 (48,9)	0,92 [0,92-0,93]
Autres	351 306 (54,7)	438 165 (51,1)	1 (Réf.)
Indice de défavorisation			
1 ^{er} quintile (le moins défavorisé)	179 359 (27,9)	160 060 (18,7)	1,79 [1,77-1,81]
2	134 557 (21,0)	179 596 (21,0)	1,21 [1,20-1,22]
3	112 396 (17,5)	168 185 (19,6)	1,10 [1,09-1,11]
4	100 329 (15,6)	158 685 (18,5)	1,04 [1,03-1,06]
5 ^e quintile (le plus défavorisé)	95 715 (14,9)	160 570 (18,7)	1 (Réf.)
<i>Autres^a ou manquant</i>	<i>19 617 (3,1)</i>	<i>29 833 (3,5)</i>	<i>1,13 [1,11-1,16]</i>
Niveau de ressources			
Bénéficiaire de la CSS	64 588 (10,1)	112 152 (13,1)	1 (Réf.)
Non bénéficiaire de la CSS, salaire <2 000 euros	153 668 (23,9)	234 067 (27,3)	1,19 [1,18-1,21]
Non bénéficiaire de la CSS, salaire ≥2 000 euros	227 289 (35,4)	253 583 (29,6)	1,40 [1,38-1,42]
<i>Non bénéficiaire de la CSS, salaire indéterminé ou non salariées</i>	<i>196 428 (30,6)</i>	<i>257 127 (30,0)</i>	<i>1,30 [1,28-1,32]</i>

	Utilisateurs d'IPP N=641 973 n (%)	Utilisateurs d'autres traitements du RGO pathologique N=856 929 n (%)	OR ajusté [IC 95 %]
Caractéristiques médicales			
Âge gestationnel à la naissance			
À terme ou post-terme	584 207 (91,0)	797 582 (93,1)	1 (Réf.)
Prématurité modérée	48 149 (7,5)	52 276 (6,1)	1,14 [1,12-1,16]
Grande prématurité	6 876 (1,1)	5 509 (0,6)	1,08 [1,04-1,12]
Prématurité extrême	2 741 (0,4)	1 562 (0,2)	1,22 [1,14-1,31]
Poids de naissance			
Macrosomie sévère	27 710 (4,3)	36 154 (4,2)	1 (Réf.)
Macrosomie modérée	40 668 (6,3)	54 163 (6,3)	1,01 [0,99-1,03]
Poids normal	477 234 (74,3)	642 947 (75,0)	1,00 [0,99-1,01]
Petit poids modéré	48 875 (7,6)	64 802 (7,6)	1,02 [1,01-1,03]
Très petit poids	29 443 (4,6)	35 220 (4,1)	1,05 [1,03-1,06]
<i>Manquant</i>	18 043 (2,8)	23 643 (2,8)	1,06 [1,04-1,08]
Pathologies digestives			
Non	621 012 (96,7)	847 723 (98,9)	1 (Réf.)
Oui	20 961 (3,3)	9 206 (1,1)	2,59 [2,53-2,66]
Pathologies respiratoires			
Non	541 548 (84,4)	773 837 (90,3)	1 (Réf.)
Oui	100 425 (15,6)	83 092 (9,7)	1,65 [1,63-1,66]
Pathologies neurologiques			
Non	626 592 (97,6)	845 913 (98,7)	1 (Réf.)
Oui	15 381 (2,4)	11 016 (1,3)	1,52 [1,49-1,56]
Recours aux soins			
Utilisation par la mère de médicaments à visée préventive dans les 3 mois précédant la conception ou pendant la grossesse			
Non	68 994 (10,8)	101 327 (11,8)	1 (Réf.)
Oui	572 979 (89,3)	755 602 (88,2)	1,05 [1,04-1,06]
Assistance médicale à la procréation			
Non	614 708 (95,8)	827 301 (96,5)	1 (Réf.)
Oui	27 265 (4,3)	29 628 (3,5)	1,12 [1,10-1,14]
Consultation d'un généraliste ou d'un pédiatre en ville dans les 3 premiers mois de vie de l'enfant			
Non	40 527 (6,3)	50 979 (6,0)	1 (Réf.)
Oui	601 446 (93,7)	805 950 (94,1)	0,96 [0,95-0,97]
Nombre de médicaments délivrés en ville dans les 3 premiers mois de vie de l'enfant ^b			
<7	305 962 (47,7)	394 791 (46,1)	1 (Réf.)
7 ou plus	336 011 (52,3)	462 138 (53,9)	1,04 [1,03-1,04]
Au moins un séjour à l'hôpital dans les 3 premiers mois de vie de l'enfant			
Non	530 681 (82,7)	751 088 (87,7)	1 (Réf.)
Oui	111 292 (17,3)	105 841 (12,4)	1,35 [1,34-1,37]

CSS : Complémentaire santé solidaire

^aAutres : DROM-COM, Étranger

^bÀ l'exclusion des médicaments du RGO pathologique

Tableau 7. Comparaison des caractéristiques des utilisateurs d'IPP aux non utilisateurs de traitements du RGO avant l'âge de 1 an, en l'absence de diagnostic hospitalier de RGO pathologique – Analyse de sensibilité

	Utilisateurs d'IPP N=423 574 n (%)	Non utilisateurs N=5 881 991 n (%)	OR ajusté [IC 95 %]
Caractéristiques démographiques et socio-économiques			
Année de naissance			
2010-2011	25 867 (6,1)	859 342 (14,6)	1 (Réf.)
2012-2013	49 410 (11,7)	971 975 (16,5)	1,71 [1,68-1,73]
2014-2015	76 218 (18,0)	1 014 058 (17,2)	2,63 [2,59-2,67]
2016-2017	88 146 (20,8)	1 031 048 (17,5)	3,05 [3,01-3,10]
2018-2019	90 467 (21,4)	1 026 080 (17,4)	3,25 [3,20-3,29]
2020-2021	93 466 (22,1)	979 488 (16,7)	3,53 [3,48-3,58]
Sexe			
Fille	193 814 (45,8)	2 928 240 (49,8)	1 (Réf.)
Garçon	229 760 (54,2)	2 953 751 (50,2)	1,10 [1,10-1,11]
Âge de la mère en début de grossesse			
<25 ans	54 650 (12,9)	1 047 828 (17,8)	1 (Réf.)
25-34 ans	295 158 (69,7)	3 752 854 (63,8)	1,13 [1,12-1,14]
35 ans ou plus	73 766 (17,4)	1 081 309 (18,4)	0,94 [0,93-0,96]
Rang dans la fratrie			
Premier-né	185 511 (43,8)	2 557 715 (43,5)	1,05 [1,05-1,06]
Autres	238 063 (56,2)	3 324 276 (56,5)	1 (Réf.)
Indice de défavorisation			
1 ^e quintile (le moins défavorisé)	118 287 (27,9)	1 089 496 (18,5)	1,73 [1,71-1,74]
2	88 768 (21,0)	1 107 003 (18,8)	1,30 [1,28-1,31]
3	74 930 (17,7)	1 106 757 (18,8)	1,14 [1,13-1,15]
4	66 408 (15,7)	1 079 542 (18,4)	1,06 [1,05-1,08]
5 ^e quintile (le plus défavorisé)	62 172 (14,7)	1 141 115 (19,4)	1 (Réf.)
Autres ^a ou manquant	13 009 (3,1)	358 078 (6,1)	0,73 [0,72-0,74]
Niveau de ressources			
Bénéficiaire de la CSS	43 300 (10,2)	1 047 612 (17,8)	1 (Réf.)
Non bénéficiaire de la CSS, salaire <2 000 euros	98 907 (23,4)	1 427 523 (24,3)	1,61 [1,59-1,63]
Non bénéficiaire de la CSS, salaire ≥2 000 euros	154 174 (36,4)	1 514 452 (25,8)	1,92 [1,90-1,94]
Non bénéficiaire de la CSS, salaire indéterminé ou non salariées	127 193 (30,0)	1 892 404 (32,2)	1,60 [1,59-1,62]

	Utilisateurs d'IPP N=423 574 n (%)	Non utilisateurs N=5 881 991 n (%)	OR ajusté [IC 95 %]
Caractéristiques médicales			
Âge gestationnel à la naissance			
À terme ou post-terme	388 049 (91,7)	5 590 872 (95,1)	1 (Réf.)
Prématurité modérée	30 103 (7,1)	264 684 (4,5)	1,48 [1,46-1,50]
Grande prématurité	3 875 (0,9)	20 403 (0,4)	1,60 [1,54-1,66]
Prématurité extrême	1 251 (0,3)	6 032 (0,1)	1,92 [1,79-2,06]
Poids de naissance			
Macrosomie sévère	17 944 (4,2)	255 064 (4,3)	1 (Réf.)
Macrosomie modérée	26 819 (6,3)	382 405 (6,5)	0,98 [0,96-0,99]
Poids normal	317 533 (75,0)	4 411 248 (75,0)	0,97 [0,96-0,98]
Petit poids modéré	32 018 (7,6)	435 029 (7,4)	1,04 [1,03-1,05]
Très petit poids	18 073 (4,3)	216 913 (3,7)	1,08 [1,07-1,10]
<i>Manquant</i>	<i>11 187 (2,6)</i>	<i>181 332 (3,1)</i>	<i>0,94 [0,93-0,96]</i>
Pathologies digestives			
Non	413 695 (97,7)	5 860 837 (99,6)	1 (Réf.)
Oui	9 879 (2,3)	21 154 (0,4)	4,99 [4,86-5,13]
Pathologies respiratoires			
Non	367 931 (86,9)	5 592 192 (95,1)	1 (Réf.)
Oui	55 643 (13,1)	289 799 (4,9)	2,43 [2,41-2,46]
Pathologies neurologiques			
Non	416 517 (98,3)	5 828 162 (99,1)	1 (Réf.)
Oui	7 057 (1,7)	53 829 (0,9)	1,32 [1,29-1,36]
Recours aux soins			
Utilisation par la mère de médicaments à visée préventive dans les 3 mois précédant la conception ou pendant la grossesse			
Non	43 586 (10,3)	852 889 (14,5)	1 (Réf.)
Oui	379 988 (89,7)	5 029 102 (85,5)	1,21 [1,20-1,23]
Assistance médicale à la procréation			
Non	405 439 (95,7)	5 731 279 (97,4)	1 (Réf.)
Oui	18 135 (4,3)	150 712 (2,6)	1,32 [1,30-1,34]
Consultation d'un généraliste ou d'un pédiatre en ville dans les 3 premiers mois de vie de l'enfant			
Non	25 844 (6,1)	935 618 (15,9)	1 (Réf.)
Oui	397 730 (93,9)	4 946 373 (84,1)	2,35 [2,32-2,39]
Nombre de médicaments délivrés en ville dans les 3 premiers mois de vie de l'enfant ^b			
<7	223 805 (52,9)	3 675 542 (62,5)	1 (Réf.)
7 ou plus	199 453 (47,1)	2 206 449 (37,5)	1,52 [1,51-1,53]
Au moins un séjour à l'hôpital dans les 3 premiers mois de vie de l'enfant			
Non	360 747 (85,2)	5 399 773 (91,8)	1 (Réf.)
Oui	62 827 (14,8)	482 218 (8,2)	1,61 [1,59-1,62]

CSS : Complémentaire santé solidaire

^aAutres : DROM-COM, Étranger

^bÀ l'exclusion des médicaments du RGO pathologique

DISCUSSION

Synthèse et interprétation des résultats

Cette étude, réalisée à partir du registre national EPI-MERES, a permis de décrire l'utilisation des IPP en ville avant l'âge de 1 an à l'échelle de plus de huit millions d'enfants nés en France entre 2010 et 2021.

Parmi les enfants nés en 2021, près d'un sur dix avait utilisé un IPP au cours de sa première année de vie. L'utilisation de ces médicaments était six fois plus importante chez les enfants ayant reçu un diagnostic hospitalier de RGO pathologique que dans le reste de la population, et ce résultat était concordant avec celui d'une étude australienne⁴⁶. Globalement, l'incidence d'utilisation des IPP avant l'âge de 1 an était, en France, nettement supérieure à celle mesurée aux États-Unis (0,47 % en 2004)³⁸, en Norvège (1,1 % en 2020)³⁷, ou en Nouvelle-Zélande (5,2 % en 2012)³⁶. De nombreux facteurs peuvent expliquer la grande variabilité de l'utilisation des IPP entre les pays, notamment les différences dans les connaissances, les attitudes et les pratiques des médecins et des parents à l'égard de la maladie et de ses traitements, la place de ces médicaments dans la stratégie thérapeutique, ou encore les conditions de prise en charge.

Nos résultats mettent en évidence une hausse de l'incidence d'utilisation des IPP au cours du temps en France, tout comme cela a été rapporté aux États-Unis³⁸, en Norvège³⁷, et en Nouvelle-Zélande³⁶. Nous avons observé une forte progression de l'utilisation chez l'ensemble des enfants entre 2010 et 2014. Cette augmentation peut s'expliquer par une modification de l'arsenal thérapeutique durant cette période, liée à des alertes de sécurité successives ayant abouti à la chute de l'utilisation d'une alternative aux IPP, les prokinétiques^{44,45}, et surtout, à la mise à disposition, à partir de 2010, d'une formulation pédiatrique d'IPP, l'ésoméprazole sous forme de granulés pour suspension buvable. Ce médicament, d'administration facilitée, a très rapidement remplacé les autres formulations d'IPP disponibles, et a favorisé l'utilisation de cette classe médicamenteuse chez les nourrissons. Entre 2015 et 2021, l'incidence d'utilisation des IPP s'est stabilisée chez les enfants avec un diagnostic de RGO pathologique. En revanche, dans le reste de la population, l'augmentation de l'utilisation s'est poursuivie au-delà de 2015 (bien que de manière moins marquée que dans les 5 ans précédents), en l'absence de nouvelle modification de l'arsenal thérapeutique. Ce résultat, en ligne avec ceux d'une étude précédente³⁹, confirme que les recommandations émises à cette période, notamment en 2014 au niveau national¹⁶, et en 2018 au niveau international¹, n'ont pas permis d'endiguer la hausse de l'utilisation d'IPP chez les tout-petits.

Seuls 1,4 % des enfants inclus dans notre étude avaient reçu un diagnostic hospitalier de RGO pathologique dans la première année de vie, et ce chiffre avait diminué au cours du temps, passant de 1,6 % chez les enfants nés en 2010 à 1,1 % en 2021. Compte tenu de la nature des informations disponibles dans le SNDS, la prévalence de cette maladie a probablement été sous-estimée. Nous avons retrouvé quatre études dans lesquelles le diagnostic avait été établi par des médecins généralistes, des pédiatres, ou des gastro-entérologues. Les incidences de la maladie variaient de 1 %

à plus de 12 %. En Australie, le diagnostic de RGO pathologique était retrouvé dans moins de 0,5 % des consultations d'enfants de moins de 1 an entre 2006 et 2013, contre 1,3 % en 2015-2016⁴⁶. Au Royaume-Uni, une étude portant sur la base de données THIN (The Health Improvement Network UK primary care database) a mesuré une prévalence du RGO pathologique de l'ordre de 2 % à l'âge de 1 an entre 2000 et 2005⁴⁷. Aux États-Unis, dans une étude réalisée à partir d'une base de données de remboursement de 31 grandes compagnies d'assurance privées, la prévalence du RGO pathologique et des pathologies liées à l'acidité gastrique (œsophagite, gastrite et duodénite, mais aussi pyrosis, et douleur épigastrique) avait plus que triplé, passant de 3,4 % en 1999 à 12,3 % en 2005 chez les enfants de 1 an ou moins, sans que l'on ne dispose du détail de la part liée au RGO pathologique et de la part liée aux autres affections⁴⁸. Enfin, en France, une étude transversale conduite en 2008 a rapporté une prévalence de 12,6 % chez les enfants de 0-23 mois⁴⁹. Quant à l'œsophagite par reflux, bien qu'elle soit la complication la plus fréquente chez le nourrisson, elle reste rare. Sa prévalence est de l'ordre de 5 % chez ceux ayant eu une endoscopie œsogastroduodénale^{49,50}. L'ensemble de ces données suggère que la fréquence d'utilisation des IPP est supérieure à celle du RGO pathologique nécessitant un traitement pharmacologique, et que l'augmentation de l'utilisation des IPP chez les moins de 1 an entre 2010 et 2021 rapportée dans cette étude ne s'explique probablement pas (ou seulement en partie) par une hausse de l'incidence et de la sévérité du RGO pathologique chez les nourrissons.

L'âge médian à l'initiation du traitement par IPP a diminué au cours du temps, témoignant d'une possible banalisation de l'utilisation de ces médicaments. De plus, le traitement par IPP avait été utilisé en première ligne chez deux tiers des utilisateurs, et prescrit en deuxième ligne dans seulement un tiers des cas, le plus souvent après un traitement par antiacide associé à de l'alginate. Les mêmes tendances ont été rapportées en Nouvelle Zélande³⁶. Avant un an, les enfants avaient reçu 2 à 3 délivrances d'IPP en médiane, ce qui était comparable aux durées d'utilisation rapportées aux Etats-Unis⁵¹. Le nombre de délivrances reçues dans la première année de vie était stable pendant la période d'étude. L'étude menée en Nouvelle-Zélande n'avait pas non plus montré d'augmentation de la durée de traitement entre 2005 et 2012³⁶. On observait une hausse de la part des prescriptions, en ville, émanant de médecins généralistes au détriment des pédiatres. Ces changements pourraient s'expliquer par des modifications des pratiques de prescription des médecins généralistes, mais aussi par des modifications de la démographie médicale et une difficulté croissante de l'accès aux pédiatres. Très peu d'enfants utilisateurs d'IPP avaient eu une pH-métrie ou une endoscopie œsogastroduodénale. Ce résultat pose la question, en pratique, de la place de ces examens, parfois difficiles d'accès, invasifs et peu sensibles, pourtant dorénavant recommandés par la HAS avant l'instauration du traitement par IPP². Il n'est pas recommandé chez les moins d'un an de recourir à un essai empirique d'une à deux semaines avec un IPP pour le diagnostic du RGO pathologique^{1,2}. Cependant, ces essais sont probablement réalisés en pratique clinique.

Parmi les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique, les facteurs les plus fortement associés à l'utilisation d'IPP étaient la prématurité et la présence de pathologies digestives, respiratoires ou neurologiques, facteurs de risque connus de RGO pathologique. De plus, à caractéristiques médicales et indicateurs de recours aux soins comparables, l'utilisation d'IPP apparaissait d'autant plus fréquente que le niveau socio-économique maternel (mesuré par l'indice de défavorisation et le niveau

de ressources) était élevé. Ces résultats restaient inchangés dans les différentes analyses complémentaires et de sensibilité. Ils suggèrent que des facteurs de nature non strictement « médicale » pourraient jouer un rôle dans la prescription et l'utilisation des IPP chez les nourrissons. Si les facteurs associés à la prescription n'ont pas été explorés dans l'étude néo-zélandaise, 25,9 % des utilisateurs d'IPP avant un an vivaient dans les zones les plus privilégiées (quintile 1), contre 10,8 % dans les zones les moins privilégiées (quintile 5)³⁶, et ces chiffres sont comparables à ceux retrouvés dans en France. L'anxiété et la pression parentale sont identifiés comme des facteurs importants de prescription d'IPP, y compris en dehors des recommandations, chez des enfants ne présentant pas de RGO pathologique¹. Le léger pic d'incidence observé parmi les enfants nés en 2020, au début de la pandémie de COVID-19⁵², pourrait refléter ce phénomène.

L'utilisation d'IPP chez les enfants de moins de 1 an est justifiée dans certaines situations cliniques. Néanmoins les traitements médicamenteux ne sont pas nécessaires en l'absence de retentissement du RGO sur l'alimentation, la croissance staturo-pondérale, l'acquisition des étapes du développement de l'enfant, ou de complications¹. Il paraît important de renforcer la sensibilisation des professionnels de santé et des parents sur le caractère bénin du RGO physiologique afin d'éviter toute prescription inutile de médicaments.

Forces et limites

Le présent rapport fournit, pour la première fois, un état des lieux détaillé de l'utilisation d'IPP chez l'enfant de moins de 1 an, en France. Cette étude s'est basée sur le registre national EPI-MERES, construit à partir du SNDS, qui contient des données sur la quasi-exhaustivité de la population des enfants nés à partir de 2010 et de leurs mères, et une grande richesse d'informations.

Cette étude présente certaines limites inhérentes à la nature des données. Premièrement, l'indication du traitement par IPP n'est pas renseignée dans le SNDS. Nous avons considéré séparément les enfants ayant reçu un diagnostic hospitalier de RGO pathologique, bien que ce diagnostic n'ait pas été validé par comparaison à des données cliniques externes au SNDS. Mais la prévalence de la pathologie a probablement été sous-estimée, puisque tous les enfants atteints de RGO pathologique n'ont pas bénéficié d'une prise en charge à l'hôpital. Deuxièmement, nous n'avons pas pu détailler la spécialité des prescripteurs hospitaliers, car cette information n'est pas disponible. Troisièmement, notre étude s'est limitée aux seules délivrances d'IPP en officine de ville, obtenues sur prescription et remboursées. Les IPP administrés à l'hôpital sont pris en charge dans le cadre d'un forfait, et n'apparaissent pas dans le SNDS. De même, l'utilisation des IPP en ville en dehors des conditions de remboursement – en automédication pour les formulations disponibles en vente libre, ou lorsque l'ordonnance porte la mention « hors AMM » –, n'est pas identifiable dans le SNDS. Toutefois, les délivrances en ville remboursées représentent la très grande majorité de l'utilisation d'IPP. En effet, la comparaison aux chiffres de ventes des données de remboursement de la formulation pédiatrique d'ésoméprazole (la plus largement utilisée chez les moins de 1 an) montre que les délivrances en ville remboursées

représentaient 96 % de l'ensemble des ventes en 2022^{*}. Enfin, le degré d'anxiété parentale, potentielle source de pression pour la prescription, est difficilement mesurable dans le SNDS.

CONCLUSION

L'utilisation des IPP avant l'âge de 1 an est fréquente en France et elle a fortement augmenté entre 2010 et 2021, en particulier parmi les enfants sans diagnostic hospitalier de RGO pathologique. Cette utilisation, d'une durée généralement limitée, concerne des enfants de plus en plus jeunes dont le diagnostic de RGO n'est le plus souvent pas documenté. Elle apparaît plus élevée parmi les enfants présentant des facteurs de risque connus de RGO pathologique sévère et chronique (prématurité, pathologies digestives, respiratoires ou neurologiques), mais aussi, indépendamment de ces facteurs et des indicateurs de recours aux soins, parmi les enfants issus de milieux socio-économiques favorisés, suggérant que des facteurs de nature non strictement médicale pourraient jouer un rôle dans la prescription des IPP chez le nourrisson.

^{*}Source : données de ventes issues de la base de données MIDAS® d'IQVIA ; données remboursement issues de la base OpenMedic (Assurance Maladie : <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-medic-dependances-beneficiaires-medicaments>, consulté le 10 juin 2024)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516-554. doi:10.1097/MPG.0000000000001889
2. Haute Autorité de Santé (HAS). Reflux gastro-œsophagien chez l'enfant de moins d'un an : définitions, prise en charge et pertinence des traitements pharmacologiques - Outil d'amélioration des pratiques professionnelles. March 19, 2024. Accessed April 30, 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3423859/fr/reflux-gastro-oesophagien-chez-l-enfant-de-moins-d-un-an-definitions-prise-en-charge-et-pertinence-des-traitements-pharmacologiques
3. Størdal K, Ma A, Beck CE. Reducing the use of proton pump inhibitors in infants with reflux symptoms. *BMJ.* 2024;385:e074588. doi:10.1136/bmj-2022-074588
4. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(6):569-572. doi:10.1001/archpedi.1997.02170430035007
5. Tighe MP, Andrews E, Liddicoat I, Afzal NA, Hayen A, Beattie RM. Pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;8(8):CD008550. doi:10.1002/14651858.CD008550.pub3
6. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(5):1278-1295; quiz 1296. doi:10.1038/ajg.2009.129
7. Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, de Weerth C, Benninga MA. Infant colic: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(8):479-496. doi:10.1038/s41575-018-0008-7
8. Vandenplas Y. Management of paediatric GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(3):147-157. doi:10.1038/nrgastro.2013.199
9. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health.* 2019;39(1):7-12. doi:10.1080/20469047.2018.1489649
10. Carroll MW, Jacobson K. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: when and how to treat. *Paediatr Drugs.* 2012;14(2):79-89. doi:10.2165/11594360-000000000-00000
11. Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS. Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ.* 2015;350:g7703. doi:10.1136/bmj.g7703
12. Lightdale JR, Gremse DA, Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1684-1695. doi:10.1542/peds.2013-0421
13. Mousa H, Hassan M. Gastroesophageal Reflux Disease. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(3):487-505. doi:10.1016/j.pcl.2017.01.003
14. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Antisécrotoires gastriques chez l'enfant - Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis ; Juin 2008.
15. Société Française de Pédiatrie (SFP). Reflux gastro-œsophagien - Pas à Pas en Pédiatrie. May 13, 2017. Accessed August 12, 2024. <https://pap-pediatrie.fr/hepato-gastro/reflux-gastro-oesophagien>

16. Mouterde O, Chouraqui JP, Ruemmele F, et al. Cessons de prescrire des inhibiteurs de pompe à proton pour suspicion de reflux gastro-œsophagien, en dehors des indications justifiées! *Arch Pediatr*. 2014;21(7):686-689. doi:10.1016/j.arcped.2014.04.030
17. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Actualité - Rappel des médicaments à base de ranitidine en comprimé (Azantac et génériques) : informations pour les patients et les professionnels de santé. September 25, 2019. Accessed February 28, 2024. <https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-des-medicaments-a-base-de-ranitidine-en-comprime-azantac-et-generiques-informations-pour-les-patients-et-les-professionnels-de-sante>
18. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Actualité - Recommandations pour l'utilisation des alternatives de la ranitidine. December 2, 2019. Accessed February 28, 2024. <https://ansm.sante.fr/actualites/recommandations-pour-lutilisation-des-alternatives-de-la-ranitidine>
19. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(3):449-457. doi:10.1007/s00228-019-02810-1
20. Oshima T, Wu L, Li M, Fukui H, Watari J, Miwa H. Magnitude and direction of the association between *Clostridium difficile* infection and proton pump inhibitors in adults and pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2018;53(1):84-94. doi:10.1007/s00535-017-1369-3
21. Anjewierden S, Han Z, Foster CB, Pant C, Deshpande A. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in pediatric inpatients: A meta-analysis and systematic review. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2019;40(4):420-426. doi:10.1017/ice.2019.23
22. van der Sande LJTM, Jöbsis Q, Bannier MAGE, et al. The risk of community-acquired pneumonia in children using gastric acid suppressants. *Eur Respir J*. Published online March 18, 2021. doi:10.1183/13993003.03229-2020
23. Wang YH, Svanström H, Wintzell V, Ludvigsson JF, Pasternak B. Association between proton pump inhibitor use and risk of pneumonia in children: nationwide self-controlled case series study in Sweden. *BMJ Open*. 2022;12(4):e060771. doi:10.1136/bmjopen-2022-060771
24. Blank ML, Parkin L, Zeng J, Barson D. Proton Pump Inhibitors and Infant Pneumonia/Other Lower Respiratory Tract Infections: National Nested Case-control Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(3):335-340. doi:10.1097/MPG.0000000000001984
25. Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. *JAMA Pediatr*. 2023;177(10):1028-1038. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.2900
26. Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association Between Use of Acid-Suppressive Medications and Antibiotics During Infancy and Allergic Diseases in Early Childhood. *JAMA Pediatr*. 2018;172(6):e180315. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0315
27. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H, Pasternak B. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Asthma in Children. *JAMA Pediatr*. Published online February 8, 2021. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.5710
28. Li J, Xie X, Liu W, et al. Acid-Suppressive Drugs and Risk of Fracture in Children and Young Adults: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Pharmacol*. 2021;12:712939. doi:10.3389/fphar.2021.712939
29. Yang J, Zhou TJ, Yang J, Bao DN. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture in children and young adults: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(3):365-373. doi:10.1007/s00228-021-03245-3

30. Li Y, Xiong M, Yang M, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospital-acquired acute kidney injury in children. *Ann Transl Med.* 2020;8(21):1438. doi:10.21037/atm-20-2284
31. Schwartz NRM, Hutfless S, Herrinton LJ, et al. Proton Pump Inhibitors, H2 Blocker Use, and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019;24(6):489-496. doi:10.5863/1551-6776-24.6.489
32. Stark CM, Susi A, Emerick J, Nylund CM. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity. *Gut.* 2019;68(1):62-69. doi:10.1136/gutjnl-2017-314971
33. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018;562(7728):583-588. doi:10.1038/s41586-018-0617-x
34. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs.* 2013;15(2):119-131. doi:10.1007/s40272-013-0012-x
35. De Bruyne P, Ito S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. *Arch Dis Child.* 2018;103(1):78-82. doi:10.1136/archdischild-2017-314026
36. Blank ML, Parkin L. National Study of Off-label Proton Pump Inhibitor Use Among New Zealand Infants in the First Year of Life (2005-2012). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):179-184. doi:10.1097/MPG.0000000000001596
37. Lyamouri M, Mårild K, Gaardskaer Nielsen R, Størdal K. Proton pump inhibitors for infants in three Scandinavian countries increased from 2007-2020 despite international recommendations. *Acta Paediatr.* Published online July 21, 2022. doi:10.1111/apa.16491
38. Barron JJ, Tan H, Spalding J, Bakst AW, Singer J. Proton Pump Inhibitor Utilization Patterns in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(4):421-427. doi:10.1097/MPG.0b013e31812e0149
39. Yang S, Trinh NTH, Chalumeau M, et al. Pediatric Prescriptions of Proton Pump Inhibitors in France (2009-2019): A Time-Series Analysis of Trends and Practice Guidelines Impact. *J Pediatr.* 2022;245:158-164.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2022.01.041
40. Taine M, Offredo L, Dray-Spira R, Weill A, Chalumeau M, Zureik M. Paediatric outpatient prescriptions in France between 2010 and 2019: A nationwide population-based study: Paediatric outpatient prescriptions in France, 2010 to 2019. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;7:100129. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100129
41. Miranda S, Drouin J, Botton J, et al. Registre national de données Mères-Enfants à partir du Système national des données de santé pour des études pharmaco-épidémiologiques. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 2023;71:101539. doi:10.1016/j.respe.2023.101539
42. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health.* 2009;9:33. doi:10.1186/1471-2458-9-33
43. Ego A, Prunet C, Lebreton E, et al. Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. I – Méthodes de construction. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2016;45(2):155-164. doi:10.1016/j.jgyn.2015.08.009
44. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Contre indication des spécialités à base de métoprolol (Priméran et génériques) chez l'enfant et l'adolescent - Retrait de lots. February 10, 2012. Accessed March 4, 2024. <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Contre-indication-des-specialites-a-base-de-metoprolol-Priméran-et-generiques-chez-l-enfant-et-l-adolescent-Retrait-de-lots>

45. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). La dompéridone (Motilium et génériques) ne doit plus être utilisée chez l'enfant de moins de 12 ans - Point d'information. June 28, 2019. Accessed March 4, 2024. <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-domperidone-Motilium-et-generiques-ne-doit-plus-etre-utilisee-chez-l-enfant-de-moins-de-12-ans-Point-d-information>
46. Bell JC, Schneuer FJ, Harrison C, et al. Acid suppressants for managing gastro-oesophageal reflux and gastro-oesophageal reflux disease in infants: a national survey. *Arch Dis Child*. 2018;103(7):660-664. doi:10.1136/archdischild-2017-314161
47. Ruigómez A, Wallander MA, Lundborg P, Johansson S, Rodriguez LAG. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents in primary care. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(2):139-146. doi:10.3109/00365520903428606
48. Nelson SP, Kothari S, Wu EQ, Beaulieu N, McHale JM, Dabbous OH. Pediatric gastroesophageal reflux disease and acid-related conditions: trends in incidence of diagnosis and acid suppression therapy. *Journal of Medical Economics*. 2009;12(4):348-355. doi:10.3111/13696990903378680
49. Martigne L, Delaage PH, Thomas-Delecourt F, Bonnelye G, Barthélémy P, Gottrand F. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study. *Eur J Pediatr*. 2012;171(12):1767-1773. doi:10.1007/s00431-012-1807-4
50. Gilger MA, El-Serag HB, Gold BD, et al. Prevalence of endoscopic findings of erosive esophagitis in children: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(2):141-146. doi:10.1097/MPG.0b013e31815eeabe
51. Illueca M, Alemayehu B, Shoetan N, Yang H. Proton pump inhibitor prescribing patterns in newborns and infants. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19(4):283-287. doi:10.5863/1551-6776-19.4.283
52. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2021;9(6):e759. doi:10.1016/S2214-109X(21)00079-6

ANNEXES

Tableau S1. Identification des pathologies de l'enfant

Pathologies	Codes CIM-10	Codes ATC
Reflux gastro-œsophagien		
Reflux gastro-œsophagien avec œsophagite	K210	
Reflux gastro-œsophagien sans œsophagite	K219	
Atteintes digestives hors reflux gastro-œsophagien		
Atrésie de l'œsophage	Q390-Q391	
Fistule trachéo-œsophagienne	Q392	
Hernie diaphragmatique	K44, Q790	
Hernie hiatale	Q401	
Achalasie	K220, Q395	
Antécédents de lésion caustique de l'œsophage	T281, T286	
Autres atteintes digestives ou malformations congénitales œsophagiennes	B980, E164, K20, K22 (excl. K220), K25-K29, P788, Q393-Q394, Q396-Q399	
Atteintes neurologiques		
	Se reporter aux publications de Dewan <i>et al.</i> , 2022, Thomson <i>et al.</i> , 2019 ^{a*}	
Atteintes respiratoires		
Asthme	J45-J46	R03
Dysplasie bronchopulmonaire	P271	
Bronchectasie	J47, Q334	
Fibrose pulmonaire idiopathique	J841	
Mucoviscidose	E84, P75	
Transplantation pulmonaire	Z942-Z943	
Autres atteintes ou malformations congénitales respiratoires	J40-J44, J961-J969, Q31-Q32, Q330-Q333, Q335-Q339, Q34	

ATC : Classification anatomique, thérapeutique et chimique

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10^e version

^{a*}Dewan T, Turner J, Lethebe BC, Johnson DW. Gastro-oesophageal reflux disease in children with neurological impairment: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open.* 2022;6(1):e001577. doi:10.1136/bmjpo-2022-001577

Thomson JE, Feinstein JA, Hall M, Gay JC, Butts B, Berry JG. Identification of children with high-intensity neurological impairment. *JAMA Pediatr.* 2019;173(10):989-991. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2672

^{*}Dans le SNDS, les affections de longue durée (ALD) sont codées à l'aide de codes CIM-10 comportant 3 caractères seulement ; les diagnostics d'hospitalisation sont le plus souvent codés à l'aide de 4 caractères. Certains codes CIM-10 décrits dans les publications de Dewan *et al.* et Thomson *et al.* comportaient jusqu'à 7 caractères, et n'étaient donc pas disponibles dans le SNDS. Dans ce cas, les racines les plus proches de ces codes ont été retenues, ou non, en fonction de leur pertinence clinique.

Tableau S2. Modalités d'utilisation des IPP chez les enfants de moins de 1 an, selon l'existence ou non d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique, et par période de naissance

	Absence de diagnostic hospitalier de RGO pathologique N=641 973		Diagnostic hospitalier de RGO pathologique N=61 918	
	Enfants nés en 2010-2015 N=295 857	Enfants nés en 2016-2021 N=346 116	Enfants nés en 2010-2015 N=33 017	Enfants nés en 2016-2021 N=28 901
Âge (jours) à l'initiation moyenne±ET médiane [P25-P75]	117,8±86,2 91 [52-163]	104,7±79,6 77 [47-137]	86,2±68,7 65 [40-108]	77,1±60,8 59 [38-95]
Statut et spécialité du prescripteur initial				
Prescripteur hospitalier	68 586 (23,2)	75 973 (22,0)	21 689 (65,7)	17 129 (59,3)
Prescripteur libéral, incluant :	225 021 (76,1)	267 196 (77,2)	11 043 (33,5)	11 453 (39,6)
Pédiatre	148 863 (50,3)	156 559 (45,2)	7 228 (21,9)	6 802 (23,5)
Médecin généraliste	67 578 (22,8)	100 976 (29,2)	3 334 (10,1)	4 157 (14,4)
Autres	8 294 (2,8)	8 909 (2,6)	460 (1,4)	437 (1,5)
Manquant	286 (0,1)	752 (0,2)	21 (0,1)	57 (0,2)
Manquant	2 250 (0,8)	2 947 (0,9)	285 (0,9)	319 (1,1)
Initiation du traitement par IPP en première ligne	202 935 (68,6)	233 117 (67,4)	22 844 (69,2)	19 629 (67,9)
Nombre de délivrances d'IPP au cours de la première année de vie moyenne±ET médiane [P25-P75]	2,6±2,5 2 [1-3]	2,9±2,7 2 [1-4]	3,9±3,3 3 [1-5]	4,2±3,5 3 [1-6]
Poursuite du traitement entre 12 et 23 mois ^a	49 170/295 857 (16,6)	39 927/289 511 (13,8)	7 785/33 017 (23,6)	5 239/24 937 (21,0)
Formulations ^b				
Ésoméprazole granulés 10mg	248 584 (84,0)	336 523 (97,2)	30 259 (91,7)	28 629 (99,1)
Oméprazole gélules 10mg	54 712 (18,5)	16 860 (4,9)	4 620 (14,0)	1 473 (5,1)
Lansoprazole comprimés ou gélules 15mg	10 205 (3,5)	2 963 (0,9)	1 222 (3,7)	344 (1,2)
Ésoméprazole comprimés ou gélules 20mg	3 242 (1,1)	805 (0,2)	885 (2,7)	59 (0,2)
Autres	3 313 (1,1)	2 341 (0,7)	252 (0,8)	100 (0,4)
Examens complémentaires ^c	22 757 (7,7)	24 483 (7,1)	12 600 (38,2)	9 902 (34,3)
Échographie abdominale	16 812 (5,7)	20 759 (6,0)	6 854 (20,8)	6 785 (23,5)
Transit œsogastroduodénal	3 259 (1,1)	2 846 (0,8)	3 355 (10,2)	2 389 (8,3)
pH-métrie	1 220 (0,4)	1 112 (0,3)	2 908 (8,8)	1 831 (6,3)
Endoscopie œsogastroduodénale	3 914 (1,3)	2 133 (0,6)	3 289 (10,0)	1 809 (6,3)

Chiffres présentés : n (%), sauf indication contraire

^aParmi les enfants nés entre 2010 et 2020

^bChaque enfant a pu recevoir plusieurs formulations d'IPP au cours de la première année de vie

^cChaque enfant a pu avoir plusieurs types d'examen complémentaires au cours de la première année de vie

Tableau S3. Caractéristiques des utilisateurs d'IPP avant l'âge de 1 an, selon l'existence ou non d'un diagnostic hospitalier de RGO pathologique, et par période de naissance

	Absence de diagnostic hospitalier de RGO pathologique N=641 973		Diagnostic hospitalier de RGO pathologique N=61 918	
	Enfants nés en 2010-2015 N=33 017	Enfants nés en 2016-2021 N=28 901	Enfants nés en 2010-2015 N=33 017	Enfants nés en 2016-2021 N=28 901
Caractéristiques démographiques et socio-économiques				
Sexe masculin	164 401 (55,6)	189 822 (54,8)	17 978 (54,5)	15 593 (54,0)
Âge de la mère en début de grossesse				
<25 ans	42 331 (14,3)	42 834 (12,4)	6 690 (20,3)	4 899 (17,0)
25-34 ans	204 873 (69,3)	241 543 (69,8)	21 248 (64,4)	19 012 (65,8)
35 ans ou plus	48 653 (16,4)	61 739 (17,8)	5 079 (15,4)	4 990 (17,3)
Rang dans la fratrie (calculé depuis 2006)				
Premier-né	149 009 (50,4)	141 658 (40,9)	17 355 (52,6)	12 240 (42,4)
Autres	146 848 (49,6)	204 458 (59,1)	15 662 (47,4)	16 661 (57,7)
Indice de défavorisation				
1 ^e quintile (le moins défavorisé)	87 009 (29,4)	92 350 (26,7)	6 623 (20,1)	5 508 (19,1)
2	61 425 (20,8)	73 132 (21,1)	6 300 (19,1)	5 508 (19,1)
3	50 543 (17,1)	61 853 (17,9)	5 884 (17,8)	5 298 (18,3)
4	44 483 (15,0)	55 846 (16,1)	6 219 (18,8)	5 570 (19,3)
5 ^e quintile (le plus défavorisé)	42 225 (14,3)	53 490 (15,5)	6 935 (21,0)	6 232 (21,6)
Autres ^a ou manquant	10 172 (3,4)	9 445 (2,7)	1 056 (3,2)	785 (2,7)
Niveau de ressources				
Bénéficiaire de la CSS	27 827 (9,4)	36 761 (10,6)	4 619 (14,0)	4 528 (15,7)
Non bénéficiaire de la CSS, salaire <2 000 euros	76 238 (25,8)	77 430 (22,4)	9 558 (29,0)	7 372 (25,5)
Non bénéficiaire de la CSS, salaire ≥2 000 euros	97 040 (32,8)	130 249 (37,6)	8 091 (24,5)	8 805 (30,5)
Non bénéficiaire de la CSS, salaire indéterminé ou non salariées	94 752 (32,0)	101 676 (29,4)	10 749 (32,6)	8 196 (28,4)
Caractéristiques médicales				
Âge gestationnel à la naissance				
À terme ou post-terme	267 857 (90,5)	316 350 (91,4)	25 686 (77,8)	22 884 (79,2)
Prématurité modérée	23 088 (7,8)	25 061 (7,2)	4 811 (14,6)	3 848 (13,3)
Grande prématurité	3 561 (1,2)	3 315 (1,0)	1 719 (5,2)	1 363 (4,7)
Prématurité extrême	1 351 (0,5)	1 390 (0,4)	801 (2,4)	806 (2,8)
Poids de naissance				
Macrosomie sévère	13 014 (4,4)	14 696 (4,3)	1 491 (4,5)	1 329 (4,6)
Macrosomie modérée	18 923 (6,4)	21 745 (6,3)	1 932 (5,9)	1 640 (5,7)
Poids normal	217 814 (73,6)	259 420 (75,0)	22 639 (68,6)	20 324 (70,3)
Petit poids modéré	22 154 (7,5)	26 721 (7,7)	2 986 (9,0)	2 652 (9,2)
Très petit poids	13 774 (4,7)	15 669 (4,5)	2 814 (8,5)	2 524 (8,7)
Manquant	10 178 (3,4)	7 865 (2,3)	1 155 (3,5)	432 (1,5)

	Absence de diagnostic hospitalier de RGO pathologique N=641 973		Diagnostic hospitalier de RGO pathologique N=61 918	
	Enfants nés en 2010-2015 N=33 017	Enfants nés en 2016-2021 N=28 901	Enfants nés en 2010-2015 N=33 017	Enfants nés en 2016-2021 N=28 901
Pathologies digestives ^b	10 874 (3,7)	10 087 (2,9)	4 879 (14,8)	4 432 (15,3)
Pathologies respiratoires	51 014 (17,2)	49 411 (14,3)	8 945 (27,1)	7 022 (24,3)
Pathologies neurologiques	6 744 (2,3)	8 637 (2,5)	2 833 (8,6)	2 781 (9,6)
Indicateurs de recours aux soins				
De la mère				
Délivrance de médicaments à visée préventive dans les trois mois précédant la conception ou pendant la grossesse	256 957 (86,9)	316 022 (91,3)	28 144 (85,2)	25 993 (89,9)
Assistance médicale à la procréation	11 136 (3,8)	16 129 (4,7)	1 339 (4,1)	1 488 (5,2)
De l'enfant dans les trois premiers mois de vie				
Consultation d'un généraliste ou d'un pédiatre en ville	276 660 (93,5)	324 786 (93,8)	28 378 (86,0)	24 898 (86,2)
Nombre de médicaments délivrés en ville ^c				
moyenne±ET	8,3±4,3	6,2±3,2	8,6±4,9	6,5±3,7
médiane [P25-P75]	8 [5-11]	6 [4-8]	8 [5-11]	6 [4-9]
Au moins un séjour à l'hôpital ^d	51 893 (17,5)	59 399 (17,2)	16 953 (51,4)	14 863 (51,4)

Chiffres présentés : n (%), sauf indication contraire

CSS : Complémentaire santé solidaire

^aAutres : DROM-COM, Étranger

^bAutres que RGO pathologique

^cÀ l'exclusion des médicaments du RGO pathologique

^dÀ l'exclusion du séjour de naissance et des séjours comportant un diagnostic de RGO pathologique