



HAL
open science

Supplémentation par la vitamine D3 en ampoule et incidence de la prescription remboursée d'antibiotiques dans l'ex-région Languedoc-Roussillon en 2016

Pierre-Auguste Beaucoté

► **To cite this version:**

Pierre-Auguste Beaucoté. Supplémentation par la vitamine D3 en ampoule et incidence de la prescription remboursée d'antibiotiques dans l'ex-région Languedoc-Roussillon en 2016. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02952568

HAL Id: dumas-02952568

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02952568>

Submitted on 29 Sep 2020

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

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



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

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

PIERRE-AUGUSTE BEUCOTÉ

le mercredi 24 octobre 2018

Titre :

**« SUPPLÉMENTATION PAR LA VITAMINE D₃ EN AMPOULE ET
INCIDENCE DE LA PRESCRIPTION REMBOURSÉE D'ANTIBIOTIQUES
DANS L'EX-RÉGION LANGUEDOC-ROUSSILLON EN 2016 »**

Directeur de thèse : Docteur Laurence Papinaud

JURY

Président :

Professeur Michel Amouyal

Assesseurs :

Docteur Dominique Hillaire-Buys

Docteur Jean-Luc Faillie

Docteur Laurence Papinaud

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

PIERRE-AUGUSTE BEUCOTÉ

le mercredi 24 octobre 2018

Titre :

**« SUPPLÉMENTATION PAR LA VITAMINE D₃ EN AMPOULE ET
INCIDENCE DE LA PRESCRIPTION REMBOURSÉE D'ANTIBIOTIQUES
DANS L'EX-RÉGION LANGUEDOC-ROUSSILLON EN 2016 »**

Directeur de thèse : Docteur Laurence Papinaud

JURY

Président :

Professeur Michel Amouyal

Assesseurs :

Docteur Dominique Hillaire-Buys

Docteur Jean-Luc Faillie

Docteur Laurence Papinaud

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	DIMEGLIO Alain	MEYNADIER Jean
ALRIC Robert	DU CAILAR Jacques	MICHEL François-Bernard
ARNAUD Bernard	DUBOIS Jean Bernard	MICHEL Henri
ASTRUC Jacques	DUMAS Robert	MION Charles
AUSSILLOUX Charles	DUMAZER Romain	MION Henri
AVEROUS Michel	ECHENNE Bernard	MIRO Luis
AYRAL Guy	FABRE Serge	NAVARRO Maurice
BAILLAT Xavier	FREREBEAU Philippe	NAVRATIL Henri
BALDET Pierre	GALIFER René Benoît	OTHONIEL Jacques
BALDY-MOULINIER Michel	GODLEWSKI Guilhem	PAGES Michel
BALMES Jean-Louis	GRASSET Daniel	PEGURET Claude
BALMES Pierre	GROLLEAU-RAOUX Robert	POUGET Régis
BANSARD Nicole	GUILHOU Jean-Jacques	PUECH Paul
BAYLET René	HERTAULT Jean	PUJOL Henri
BILLIARD Michel	HUMEAU Claude	PUJOL Rémy
BLARD Jean-Marie	JAFFIOL Claude	RABISCHONG Pierre
BLAYAC Jean Pierre	JANBON Charles	RAMUZ Michel
BLOTMAN Francis	JANBON François	RIEU Daniel
BONNEL François	JARRY Daniel	RIOUX Jean-Antoine
BOUDET Charles	JOYEUX Henri	ROCHFORT Henri
BOURGEOIS Jean-Marie	LAFFARGUE François	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BRUEL Jean Michel	LALLEMANT Jean Gabriel	SAINT AUBERT Bernard
BUREAU Jean-Paul	LAMARQUE Jean-Louis	SANCHO-GARNIER Hélène
BRUNEL Michel	LAPEYRIE Henri	SANY Jacques
CALLIS Albert	LESBROS Daniel	SENAC Jean-Paul
CANAUD Bernard	LOPEZ François Michel	SERRE Arlette
CASTELNAU Didier	LORIOT Jean	SIMON Lucien
CHAPTAL Paul-André	LOUBATIERES Marie Made- leine	SOLASSOL Claude
CIURANA Albert-Jean	MAGNAN DE BORNIER Ber- nard	THEVENET André
CLOT Jacques	MARY Henri	VIDAL Jacques
D'ATHIS Françoise	MATHIEU-DAUDE Pierre	VISIÉ Jean Pierre
DEMAILLE Jacques		
DESCOMPS Bernard		

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MILLAT Bertrand
BLANC François	MARES Pierre
BOULENGER Jean-Philippe	MONNIER Louis
BOURREL Gérard	PRAT Dominique
BRINGER Jacques	PRATLONG Francine
CLAUSTRES Mireille	PREFAUT Christian
DAURES Jean-Pierre	PUJOL Rémy
DAUZAT Michel	ROSSI Michel
DEDET Jean-Pierre	SULTAN Charles
ELEDJAM Jean-Jacques	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	VOISIN Michel
JOURDAN Jacques	ZANCA Michel
MAURY Michèle	

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe - Neurochirurgie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir - Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick - Cardiologie
MOURAD Georges-Néphrologie
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie

CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie -
FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DE VOS John-Cytologie et histologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice-Physiologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
MOREL Jacques -Rhumatologie

NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel-Anatomie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

DAVID Michel

RAMBAUD Jacques

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier - (Dermato-vénérologie)

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

STOEBNER Pierre -Dermato-vénérologie

MCU-PH de 1^{re} classe

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LE QUINTREC Moglie-Néphrologie
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIÈRES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

COSTA David
FOLCO-LOGNOS Béatrice

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SEGURET Pierre

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences

BERNEX Florence - Physiologie

CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé

CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire

DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire

GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques

LAINÉ Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé

LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé

LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques

MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques

MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences

MOUTOT Gilles - Philosophie

PASSERIEUX Emilie - Physiologie

RAMIREZ Jean-Marie - Histologie

TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie

BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

FAILLIE Jean-Luc-

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique

HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie

HERRERO Astrid-Chirurgie générale

PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie

PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Remerciements

Je remercie le Professeur Michel AMOUYAL de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma soutenance de thèse.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon Directeur de thèse Madame le Docteur Laurence PAPINAUD. Je la remercie de m'avoir encadré, aidé et conseillé et de s'être rendue plus que disponible tout au long de ce travail.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, et leurs conseils ont guidé mes réflexions durant mes recherches.

Je remercie tout particulièrement pour sa patience, sa disponibilité et son professionnalisme le Docteur Bernard LITOVSKY, qui a pris beaucoup de son temps pour extraire les données brutes de la base de données et sans qui cette étude n'aurait pas été possible.

Je remercie Madame Caroline DOMERG pour son aide précieuse dans l'analyse des données, pour sa disponibilité et son efficacité.

Je remercie le Docteur Jean-Luc FAILLIE de m'avoir accompagné sans hésiter dans ce travail, de m'avoir bien aiguillé, relu et corrigé.

Je remercie également le Docteur Dominique HILLAIRE BUYS, pour sa spontanéité, son enthousiasme, et sa lucidité.

Je tiens à remercier le Docteur Hélène SENTENAC MOUROU car c'est elle qui a su me conseiller et m'orienter vers les bonnes personnes dans les prémices de ce travail.

Je remercie mes parents, qui ont toujours su me soutenir et m'encourager, et qui ont pris la peine de me relire. Je les remercie de ne jamais douter et de nous avoir donné envie à mon frère et à moi, d'entreprendre une carrière scientifique et altruiste par le biais des études médicales.

Je remercie mon unique frère, Victor, de m'avoir toujours offert le reflet de celui que je voulais être et d'avoir partagé mes excitations et mes dérives depuis vingt-cinq ans tout en me faisant partager les siennes.

Je remercie mes amis, Ardalan, Arthur, Vrouch, Naim, Laurent, Bouvy, Marion et Dudu. Vous êtes peu nombreux, mais mieux vaut être peu accompagné que mal accompagné.

Enfin je remercie tendrement Marine, qui a su me supporter chaque jour et m'épauler dans ce travail en me relisant, me corrigeant, me soufflant ses remarques toujours pertinentes, et en acceptant même que je travaille tard le soir à ses côtés alors qu'elle dormait profondément.

Supplémentation par la vitamine D₃ en ampoule et incidence de la prescription remboursée d'antibiotiques dans l'ex-région Languedoc-Roussillon en 2016

CONTEXTE : La vitamine D est de plus en plus étudiée et semble occuper de nombreuses fonctions jusqu'alors insoupçonnées notamment dans les infections et dans les cancers. Plusieurs études tendent à montrer qu'une supplémentation régulière en vitamine D₃ protégerait de certaines infections. Nous avons voulu savoir s'il existait une relation entre prescriptions remboursées de vitamine D et d'antibiotiques en utilisant les données de l'Assurance Maladie.

MÉTHODE : À partir de la base SNIIRAM de l'ex-région Languedoc-Roussillon, nous avons réalisé une étude de cohorte exposés/non-exposés incluant 262 648 patients, afin de comparer l'incidence de la prescription remboursée d'antibiotiques en fonction de la prescription ou non de vitamine D₃ en ampoule sur l'année 2016.

RÉSULTATS : La proportion de patients exposés à la vitamine D₃ en ampoule ayant reçu au moins une délivrance d'antibiotiques était de 46,5% contre 38,43% dans le groupe non-exposé (RR = 1,21 ; p<0,0001). En dose définie journalière (DDJ), les patients non-exposés à la vitamine D₃ présentaient une valeur moyenne tous antibiotiques confondus de 8,57 DDJ (IC95% [8,47 ; 8,68]) contre 11,05 DDJ (IC95% [10,9 ; 11,2]) pour les patients exposés à la vitamine D₃ (p<0,0001).

CONCLUSION : Il existe une relation directe entre les prescriptions remboursées de vitamine D₃ en ampoule et d'antibiotiques au sein de la population de la région Languedoc-Roussillon. Cependant, en raison du design de l'étude, il nous est impossible de conclure sur une relation de cause à effet entre ces deux variables.

INTRODUCTION

Le terme vitamine D regroupe la vitamine D₂ (ergocalciférol) d'origine végétale et la vitamine D₃ (cholécalfiérol) d'origine animale. La vitamine D₂ est très peu présente dans notre alimentation, on la trouve chez certains champignons et végétaux en faible quantité. La vitamine D₂ utilisée en supplémentation orale est moins efficace que la vitamine D₃,¹ c'est pourquoi nous nous focaliserons sur la vitamine D₃. La vitamine D₃ se trouve dans notre alimentation, dans les poissons gras majoritairement. Nous pouvons également la synthétiser au niveau de la peau

sous l'action des UVB à partir du 7-déhydrocholestérol (précurseur du cholestérol). La capacité de notre peau à produire la vitamine D₃ est influencée par sa pigmentation et par l'intensité des UVB.² Puisqu'elle peut être synthétisée par l'organisme, la vitamine D₃ n'est pas à proprement parler une vitamine et certains préfèrent parler d'elle comme d'une hormone.

Métabolisme de la vitamine D₃

L'action des UV sur la peau transforme le 7-déhydrocholestérol en pré-vitamine D₃, elle-même

transformée en vitamine D₃ via une réaction d'isomérisation nécessitant de la chaleur (cela explique en partie que même exposés au soleil nous fabriquons moins bien la vitamine D₃ en hiver). La vitamine D₃ passe ensuite dans le sang, se lie à la *vitamin D-binding protein* (DBP), puis rejoint le foie où elle subit une nouvelle transformation. Des cytochromes hépatiques de la famille des cytochromes P450 hydroxylient la vitamine D₃ grâce à l'enzyme 25-hydroxylase et la transforment en 25(OH)D₃. Cette transformation est peu régulée.

Le taux de 25(OH)D₃ augmente en fonction de l'apport en vitamine D, c'est pourquoi il est utilisé couramment comme indicateur du statut vitaminique D.² Une dernière étape conduit à la synthèse de la forme active de la vitamine D : la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D connue sous le nom de 1,25-(OH)₂D₃. Cette transformation a lieu majoritairement dans les tubules proximaux des reins, sous l'effet d'une enzyme, la 1 α -hydroxylase. Il existe cependant une production extra-rénale de 1,25-(OH)₂D₃,³ notamment au niveau des kératinocytes et des cellules immunitaires.⁴

Par la suite, la vitamine D₃ est soit métabolisée en sa forme active, soit stockée au niveau des tissus adipeux. L'activité 1 α -hydroxylase est hautement régulée, compte tenu de l'action puissante de la 1,25(OH)₂D₃ dans le métabolisme phospho-calcique.

Vitamine D et immunité

a. Les peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens (PAM) sont des protéines aux propriétés anti-infectieuses, ciblant de nombreux types de micro-organismes. Ils agissent en créant des pores dans la membrane cellulaire des pathogènes, entraînant leur destruction.⁵ Les PAM sont exprimés très largement dans le corps, au niveau des cellules immunitaires, mais aussi au niveau des muqueuses et de nombreux tissus. Il existe plusieurs types de PAM aux fonctions et origines différentes. Les plus connus sont les α -défensines, les β -défensines, et les cathélicidines. Ces protéines jouent un rôle clé dans les réactions immunitaires contre les pathogènes et permettent le maintien de l'efficacité des barrières épithéliales.

La vitamine D régule positivement la sécrétion de PAM⁶ en se liant directement au niveau des régions

régulatrices (VDRE) de gènes codants pour ces peptides et en activant leur transcription. Ainsi, il a été postulé qu'un état de carence en vitamine D entraîne un niveau de sécrétion des PAM insuffisant et donc une susceptibilité accrue aux infections bactériennes, virales et fongiques.

Parallèlement, il a été montré *in vivo* que la supplémentation en vitamine D d'individus carencés en vitamine D améliorerait la production de cathélicidines par les macrophages en réponse à une infection et améliorerait de ce fait la capacité à se protéger des infections.⁷

b. Les cellules immunitaires

La vitamine D a une action sur le phénotype et l'activité des cellules immunitaires. La majorité de ces cellules sont capables de produire elles-mêmes la 1 α -hydroxylase, leur conférant ainsi la capacité de synthétiser la forme activée de la vitamine D à partir de la 25(OH)D₃. Cette production locale de 1,25-(OH)₂D₃ entraîne une action à la fois autocrine et paracrine puisqu'une partie pourra être sécrétée dans l'environnement proche de la cellule.

Au niveau des lymphocytes T et des cellules dendritiques, la vitamine D semble avoir un effet tolérogène. Elle diminue la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles que l'INF γ , le TNF α , l'IL1- β ,⁸ l'IL2⁹ et l'IL17¹⁰ et favorise le profil T régulateur.¹¹

Chez les macrophages, elle permet une meilleure production de cathélicidines en réponse à une infection, comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent.

Les lymphocytes Natural Killer (NK) sont des cellules de l'immunité innée, elles sont capables de s'attaquer sélectivement aux cellules tumorales et aux cellules infectées par des micro-organismes et de les détruire grâce à leur activité cytotoxique. Les patients qui présentent une pathologie altérant le métabolisme de la vitamine D (insuffisance rénale chronique terminale, rachitisme héréditaire résistant à la vitamine D) présentent une activité NK altérée.^{12,13} Chez ces patients, l'administration de vitamine D peut améliorer, voire normaliser l'activité des cellules NK.

Concernant les lymphocytes B activés, la vitamine D paraît avoir un effet régulateur négatif sur la prolifération cellulaire, la différenciation en plasmocytes et sur la sécrétion des IgG, IgM et IgA.¹⁴

La vitamine D semble donc renforcer la qualité de la réponse immunitaire innée (lymphocytes NK, macrophages) tout en régulant négativement la réponse immunitaire adaptative (lymphocytes T et B), ce qui en fait un partenaire important à la fois dans la lutte contre les infections et les maladies auto-immunes.

Vitamine D et infections

Cela fait plus d'un siècle que les effets bénéfiques du soleil sur les maladies infectieuses ont été décrits. Il est admis depuis bien longtemps que les enfants rachitiques (pathologie consécutive à une carence en vitamine D dans l'enfance) sont plus fréquemment atteints d'infections pulmonaires graves et récidivantes. Les travaux de Niels Finsen sur les effets bénéfiques des UV sur la tuberculose cutanée, lui valurent le Prix Nobel en 1903. Ils ont conduit à l'ouverture de cliniques spécialisées dans l'héliothérapie pour accueillir et traiter les patients atteints de tuberculose pulmonaire. Ces thérapies ont été abandonnées dès l'arrivée des premières antibiothérapies antituberculeuses dans les années 1940.

Dans les années 2000 de nouvelles publications voient le jour et nous rappellent que les UV, et plus particulièrement la vitamine D, jouent un rôle majeur dans les processus infectieux et inflammatoires. Ainsi en 1999, Richard D. Semba publie une revue d'articles anciens (années 1928 à 1936) qui ont mesuré l'impact de la prise d'huile de foie de morue (qui contient un taux très élevé de vitamine D : 8 000 UI pour 100g) sur l'incidence des infections respiratoires. Sur les 5 études décrites dans l'article, toutes ont montré une diminution de l'incidence des infections respiratoires.¹⁵ Deux essais contrôlés ont rapporté des résultats semblables dans les années 1930.¹⁶ Le premier retrouvait une diminution de 50% des rhumes chez 185 adultes qui avaient reçu de l'huile de foie de morue. Le second retrouvait une diminution de 30% de l'absentéisme au travail dû aux infections respiratoires chez 1 561 adultes ayant consommé de l'huile de foie de morue.

En 2007, Laaksi *et al.* montrent que parmi 800 finlandais qui servaient sur une base militaire, les individus qui avaient un taux de 25(OH)D₃ inférieur à 40 nmol/l avaient significativement ($p=0,004$) plus de jours d'absence dus à des infections respiratoires

comparés à ceux qui avaient un taux supérieur à 40 nmol/l.¹⁷

En 2009, une étude observationnelle portant sur 18 883 patients entre 1988 et 1994 a soulevé l'existence d'un lien probable entre le taux de vitamine D et la survenue d'infections respiratoires. L'incidence des événements respiratoires rapportés était de 24% dans le groupe <10 ng/ml, de 20% dans le groupe 10-30 ng/ml et de 17% dans le groupe > 30 ng/ml ($p<0,01$).¹⁸

Une étude de cohorte prospective de 198 adultes, réalisée en 2010 par Sabetta *et al.* a montré qu'un taux de vitamine D supérieur ou égal à 38 ng/ml était associé à une diminution par un facteur deux de la survenue d'infections respiratoires aiguës ($p<0,0001$).¹⁹

En 2013, Bergman *et al.* ont publié une méta-analyse de 11 essais contrôlés randomisés contre placebo, (5660 patients) comparant l'incidence des infections respiratoires en fonction de la prise ou non de vitamine D (1600 UI/jour en moyenne) et ont conclu à une diminution par un facteur 1,7 du risque de survenue des infections respiratoires ($p=0,0014$).²⁰

En 2013, Nseir *et al.* ont étudié 93 femmes en préménopause souffrant d'épisodes d'infections urinaires (IU) à répétition (≥ 3 épisodes/an) et comparé leur taux de vitamine D avec 93 contrôles sans antécédent d'infection urinaire récidivante. Les taux de vitamine D étaient significativement plus faibles chez les patientes avec IU à répétition comparé aux patientes contrôles ($9,8 \text{ ng/ml} \pm 4$ vs. $23 \text{ ng/ml} \pm 6$; $p < 0,001$), et le risque de développer des IU à répétition était multiplié par 4 lorsque le taux de vitamine D était inférieur à 15 ng/ml (odds ratio 4,00, IC95% 3,40–4,62 ; $p = 0,001$).²¹

Enfin, la dernière méta-analyse publiée à ce jour a étudié au total 11 321 patients dans 25 études contrôlées randomisées. Les résultats montrent qu'une supplémentation en vitamine D diminue de manière significative l'incidence des infections respiratoires (OR=0,88 ; $p=0,001$) et ce d'autant plus chez les patients supplémentés de manière quotidienne ou hebdomadaire (OR=0,81) et qui n'ont pas reçu de bolus de vitamine D. L'effet protecteur était largement et significativement supérieur chez les patients qui avaient un taux de vitamine D inférieur à 25 nmol/l avant la supplémentation (OR=0,30).²²

Ces différentes études nous amènent à poser la question suivante : peut-on montrer une relation entre les prescriptions remboursées de vitamine D₃ en ampoule et les prescriptions remboursées d'antibiotiques en utilisant une base de données de l'Assurance Maladie à l'échelle d'une région ?

METHODE

Design de l'étude et source des données

Nous avons conduit une étude de cohorte rétrospective, exposés/non-exposés, au sein de la population de l'ex-région Languedoc-Roussillon. Les données, anonymes et individuelles, sont issues du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Elles ont été mises à disposition dans le cadre d'une convention d'échange de données entre la Faculté de Médecine de Montpellier-Nîmes et la Direction Régionale du Service Médical de Montpellier. Le SNIIRAM contient l'ensemble des informations relatives aux dépenses remboursées par les différents régimes d'assurance maladie. Il contient également des données démographiques (âge, sexe, statut vital), ainsi que les diagnostics des affections de longue durée (ALD), codés selon la classification internationale des maladies (CIM-10).

Dans le cadre de cette étude, nous nous sommes intéressés à la population de l'ex-région Languedoc-Roussillon (LR) relevant du Régime général de l'Assurance Maladie *stricto sensu* soit plus de deux millions de patients, sur la période allant du 01/01/2016 au 31/12/2016. Nous avons initialement extrait tous les patients ayant reçu au moins une prescription remboursée de vitamine D parmi toutes les classes Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) de vitamine D. La date de leur première prescription remboursée de vitamine D₃ sur la période définira par la suite leur date d'inclusion.

Facteur d'exposition

Les patients exposés étaient les patients de 20 ans et plus, ayant retiré au moins une prescription remboursée de cholécalférol en ampoule, sur la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2016 (n=133 962). Le choix du cholécalférol en ampoule a été motivé par le fait que l'observance est très discutable

dans le cas de la vitamine D₃ en gouttes en prise quotidienne. Nous avons soustrait à cette population les patients bénéficiaires d'une ALD pouvant interférer avec la survenue d'événements infectieux ou avec la prise de vitamine D (Tableau 1). Nous avons également exclu les patients bénéficiaires de plusieurs ALD pour faciliter l'appariement (n=131 324). Chaque patient s'est vu attribuer un numéro séquentiel de patient exposé permettant l'anonymisation. Les patients ont ensuite été appariés sur l'âge, le sexe, le nombre annuel de consultation(s) chez un médecin généraliste et le numéro d'ALD (0 pour les patients sans ALD), avec des patients issus de la même base de données n'ayant pas retiré de vitamine D en pharmacie, toutes formes confondues, sur la période allant de 2015 à 2017. L'appariement sur le nombre de consultation(s) chez un médecin généraliste calculé sur l'année 2015, nous a permis d'obtenir une population contrôle comparable en termes de fréquence de consultations médicales.

Nous n'avons pas jugé nécessaire d'apparier les patients sur leur département de résidence puisque le niveau d'ensoleillement est comparable entre ceux-ci au sein de l'ex-région Languedoc-Roussillon.²³ Les données sur la délivrance d'antibiotiques ont ensuite été récupérées pour chaque patient exposé ainsi que pour son contrôle apparié, sur une période d'un an à partir d'un mois après la première délivrance de vitamine D₃ du patient exposé en 2016, et ce afin de limiter le nombre de co-prescriptions vitamine D₃/antibiotiques. Les données antibiotiques ont été récupérées d'abord de manière binaire (délivrance d'antibiotiques / pas de délivrance d'antibiotiques), et ensuite de manière plus détaillée pour chaque classe d'antibiotiques.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de délivrances d'antibiotiques (au moins une délivrance d'antibiotique, toutes classes confondues, et sur une période d'un an à compter d'un mois après la première délivrance de vitamine D₃ du sujet exposé en 2016) en fonction de la présence ou non d'une ou plusieurs prescriptions de vitamine D₃.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

Tableau 1 : ALD (numéro) exclues de l'étude et motif d'exclusion

- Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques (2)	<i>(Risque de corticothérapie (CTC), immunodépression)</i>
- Hémoglobinopathies, hémolyses chroniques constitutionnelles et acquises sévères (10)	<i>(Risque de CTC)</i>
- Bilharziose compliquée (4)	<i>(Maladie infectieuse)</i>
- Déficit immunitaire primitif grave, infection par le VIH (7)	<i>(Immunodépression)</i>
- Insuffisance cardiaque grave, valvulopathies graves, troubles du rythme graves (5)	<i>(Antibiothérapies (ATBt) préventives fréquentes)</i>
- Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé (17)	<i>(Disparate, comparaison difficile entre appariés)</i>
- Mucoviscidose (18)	<i>(Disparate, peu de patients, appariement délicat)</i>
- Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif (19)	<i>(Défaut de 1α-hydroxylation)</i>
- Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodémie systémique (21)	<i>(Risque de CTC)</i>
- Polyarthrite rhumatoïde évolutive (22)	<i>(Risque de CTC)</i>
- Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives (24)	<i>(Risque de CTC)</i>
- Sclérose en plaques (25)	<i>(Risque de CTC)</i>
- Spondylarthrite grave (27)	<i>(Risque de CTC)</i>
- Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave (9)	<i>(Risque de CTC)</i>
- Suites de transplantation d'organe (28)	<i>(Traitements immunosuppresseurs, ATBt préventives)</i>
- Tuberculose active, lèpre (29)	<i>(Maladies infectieuses)</i>
- Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique (30)	<i>(Disparate, comparaison difficile entre appariés)</i>

- Comparaison de la consommation d'antibiotiques selon les différentes classes ATC.
- Comparaison de la consommation d'antibiotiques entre non-exposés et exposés, divisés en deux classes selon la quantité annuelle de vitamine D₃ reçue en UI en se basant sur la dose journalière recommandée qui est d'environ 1000 UI par jour soit environ 365 000 UI par an [groupe 1 : dose annuelle ≤ 400 000 UI ; groupe 2 : dose annuelle > 400 000 UI].
- Comparaison de la consommation d'antibiotiques mesurée en doses définies journalières en antibiotiques (DDJ)²⁴ qui donnent une appréciation de la quantité moyenne d'antibiotiques consommés sur l'année pour chaque groupe.
- Comparaison de la consommation d'antibiotiques en excluant les patients qui avaient eu plus de 4 prescriptions remboursées de corticoïdes oraux sur l'année afin de ne pas prendre en compte les patients qui prenaient une corticothérapie au long cours, ce qui pouvait favoriser la survenue d'infections et motiver dans le même temps une supplémentation en vitamine D.
- Comparaison de la consommation d'antibiotiques entre les patients non-exposés, et les patients exposés qui avaient eu un dosage de la vitamine D plasmatique avant leur première prescription de vitamine D₃, et que l'on pouvait donc considérer comme initialement carencés en vitamine D.

Analyses statistiques

La comparaison des critères de jugement a été réalisée en univarié en utilisant les tests statistiques usuels (test du Khi2).

RESULTATS

1. Analyse descriptive de la population de l'ex-région Languedoc-Roussillon (LR)

Sur la période 2016 et dans l'ex-région LR, nous avons comptabilisé un total de 906 871 délivrances de vitamine D remboursées, toutes classes ATC, sexes et âges confondus. Cela correspondait à 309 770 bénéficiaires (soit environ 18,2% de la population totale de l'ex-région LR) pour un montant total de remboursement par l'Assurance Maladie de 1 842

343 euros. Parmi ces patients, 83 918 soit 27,1% étaient bénéficiaires d'une ou plusieurs prises en charge Affection Longue Durée (ALD) et 54,2% des patients n'avaient reçu aucune prescription remboursée de vitamine D dans les 12 mois précédant leur date d'inclusion (Tableau 2).

La forme de vitamine D la plus délivrée était le cholécalciférol avec 86,7% des bénéficiaires, suivi par la formule calcium + vitamine D₃ pour 14,9% d'entre eux. Les autres formes de vitamine D représentaient seulement 5,5% des bénéficiaires (Figure 1). Il est important de souligner que 8% des bénéficiaires ont retiré plusieurs formes de vitamine D sur la période.

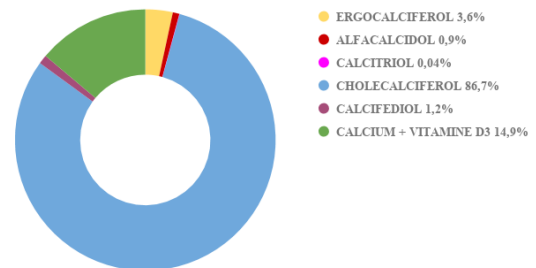


FIGURE 1 : Nombre de bénéficiaires de vitamine D en fonction de la forme de vitamine D

Région LR, sur l'année 2016, Source : SNIIRAM DRSM.

Parallèlement, concernant les montants remboursés en 2016 (Figure 2), les trois formes de vitamine D les plus onéreuses annuellement étaient par ordre décroissant : la formule calcium + vitamine D₃ (55%), le cholécalciférol (30%) et alfalcidol (11%). La forme la plus consommée n'était donc pas la plus coûteuse pour l'Assurance Maladie sur la période d'intérêt.

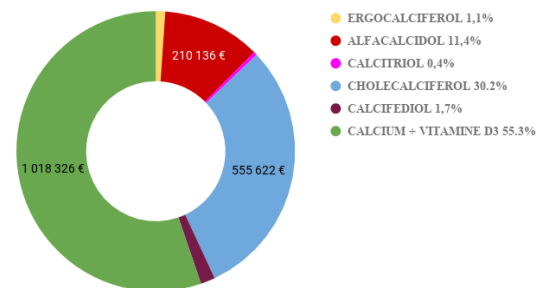


FIGURE 2 : Montant remboursé sur l'année en fonction de la forme de vitamine D

Région LR, sur l'année 2016, Source : SNIIRAM DRSM.

Tableau 2 : Population source, toutes classes ATC de vitamine D confondues

Bénéficiaires du régime général des 5 caisses de l'ex-région Languedoc-Roussillon (Base SNIIRAM)		
Existence d'au moins une prescription de vitamine D		
Période de 01/01/2016 au 31/12/2016		
Non décédés		
Nombre de patients, n		309 770
Sexe		
Hommes, n (%)	87 409	(28,2)
Femmes, n (%)	222 361	(71,8)
Age moyen / médiane, (Q1 - Q3)		
Age moyen / médiane, (Q1 - Q3) des patients > 19 ans	44,3 / 52	(10 - 70)
	61,6 / 64	(50 - 75)
Âge, n (%)		
< 10 ans	75 520	(24,4)
10 - 19 ans	18 697	(6,0)
20 - 29 ans	13 076	(4,2)
30 - 39 ans	20 473	(6,6)
40 - 49 ans	19 935	(6,4)
50 - 59 ans	32 725	(10,6)
60 - 69 ans	50 257	(16,2)
70 - 79 ans	42 036	(13,6)
> 80 ans	37 051	(12,0)
ALD		
Oui, n (%)	83 918	(27,1)
Non, n (%)	225 852	(72,9)
CMU		
Oui, n (%)	38 302	(12,4)
Non, n (%)	271 468	(87,6)
Forme de vitamine D délivrée, n (%)		
A11CC01 Ergocalciférol	11 302	(3,6)
A11CC03 Alfalcidol	2 732	(0,9)
A11CC04 Calcitriol	138	(0,04)
A11CC05 Cholécalférol	268 670	(86,7)
A11CC06 Calcifediol	3 690	(1,2)
A12AX Calcium + Vitamine D3	46 150	(14,9)

Nous nous sommes ensuite focalisés sur les patients qui avaient reçu du cholécalciférol (ou vitamine D₃), qui était de loin la forme la plus prescrite dans l'ex-région LR (Tableau 3). La prescription remboursée de cholécalciférol dans l'ex-région Languedoc-Roussillon était répartie comme attendue avec une délivrance plus importante durant l'hiver, et une diminution du nombre de délivrances durant l'été (Figure 3).

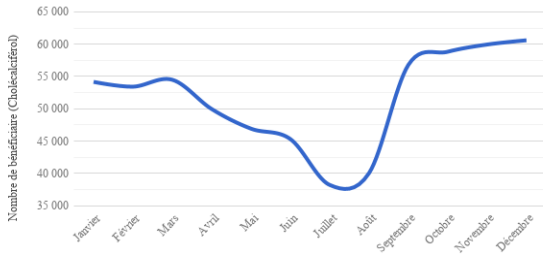


FIGURE 3 : Nombre de bénéficiaires de cholécalciférol en fonction de la période de l'année

Région LR, sur l'année 2016, Source : SNIRAM DRSM

La répartition des prescriptions remboursées de cholécalciférol à partir de 20 ans est inégale entre les hommes (19,5%) et les femmes (80,5%). Les délivrances pédiatriques, adolescentes et jeunes adultes (avant 20 ans) de cholécalciférol représentent 33,2% de toutes les prescriptions de cholécalciférol sur la période, et sont assez homogènes entre les sexes masculins et féminins (45 187 vs 44 047).

Nous avons choisi de regarder les patients adultes ayant eu une ou plusieurs délivrances de cholécalciférol sur la période à partir de l'âge de 20 ans. La quantité de prescriptions remboursées de cholécalciférol augmente progressivement, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, jusqu'à la classe d'âge des 60 à 70 ans, puis décroît ensuite légèrement (Figure 4).

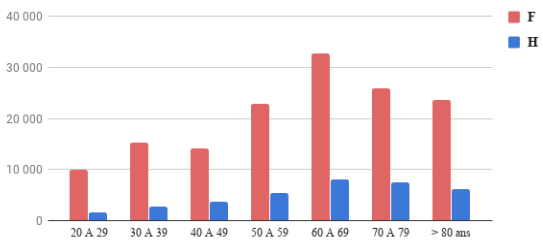


FIGURE 4 : Nombre de bénéficiaires de cholécalciférol en fonction de la tranche d'âge et du sexe

Région LR, sur l'année 2016, Source : SNIRAM DRSM

Sur la totalité des patients âgés de plus de 20 ans ayant retiré au moins une fois du cholécalciférol en pharmacie sur la période, soit 179 436 personnes, 25,2% ont eu un dosage de la vitamine D plasmatique remboursé, 8,5% ont eu deux dosages ou plus, et 66,3% n'en ont pas eu. Parmi les dosages remboursés de vitamine D plasmatique, 64,4% étaient réalisés avant la première délivrance de cholécalciférol (Figures 5 et 6).

En regardant la population supplémentée uniquement par des ampoules de cholécalciférol toutes classes d'âge confondues, soit 198 544 personnes, la proportion de personnes bénéficiaires de la CMU était de 13,5%, chiffre très proche de la proportion de bénéficiaires de la CMU dans l'ex-région Languedoc-Roussillon qui était de 12,5% au premier janvier 2017.

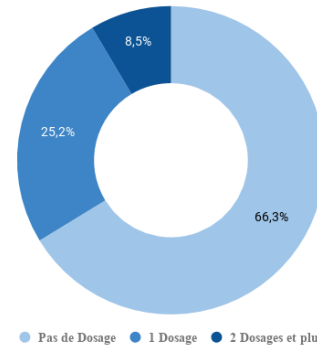


FIGURE 5 : Dosage de la vitamine D plasmatique remboursé chez les bénéficiaires de cholécalciférol à partir de 20 ans

Région LR, sur l'année 2016, Source : SNIRAM DRSM

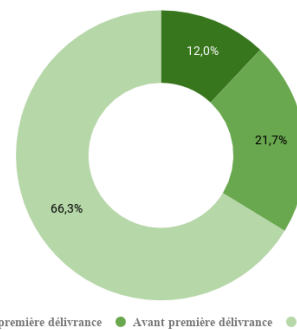


FIGURE 6 : Dosage de la vitamine D plasmatique remboursé chez les bénéficiaires de cholécalciférol à partir de 20 ans

Région LR, sur l'année 2016, Source : SNIRAM DRSM

Tableau 3 : Patients ayant reçu au moins une prescription remboursée de cholécalciférol

Bénéficiaires du régime général des 5 caisses de l'ex-région Languedoc-Roussillon (Base SNIIRAM)		
Existence d'au moins une prescription de cholécalciférol (ATC A11CC05)		
Période de 01/01/2016 au 31/12/2016		
Non décédés		
Nombre de patients, n		268 670
Sexe		
Hommes, n (%)	80 174	(29,8)
Femmes, n (%)	188 496	(70,2)
Âge moyen / médiane, (Q1 - Q3)		
Âge moyen / médiane, (Q1 - Q3) des patients > 19 ans	42,3 / 48	(8 - 69)
	60,8 / 63	(48 - 74)
Âge, n (%)		
< 10 ans	71 000	(26,4)
10 - 19 ans	18 234	(6,8)
20 - 29 ans	11 497	(4,3)
30 - 39 ans	18 018	(6,7)
40 - 49 ans	17 915	(6,7)
50 - 59 ans	28 368	(10,6)
60 - 69 ans	40 652	(15,1)
70 - 79 ans	33 330	(12,4)
> 80 ans	29 656	(11,0)
ALD		
Oui, n (%)	69 578	(25,9)
Non, n (%)	199 092	(74,1)
CMU		
Oui, n (%)	34 713	(12,9)
Non, n (%)	233 957	(87,1)
Dosage plasmatique de la vitamine D remboursé, n (%)		
Pas de dosage	206 138	(76,7)
Un dosage	46 945	(17,5)
Deux dosages ou plus	15 587	(5,8)
Total dosages		
	62 532	(23,3)
Dosages réalisés avant la première prise de vitamine D ₃		
	40 267	(64,4)
Dosages réalisés après la première prise de vitamine D ₃		
	22 265	(35,6)

2. Analyse de l'association entre consommation de vitamine D et d'antibiotiques

L'étude regroupait un total de 131 324 patients exposés à la prise de vitamine D₃ en ampoule et 131 324 patients non-exposés à la vitamine D₃ sur l'année 2016. Les caractéristiques de la population d'étude sont résumées dans le Tableau 4. La proportion de patients exposés à la vitamine D₃ en ampoule ayant reçu au moins une délivrance d'antibiotiques était de 46,5% contre 38,4% dans le groupe non-exposé (RR = 1,21 ; p<0,0001).

Les résultats étaient sensiblement les mêmes pour chaque antibiotique pris séparément, mis à part pour trois antibiotiques recommandés dans le traitement des infections urinaires de l'adulte (nitrofurantoïne, pivmecillinam et fosfomycine) pour lesquels le risque relatif était plus élevé : amoxicilline (RR = 1,24 ; p<0,0001), céphalosporines (RR = 1,21 ; p<0,0001), amoxicilline + acide clavulanique (RR = 1,27 ; p<0,0001), macrolides (RR = 1,22 ; p<0,0001), quinolones (RR = 1,24 ; p<0,0001), nitrofurantoïne (RR = 1,39 ; p<0,0001), cloxacilline (RR = 1,20 ; p<0,0001), pivmecillinam (RR = 1,36 ; p<0,0001), fosfomycine (RR = 1,37 ; p<0,0001) (Figure 7).

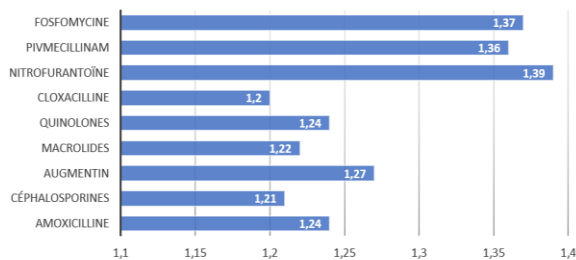


Figure 7 : Risque relatif de se voir prescrire un antibiotique chez les patients exposés à la vitamine D₃ en ampoule par rapport aux non-exposés

Région LR, sur l'année 2016, Source : SNIRAM DRSM.

Selon la quantité annuelle de vitamine D₃ reçue, en comparaison du nombre de patients ayant reçu des antibiotiques dans le groupe non-exposé (38,43%), la proportion de patients du groupe 1 (Dose annuelle ≤ 400 000 UI ; n₁=54 085) ayant reçu au moins une délivrance d'antibiotiques était de 46,8%, et elle était de 46,4% dans le groupe 2 (Dose annuelle > 400 000 UI ; n₂=77 239). Ces deux sous-groupes n'étaient pas significativement différents concernant le nombre de patients ayant retiré au moins une fois des antibiotiques en pharmacie (p<0,10).

En regardant les classes d'antibiotiques séparément, les patients du groupe 2 (>400 000 UI/ an) avaient un taux de prescription d'amoxicilline de 18,9% contre 20% dans le groupe 1 (≤ 400 000 UI/an) (RR=0,94, p<0,0001). Concernant les prescriptions remboursées de quinolones, les patients du groupe 2 avaient un taux de prescription de 8,1% contre 6,9% dans le groupe 1 (RR=1,17, p<0,0001).

En DDJ, les patients non-exposés à la vitamine D₃ présentaient une valeur moyenne tous antibiotiques confondus de 8,57 DDJ (IC95% [8,47 ; 8,68]) contre 11,05 DDJ (IC95% [10,9 ; 11,2]) pour les patients exposés à la vitamine D₃ (p<0,0001). Les résultats étaient similaires en se focalisant sur les patients du groupe 2 (>400 000 UI/ an) (données non montrées).

L'exclusion des patients qui avaient eu plus de quatre prescriptions remboursées de corticoïdes oraux sur l'année (environ 2,5% de la population étudiée) n'a pas modifié significativement les résultats présentés précédemment (données non montrées).

L'analyse des patients exposés définie par un dosage de la vitamine D plasmatique avant leur première prescription de vitamine D₃ n'a pas modifié significativement les résultats présentés précédemment (données non montrées).

DISCUSSION

Notre étude montre une corrélation entre les prescriptions remboursées de vitamine D₃ en ampoule et d'antibiotiques dans l'ex-région Languedoc-Roussillon en 2016. Nous n'avons cependant pas réussi à démontrer l'hypothèse selon laquelle la vitamine D₃ aurait un rôle protecteur vis à vis des infections nécessitant la prise d'antibiotiques. Les résultats montrent en effet une relation positive et significative entre les prescriptions remboursées de vitamine D₃ en ampoule et d'antibiotiques.

Le principal avantage de cette étude est l'utilisation d'une grande base de données de consommation de soins permettant une bonne représentativité de la population d'étude et une puissance statistique suffisante. L'étude présente cependant plusieurs limites.

Premièrement, nous devons nous assurer que les populations exposées et non-exposées étaient bien

Tableau 4 : Population d'étude, patients ayant reçu au moins une prescription remboursée de cholécalciférol en ampoule

Bénéficiaires du régime général des 5 caisses de l'ex-région Languedoc-Roussillon (Base SNIIRAM)		
Existence d'au moins une prescription de cholécalciférol en ampoule		
Patients d'âge supérieur ou égal à 20 ans		
Période de 01/01/2016 au 31/12/2016		
Exclusion des patients présentant les numéros d'ALD : 2,4, 5, 7, 9, 10, 17, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 29, 30		
Exclusion des patients présentant plus d'une seule ALD		
Non décédés		
Nombre de patients, n		131 324
Sexe		
Hommes, n (%)	21 965	(16,7)
Femmes, n (%)	109 359	(83,3)
Âge, n (%)		
20 - 29 ans	9 844	(7,5)
30 - 39 ans	15 152	(11,5)
40 - 49 ans	14 512	(11,1)
50 - 59 ans	21 969	(16,7)
60 - 69 ans	30 467	(23,2)
70 - 79 ans	22 448	(17,1)
> 80 ans	16 932	(12,9)
ALD		
Non, n (%)	106 450	(81,1)
Oui, n (%)	24 874	(25,9)
ALD 8 Diabète, n (%)	8707	(6,6)
ALD 12 HTA, n (%)	1550	(1,2)
ALD 13 Coronaropathie, n (%)	3030	(2,3)
ALD 15 Maladie d'Alzheimer, n (%)	1438	(1,1)
ALD 23 Affections psychiatriques, n (%)	5722	(4,4)
ALD autre, n (%)	4427	(3,2)
Fréquence des consultations chez le médecin généraliste en 2015, n (%)		
Sans consultation	16 172	(12,3)
1 à 3 consultations	14 034	(10,7)
4 à 6 consultations	27 234	(20,7)
7 à 9 consultations	17 203	(13,1)
10 à 12 consultations	21 537	(16,4)
13 à 15 consultations	9 192	(7,0)
16 consultations et plus	25 952	(19,8)

comparables. Pour cela nous les avons appariées sur le sexe, l'âge et le numéro d'ALD, ainsi que sur le nombre de consultations annuelles chez le médecin généraliste sur l'année précédant l'étude. Ce dernier critère d'appariement nous a permis de comparer des patients avec un profil et un rapport aux soins médicaux plus similaire. Cependant, les données disponibles dans la base de données du SNIIRAM ne permettaient ni de mesurer directement les carences en vitamine D, ni de prendre en compte de manière satisfaisante les autres facteurs de confusion potentiels (comme les antécédents médicaux, l'exposition solaire, l'état de santé global du patient, les habitudes des prescripteurs, ...). Nous ne savons pas si les prescriptions de vitamine D₃ ont été réalisées dans un contexte infectieux préexistant ou si certains médecins généralistes ont prescrit plus facilement la vitamine D₃ à des patients dit "fragiles" ou avec un état de santé dégradé. Dans un modèle parfait, pour se libérer de ces biais de confusion, les deux groupes comparés auraient été appariés à la fois sur un indicateur de leur état de santé, et sur leur médecin généraliste, ce qui n'était pas envisageable pour des raisons pratiques évidentes. Il est donc impossible d'établir ici une relation de cause à effet entre la prescription de vitamine D₃ et la prescription d'antibiotiques, et ce dans les deux sens.

Un autre résultat que nous pouvons discuter est la différence qui existe entre les antibiotiques utilisés dans le traitement des infections des voies urinaires et les autres antibiotiques. En effet, l'étude montre que chez les patients qui ont retiré une prescription de vitamine D₃ en ampoule en pharmacie, le risque relatif de se voir prescrire un antibiotique à visée urinaire (nitrofurantoïne, pivmecillinam, fosfomycine, mais pas les fluoroquinolones) était d'environ 1,36 ($p < 0,0001$), alors que celui de se voir prescrire un autre antibiotique était proche de 1,20 ($p < 0,0001$). Ces résultats montrent que la relation directe qui existe entre la prescription de vitamine D₃ en ampoule et la prescription d'antibiotiques est d'autant plus forte lorsqu'il s'agit d'une antibiothérapie à visée urinaire. Les recommandations de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) de 2015 en matière d'infections urinaires gravidiques prévoient la fosfomycine, le pivmecillinam et la nitrofurantoïne respectivement en première, deuxième et troisième intention de traitement. Les

femmes enceintes sont supplémentées en vitamine D₃ plus fréquemment que la population générale, notamment lors du 3ème trimestre de grossesse. Aussi, elles souffrent plus fréquemment d'infections urinaires (5 à 10%) que les femmes en dehors de la grossesse (1 à 2 %). Ceci pourrait en partie expliquer l'augmentation de l'association de ces trois antibiotiques avec la prescription de vitamine D₃ en comparaison avec les autres antibiotiques. Là encore, il nous est impossible de conclure sur une quelconque relation de cause à effet entre vitamine D₃ et antibiotiques à visée urinaire.

D'autres limites possibles sont les biais d'information sur l'exposition :

- Biais d'information dépendant de l'observance : l'exposition a été déterminée par la dispensation et non l'administration réelle : des sujets « exposés » risquent de ne pas l'être en réalité.
- Pendant une hospitalisation, les prescriptions ne sont pas enregistrées dans les bases de données de remboursement de soins (exposition non mesurable). Les prescriptions d'antibiotiques et de vitamine D₃ ayant lieu lors d'une hospitalisation ne sont donc pas considérées.

Il y a deux hypothèses à formuler au décours de cette étude. La première serait que la prescription de vitamine D₃ entraîne chez les patients une augmentation de la consommation d'antibiotiques. Cette hypothèse est pour nous peu probable aux vues des différentes publications antérieures et de l'absence d'effet dose (proportions de prescriptions d'antibiotiques non significativement différentes entre les groupes 1 et 2), mais ne peut pas pour autant être écartée formellement ici.

La seconde hypothèse se traduirait par la présence d'une corrélation positive entre prise d'antibiotiques et supplémentation en vitamine D₃ due à un probable biais d'indication ou de *channeling* (forme de biais d'allocation dans lequel le médicament est prescrit de manière différentielle à des groupes de patients avec des pronostics différents). Nous l'avons vu, les infections urinaires gravidiques pourraient être responsables d'une association plus forte entre vitamine D₃ en ampoule et antibiotiques à visée urinaire. Il est ainsi envisageable qu'il existe une population relativement importante de patients consommant plus d'antibiotiques que la norme pour des raisons de

fatigue, de système immunitaire fragile, ou simplement présentant un comportement de surconsommation d'antibiotiques. Ces derniers présenteraient alors plus fréquemment aux yeux du médecin généraliste une indication à un traitement par vitamine D₃, ou bien même en seraient plus fréquemment demandeurs. Ces patients seraient alors de gros consommateurs d'antibiotiques qui reçoivent fréquemment de la vitamine D₃ en ampoule. En effet, en médecine générale en France, il est rare de prescrire une ou plusieurs ampoules de vitamine D₃ par an à un trentenaire bien portant. En revanche, lorsqu'un patient, quel que soit son âge, est fréquemment malade, il semble alors plus naturel de lui prescrire une supplémentation vitaminique. De plus, le tableau 4 nous montre que parmi les patients supplémentés en vitamine D₃, 56,3% ont consulté au moins 7 fois leur médecin généraliste dans l'année 2015 et 19,8% l'ont consulté au moins 16 fois, ce qui nous conforte dans l'idée que la vitamine D₃ est prescrite majoritairement à des patients très dépendants de leur médecin généraliste.

CONCLUSION

Devant l'existence des biais de confusion qui nous ont été imposés par l'absence de données cliniques des patients inclus et d'informations sur les prescripteurs, il nous est impossible de conclure sur une relation de cause à effet entre prescriptions remboursées de vitamine D₃ en ampoule et d'antibiotiques. En revanche, il existe bel et bien une relation directe entre ces deux variables au sein de la population de l'ex-région Languedoc-Roussillon. Ces résultats semblent liés à une consommation accrue de vitamine D₃ en ampoule chez les grands consommateurs d'antibiotiques, et nécessitent de nouveaux travaux pour être expliqués convenablement. Ces travaux devront prendre en compte le profil et l'état de santé de chaque patient ainsi que les habitudes des prescripteurs en matière de vitamine D et d'antibiotiques.

REMERCIEMENTS

Cette étude a été rendue possible grâce à une étroite collaboration entre la Direction Régionale du Service Médical de l'ex-région Languedoc-Roussillon et la Faculté de Médecine de Montpellier-Nîmes. Cette collaboration a elle-même été initiée sur les conseils

du Docteur Sentenac-Mourou, médecin généraliste à Carcassonne.

CONFLIT D'INTERET

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Lehmann, U. *et al.* Bioavailability of Vitamin D₂ and D₃ in Healthy Volunteers, a Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 98, 4339–4345 (2013).
2. Holick, M. F. *et al.* Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiologic consequences. *Science* 210, 203–205 (1980).
3. Hewison, M., Zehnder, D., Bland, R. & Stewart, P. M. 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *J. Mol. Endocrinol.* 25, 141–148 (2000).
4. Sigmundsdottir, H. *et al.* DCs metabolize sunlight-induced vitamin D₃ to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat. Immunol.* 8, 285–293 (2007).
5. Brogden, K. A. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat. Rev. Microbiol.* 3, 238–250 (2005).
6. Gombart, A. F. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol* 4, 1151–1165 (2009).
7. Adams, J. S. *et al.* Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J. Immunol.* 182, 4289–4295 (2009).
8. Hoe, E. *et al.* Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D on Human Immune Cells in the Context of Bacterial Infection. *Nutrients* 8, (2016).
9. Tsoukas, C. D., Provvedini, D. M. & Manolagas, S. C. 1,25-dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science* 224, 1438–1440 (1984).
10. Palmer, M. T. *et al.* Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *J. Biol. Chem.* 286, 997–1004 (2011).
11. Lu, D., Lan, B., Din, Z., Chen, H. & Chen, G. A vitamin D receptor agonist converts CD4⁺ T cells to Foxp3⁺ regulatory T cells in patients with ulcerative colitis. *Oncotarget* 8, 53552–53562 (2017).
12. Kitajima, I. Immune dysfunction in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: immunoregulatory reaction of 1 α (OH) vitamin D₃. *Clin Immunol Immunopathol* 53, 24–31 (1989).
13. Quesada, J. M. *et al.* The effect of calcitriol on natural killer cell activity in hemodialyzed patients. *Journal of Steroid Biochemistry* 34, 423–425 (1989).

14. Peelen, E. *et al.* Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev* 10, 733–743 (2011).
15. Semba, R. D. Vitamin A as ‘anti-infective’ therapy, 1920-1940. *J. Nutr.* 129, 783–791 (1999).
16. Cannell, J. J. *et al.* Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 134, 1129–1140 (2006).
17. Laaksi, I. *et al.* An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 714–717 (2007).
18. Ginde, A. A., Mansbach, J. M. & Camargo, C. A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 169, 384–390 (2009).
19. Sabetta, J. R. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE* 5, e11088 (2010).
20. Bergman, P., Lindh, A. U., Björkhem-Bergman, L. & Lindh, J. D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 8, e65835 (2013).
21. Nseir, W., Taha, M., Nemarny, H. & Mograbi, J. The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Int. J. Infect. Dis.* 17, e1121-1124 (2013).
22. Martineau, A. R. *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 356, i6583 (2017).
23. Vernay, M. *et al.* Statut en vitamine D de la population adulte en France : l’Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007), *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire n°16-17, Institut National de Veille Sanitaire* (2012).
24. Référence DDJ, OMS
https://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé

CONTEXTE : La vitamine D est de plus en plus étudiée et semble occuper de nombreuses fonctions jusqu'alors insoupçonnées notamment dans les infections et dans les cancers. Plusieurs études tendent à montrer qu'une supplémentation régulière en vitamine D₃ protégerait de certaines infections. Nous avons voulu savoir s'il existait une relation entre prescriptions remboursées de vitamine D et d'antibiotiques en utilisant les données de l'Assurance Maladie.

MÉTHODE : À partir de la base SNIIRAM de l'ex-région Languedoc-Roussillon, nous avons réalisé une étude de cohorte exposés/non-exposés incluant 262 648 patients, afin de comparer l'incidence de la prescription remboursée d'antibiotiques en fonction de la prescription ou non de vitamine D₃ en ampoule sur l'année 2016.

RÉSULTATS : La proportion de patients exposés à la vitamine D₃ en ampoule ayant reçu au moins une délivrance d'antibiotiques était de 46,5% contre 38,43% dans le groupe non-exposé (RR = 1,21 ; p<0,0001). En dose définie journalière (DDJ), les patients non-exposés à la vitamine D₃ présentaient une valeur moyenne tous antibiotiques confondus de 8,57 DDJ (IC95% [8,47 ; 8,68]) contre 11,05 DDJ (IC95% [10,9 ; 11,2]) pour les patients exposés à la vitamine D₃ (p<0,0001).

CONCLUSION : Il existe une relation directe entre les prescriptions remboursées de vitamine D₃ en ampoule et d'antibiotiques au sein de la population de la région Languedoc-Roussillon. Cependant, en raison du design de l'étude, il nous est impossible de conclure sur une relation de cause à effet entre ces deux variables.

Mots-clés : Vitamine D, Cholécalférol, Ampoules, Infections, Antibiotiques, Assurance Maladie, SNIIRAM, Languedoc-Roussillon.