

**RAPPORT SCIENTIFIQUE
DE FIN D'ETUDE**

Etude « ISOPSY1 »

Plateforme : PEPS
Coordonnateur : Emmanuel Oger, MD, PhD

A	Résumé de l'étude	3
A.1	Dates de début et de fin d'étude.....	3
A.2	Résumé en français	3
A.3	Résumé en anglais	4
B	Résultats scientifiques	6
B.1	Enjeux et problématique, état de l'art	6
B.2	Méthodologie scientifique.....	9
B.3	Résultats et discussion.....	14
B.4	Conclusions	Erreur ! Signet non défini.
B.5	Références bibliographiques	49
C	Déontologie.....	52
D	Impact et valorisation de l'étude.....	53
D.1	Liste des publications	53
D.2	Liste des communications	53
D.3	Liste des autres actions de valorisation	53
E	Personnels ayant participé à l'étude	54
F	Utilisation de la subvention ANSM pour l'étude	55
G	Visa obligatoire du coordonnateur	55

A RESUME DE L'ETUDE

A.1 DATES DE DEBUT ET DE FIN D'ETUDE

Date de début : Novembre 2015	Date de fin : Septembre 2017
-------------------------------	------------------------------

A.2 RESUME EN FRANÇAIS

L'isotrétinoïne orale a été accusée de provoquer des troubles psychiatriques et notamment des troubles suicidaires, en particulier dans la phase initiale du traitement. Nous avons analysé le risque de tentative de suicide sous isotrétinoïne à partir des données nationales exhaustives de l'assurance maladie (SNIIRAM 2009-2016) qui couvrent 98% de la population française.®

Tous les sujets ayant eu au moins une délivrance d'isotrétinoïne entre 10 et 50 ans sur la période 2009-2016 ont été sélectionnés. Le risque de tentative de suicide (définie par une hospitalisation avec un code CIM-10 de tentative de suicide) a été analysé, par périodes de 2 mois : avant, pendant, et après l'initiation de l'isotrétinoïne, en établissant des ratios standardisés d'incidence (SIR) par rapport à la population française, en tenant compte du sexe, de l'âge, de l'année calendaire. Une seconde analyse a recherché un sur-risque de tentative de suicide dans les 2 mois qui suivent l'initiation d'isotrétinoïne par une analyse « case-time-control » qui compare la fréquence d'initiation d'isotrétinoïne dans la période « à risque » des 2 mois précédant la tentative de suicide, à celle, chez le même sujet, de la période témoin qui précède la période à risque, et qui tient compte de l'éventuelle évolution naturelle des initiations entre les deux périodes, mesurée par l'observation faite chez des témoins n'ayant pas fait de tentative de suicide (10 témoins appariés par cas). Le risque pour une période de 3 mois post-initiation a été étudié en analyse de sensibilité.

Un total de 4533 TS chez 3561 sujets ont été observées dans notre « population isotrétinoïne » de 447396 sujets exposés, que la tentative de suicide survienne avant, pendant ou après le traitement par isotrétinoïne. Parmi les 3954 TS de l'analyse principale (case-time-control), et leurs 39540 témoins, le risque de TS dans les 2 mois après l'initiation de l'isotrétinoïne était de $OR=0,87$ ($IC_{95\%} : 0,66-1,14$; $p=0,30$), et dans les 3 mois de $OR= 0,87$ ($IC_{95\%} : 0,64-0,99$; $p=0,042$). Les ratios standardisés d'incidence de tentative de suicide étaient inférieurs à 1, avant mais aussi après l'initiation du traitement.

Cette étude dépasse de beaucoup en nombre d'événements et donc en puissance statistique toutes les études préalablement menées sur cette question. Nous ne

détectons pas d'augmentation du risque de tentative de suicide hospitalisée, dans les 2 à 3 mois qui suivent l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne. Pour en rendre compte, nous proposons la conjonction de 2 hypothèses : 1/ un processus de sélection des patients par les dermatologues consistant à écarter de la prescription d'isotrétinoïne les sujets les plus à risque de faire une tentative de suicide; 2/ une diminution de la part du risque de tentative de suicide lié à l'acné elle-même, dans les 2 à 3 premiers mois de traitement conséquence de l'efficacité thérapeutique rapide de l'isotrétinoïne.

A.3 RESUME EN ANGLAIS

The evidence of a potential link between isotretinoin and psychiatric disorders in particular suicidal disorders, continues to be debated. We have analysed the risk of hospitalized suicide attempt, using two large databases of the French NHI system, the health reimbursement database (SNIIRAM, Système National Inter-Regime de l'Assurance Maladie) and the hospital discharge database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'information), covering of 99% of the 66 millions French population, between 2009 and 2016.

All patients with at least one delivery of isotretinoin, between 1st January 2010 and 31 December 2015, and who started a course of isotretinoin at the age of 10 and 50 years, between 1st January 2009 and 31 July 2016, identified through the SNIIRAM database, was selected. The risk of suicide attempt (defined by any hospitalization with a ICD10 diagnostic code of suicide attempt) was analyzed by two-month periods: before, during, and after isotretinoin initiation by calculating the rates of suicide attempt in the different one-month periods before, during, and after treatment with those of the general population (first analysis: indirect standardization method). We used sex, age (in one year band) and calendar year specific rates in the general population to calculate the expected number of suicide attempt in the study population. We employed a case-time-control for the second analysis where cases are their own controls by assessing isotretinoin initiation (exposure) at different time periods. The risk period was the two-month period immediately prior to the suicide attempt and the control period was the two-month immediately prior to the risk period. We selected 10 controls for one case to take account the variability of isotretinoin initiation between risk and control periods.

A total of 4533 suicide attempt in 3561 patients has been observed among the 447396 patients with at least one delivery of isotretinoin between 2010 and 2015, including suicide attempt before, during and after isotretinoin exposure. Among the 3954 suicide attempt of the main analysis (case-time-control), and their 39540 controls, the risk of suicide attempt within 2 months after isotretinoin initiation was: OR=0.89

(IC95% : 0.68-1.16 ; p=0.39), and within 3 months after isotretinoin initiation: OR= 0.82 (IC95% : 0.66-1.02; p=0.076). The standardized incidence ratios of SA were less than 1, before and after isotretinoin initiation.

This study surpasses in number of events and in statistical power the previous studies published. The risk of suicide attempt is not increased in patients under isotretinoin, especially within 2 to 3 months after the isotretinoin initiation. We propose two explanations : 1/ a selection of patients by dermatologists who would avoid isotretinoin treatment in patients with risks of suicide attempt; 2/ a decrease of risk of suicide attempt associated with acne, by the efficacy of isotretinoin on acne.

B RESULTATS SCIENTIFIQUES

B.1 ENJEUX ET PROBLEMATIQUE, ETAT DE L'ART

L'isotrétinoïne (ou acide 13-cis-rétinoïque) est un rétinoïde de synthèse systémique de 1^{ère} génération, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché français en 1984, pour le traitement de l'acné sévère sous le nom commercial de Roaccutane® dont la commercialisation a été arrêtée en 2008. Quatre laboratoires commercialisent l'isotrétinoïne sous le nom des spécialités suivantes : Curacné®, Contracné®, Procuta® et Acnétrait®.

L'acné est une dermatose inflammatoire de l'unité fonctionnelle pilo-sébacé, débutant à l'adolescence et pouvant parfois persister à l'âge adulte. Elle touche à des degrés variables la majorité des adolescents âgés de 15 à 17 ans ; elle est modérée à sévère chez 15 à 20% des sujets atteints (Williams 2012). La moitié des adolescents continue avoir des lésions d'acné à l'âge adulte (Dawson 2013). Les adolescents avec une acné modérée à sévère ont plus fréquemment des symptômes dépressifs (Purvis 2006; Tan 2004 ; Gupta 1998), des idées suicidaires (Halvorsen 2011), une altération de l'image de soi (Halvorsen 2011), des troubles de l'attention (Gupta 2014), que les adolescents sans acné ou avec une acné mineure, justifiant une prise en charge thérapeutique efficace. Les acnés sévères et modérées, résistantes aux traitements topiques et aux antibiotiques oraux, et les acnés très sévères sont traitées par isotrétinoïne (Recommandations HAS 2015). L'isotrétinoïne a une action inhibitrice sur la glande sébacée et une action anti-inflammatoire. L'isotrétinoïne est un traitement oral très efficace permettant une guérison clinique de l'acné chez plus de 85% des sujets traités après une cure de 4 à 6 mois en moyenne (Peck 1982, Jones 1983, Strauss 1984, Strauss 2001, Wessels 1999, Tan 2014, Dawson 2013).

Concernant la sécurité d'emploi de l'isotrétinoïne, deux risques sont particulièrement surveillés : le risque tératogène connu et démontré avec mise en place d'un plan de prévention des grossesses en 1997, régulièrement renforcé et un risque potentiel de troubles psychiatriques.

Un lien potentiel entre la prise d'isotrétinoïne pour une acné modérée à sévère et la survenue d'événements psychiatriques a été rapporté dès 1983 et reste très débattu. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) a cependant émis des recommandations auprès des professionnels de santé : rechercher systématiquement des antécédents psychiatriques, surveiller la survenue de manifestations psychiatriques sous traitement ; et le cas échéant de proposer une consultation de psychiatrie et l'arrêt du traitement. Très récemment, la prescription initiale de ce traitement a été limitée aux dermatologues.

Quatre études publiées ont évalué à partir de bases de données médicoadministratives, le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue

d'évènements psychiatriques dont la dépression et/ou les tentatives de suicides ou les suicides (Jick 2001, Hersom 2003, Azoulay 2008, Sundstrom 2010).

Le travail de Jick et al. incluait deux études menées chez les sujets traités par cyclines pour une acné à partir des bases de données Saskatchewan Health Database et sur la GPRD. Les critères de jugements étaient la nouvelle dépression, la psychose, et le risque suicidaire. L'étude canadienne portait sur 7195 utilisateurs d'isotrétinoïne et 13700 utilisateurs d'antibiotiques oraux ; et l'étude britannique sur 340 utilisateurs d'isotrétinoïne et 676 utilisateurs d'antibiotiques oraux. La conclusion des auteurs était que les risques relatifs étaient proches de 1 et qu'il n'y avait pas de sur risque. Les patients avec une acné traités par antibiotiques oraux et les patients avec une acné traités par isotrétinoïne ne sont pas comparables compte tenu d'une sévérité de l'acné différente dans les deux groupes, l'acné sévère étant également responsable de troubles psychiatriques.

Hersom et al. ont travaillé sur la base de données nationale américaine pharmaceutique de dispensation des médicaments, ils ont étudié le risque de dépression consécutif à la prise d'isotrétinoïne en utilisant la méthode de « sequence symmetry method » et en évaluant la prescription des antidépresseurs et la chronologie de la prescription d'antidépresseurs par rapport à l'isotrétinoïne (isotrétinoïne puis antidépresseurs et antidépresseurs puis isotrétinoïne). Cette étude basée sur 128652 patients exposés à l'isotrétinoïne et 407303 patients sous minocycline, a conclu que l'isotrétinoïne n'augmentait pas le risque de dépression. Cette étude pose le problème d'un biais de sélection où seuls les patients traités par antidépresseurs sont repérés, or chez l'adolescent la psychothérapie en cas de syndrome dépressif est largement privilégiée à l'usage de psychotropes.

Azoulay et al. ont travaillé sur la base de données médicoadministratives de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) et des dossiers de sortie de l'hôpital de Québec (Med-Echo), comportant des données médicales, pharmaceutiques et d'hospitalisations. Les auteurs ont conduit une étude case-crossover pour étudier la survenue d'évènement psychiatrique à type de dépression en lien avec la prise d'isotrétinoïne. Un total de 126 cas ont été considérés pour l'analyse, et le risque relatif ajusté était de 2,68 (IC: 1,10-6,46) permettant aux auteurs de conclure à un risque de dépression sous isotrétinoïne. Dans cette étude, le choix de l'évènement psychiatrique est la dépression (hospitalisation pour dépression et initiation d'un traitement par anti-dépresseur) dont la datation est difficile. Lors de l'hospitalisation pour dépression, les troubles dépressifs sont probablement présents depuis un moment. Or dans cette étude, le design utilisé est un case-crossover qui est adapté pour tester un évènement aigu dont la datation est aidée. De plus, le design initial de type case-crossover ne prend pas en compte la saisonnalité des prescriptions d'isotrétinoïne pourtant bien présente.

Sundstrom et al. ont travaillé sur le registre suédois de prescription médicamenteuse et sur les bases de données des services de Dermatologie (période de 1980 à 1990). Ils ont étudié l'incidence des tentatives de suicides chez les sujets exposés à l'isotrétinoïne selon deux méthodes d'analyses : 1) étude des variations de l'incidence avant, pendant et après l'exposition à l'isotrétinoïne par rapport à la population générale en tenant compte du sexe, de l'âge, des années calendaires (par période de 5 ans) selon une méthode de standardisation indirecte; et 2) comparaison du taux de suicides estimés avant le traitement avec les plus hauts taux pendant et après le traitement (analyse en crossover au sein de la cohorte). A partir de 5756 personnes exposées, 128 patients ont tenté de se suicider (270 tentatives de suicides). Concernant la 1ère tentative de suicide, le SIR était à 0,89 (95% IC 0,54- 1,37) 3 ans avant le traitement, à 1,36 (0,65-2,50) 1 an avant, à 1,93 (1,08-3,18) après le traitement et à 0,97 (0,64-1,40) 3 ans après le traitement. Concernant les tentatives de suicide, le SIR était de 0,99 (0,65-1,44) 3 ans avant le traitement, à 1,57 (0,86-2,63) 1 an avant le traitement, à 1,78 (1,04-2,85) 6 mois après le traitement, et à 1,04 (0,74-1,43) 3 ans après le traitement. L'analyse de la cohorte en cross-over montrait une différence de taux la plus importante, pour la première tentative de suicide à 0,86 (95% IC 0,78 à 2,50) cas pour 1000 personne année, en comparant avec le taux pendant l'année avant le traitement (1,66/1000 personne année) avec le taux, 6 mois après le traitement (2,52/1000 personne années). Pour toutes les tentatives de suicides, la différence de taux correspondante était de 0,40 (-1,46 - 2,26) pour 1000 personne années. Les auteurs concluent à une augmentation du risque de tentative de suicide jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne. Cependant ce risque était déjà augmenté avant l'introduction du traitement par isotrétinoïne peut-être lié à la sévérité de l'acné. Les patients avec un antécédent de tentative de suicide avant le traitement par isotrétinoïne n'avaient pas leur comportement aggravé par l'introduction du traitement. L'étude de Sundstrom a eu lieu à une époque où le risque de troubles psychiatriques sous isotrétinoïne n'était pas ou peu la préoccupation des prescripteurs, ce qui n'est absolument pas le cas actuellement.

La question posée par ce travail est celle de l'induction de tentatives de suicide hospitalisées à l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne.

Les objectifs de l'étude sont les suivants :

l'objectif principal (étude case-time-control) est d'étudier l'association entre l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne et la survenue d'une tentative de suicide hospitalisée.

les objectifs secondaires (étude descriptive) sont de :

- décrire le traitement par isotrétinoïne (description des cures d'isotrétinoïne) ;

- décrire les tentatives de suicide hospitalisées /patients ayant fait une tentative de suicide hospitalisée ;
- étudier l'incidence des tentatives de suicide hospitalisées chez les patients débutant une cure d'isotrétinoïne en la comparant à celle de la population générale.

B.2 METHODOLOGIE SCIENTIFIQUE

B.2.1. Schéma de l'étude

Cette étude comporte une étude case-time-control (objectif principal) et une étude observationnelle descriptive (objectifs secondaires).

B.2.2. Source des données

Les données du SNIIRAM ont été utilisées (DCIR : consommation de soins en ville), PMSI : consommation de soins hospitaliers).

B.2.3. Population

La population source est constituée des bénéficiaires de l'assurance maladie affiliés aux régimes d'assurance maladie alimentant la base du SNIIRAM.

La population cible est tous les patients ayant une initiation d'un traitement par isotrétinoïne.

Sélection de la population cible: Les patients sont sélectionnés par l'existence d'une dispensation d'isotrétinoïne entre 2010-2015 (inclus) et ayant initié une cure entre l'âge de 10 et 50 ans entre janvier 2009 et juillet 2016 (données de 2016 disponibles uniquement jusqu'en juillet lors de l'extraction). Toutes les cures d'isotrétinoïne relatives à ces patients sont considérées, même celles en dehors de l'âge de 10-50 ans, sachant que le début de cure peut ne pas être observé (dispensation début 2009 sans recul nécessaire de 4 mois pour identifier le début de cure), de même que la fin de cure (dispensation sans suivi suffisant pour identifier la fin de cure).

B.2.4. Etude descriptive

B.2.4.1. Description du traitement par isotrétinoïne

Une cure d'isotrétinoïne est définie par une ou plusieurs délivrances d'isotrétinoïne, l'intervalle entre chaque délivrance étant inférieure ou égale à 4 mois ; si l'intervalle entre 2 délivrances est supérieur à 4 mois, il s'agit d'une nouvelle cure d'isotrétinoïne. Toute cure avec ou sans début identifié pour un patient sera considérée dans l'analyse. Les valeurs des variables nécessitant une antériorité d'information supérieure à celle disponible pour la cure (exemple: antécédents de tentative de suicide hospitalisée et les antécédents psychiatriques dans les 12 mois précédant l'initiation pour une cure débutant en 2009) seront systématiquement définies comme manquantes.

Les données suivantes concernant la description des cures d'isotrétinoïne et des

sujets traités par isotrétinoïne seront étudiées : âge et sexe, période de l'année à l'initiation de la cure (étude de la saisonnalité), durée de la cure, nombre de cure par patient, délai entre chaque cure si au moins deux cures, spécialité du prescripteur de la cure, antécédents de tentative de suicide hospitalisée et antécédents psychiatriques avant le début d'une cure.

Les caractéristiques des patients et des cures seront décrites à l'aide des paramètres statistiques usuels (fréquence, moyenne, écart-type, médiane, quartiles).

B.2.4.2. Description des tentatives de suicide hospitalisée et des patients ayant fait une tentative de suicide hospitalisée:

Toutes les tentatives de suicide hospitalisées sur la période 2009-2016 (juillet) relatives aux patients sélectionnés seront considérées dans l'analyse, qu'elles soient précédées ou non d'un traitement isotrétinoïne (Tableau 1). Les valeurs des variables nécessitant un suivi supérieur à celui disponible pour la tentative de suicide hospitalisée (exemple: mise sous isotrétinoïne dans les 12 mois suivant la tentative de suicide hospitalisée en 2016) seront systématiquement définies comme manquantes.

Les données suivantes seront étudiées : mode de tentative de suicide hospitalisée selon les codes CIM-10, âge et sexe, période de l'année (étude de la saisonnalité), exposition à l'isotrétinoïne avant/après la tentative de suicide hospitalisée pour différentes périodes de temps, antécédents de tentative de suicide hospitalisée et antécédents psychiatriques chez les patients ayant fait une tentative de suicide hospitalisée.

Les caractéristiques des tentatives de suicide hospitalisées seront décrites à l'aide des paramètres statistiques usuels (fréquence, moyenne, écart-type, médiane, quartiles).

Tableau 1: Définition des tentatives de suicide hospitalisées selon les codes CIM-10 (diagnostics principaux des RUM)

Code	Libellé
Lésions auto-infligées	
X60	Auto-intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux ☉non opiacés et exposition à ces produits ☉
X61	Auto-intoxication par des antiépileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs ☉
X62	Auto-intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques ☉[hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs ☉
X63	Auto-intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits ☉
X64	Auto-intoxication par des médicaments et substances biologiques et ☉exposition à ces produits, autres et sans précision ☉
X65	Auto-intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool ☉
X66	Auto-intoxication par des solvants organiques et des hydrocarbures ☉halogénés et leurs émanations et exposition à ces produits ☉
X67	Auto-intoxication par d'autres gaz et émanations et exposition à ces produits ☉
X68	Auto-intoxication par des pesticides et exposition à ces produits ☉
X69	Auto-intoxication par des produits chimiques et substances nocives et ☉exposition à ces produits, autres et sans précision ☉
X70	Lésion auto-infligée par pendaison, strangulation et suffocation ☉
X71	Lésion auto-infligée par noyade et submersion ☉
X72	Lésion auto-infligée par décharge d'une arme de poing ☉
X73	Lésion auto-infligée par décharge de fusil, de carabine et d'arme de plus grande taille ☉
X74	Lésion auto-infligée par décharge d'armes à feu, autres et sans précision ☉
X75	Lésion auto-infligée par utilisation de matériel explosif
X76	Lésion auto-infligée par exposition à la fumée, au feu et aux flammes ☉
X77	Lésion auto-infligée par exposition à la vapeur d'eau, à des gaz et objets brûlants
X78	Lésion auto-infligée par utilisation d'objet tranchant ☉
X79	Lésion auto-infligée par utilisation d'objet contondant ☉
X80	Lésion auto-infligée par saut dans le vide ☉
X81	Lésion auto-infligée en sautant ou en se couchant devant un objet en mouvement
X82	Lésion auto-infligée par collision d'un véhicule à moteur ☉
X83	Lésion auto-infligée par d'autres moyens précisés ☉
X84	Lésion auto-infligée par un moyen non précisé ☉

B.2.4.3. Incidence des tentatives de suicide hospitalisée chez les patients débutant une cure d'isotrétinoïne par rapport à la population générale :

L'évolution du risque suicidaire, par rapport au début de cure, sera décrite à l'aide de ratios standardisés d'incidence (Standardised Incidence Ratio = SIR) calculés pour les périodes qui précèdent et suivent le début de cure.

Pour chaque période de 2 mois par rapport au début de cure, le ratio standardisé d'incidence (SIR) de tentatives de suicide sera calculé par rapport à la population

française en tenant compte du sexe, de l'âge, de l'année et du mois (saisonnalité) de la période d'observation.

Pour chaque période de 2 mois par rapport au début de cure (avant/après), les éléments suivants seront déterminés : le nombre de tentatives de suicide observées ; la répartition des effectifs (en personnes-mois) présents par année calendaire, mois de l'année, sexe et âge ; le nombre de tentatives de suicide attendues, en appliquant les incidences obtenues par année calendaire, mois de l'année, sexe et âge dans la population française aux effectifs en personnes-mois de chaque strate de la population incluse.

Les incidences dans la population française seront obtenues à partir des données du SNIIRAM, en utilisant le même algorithme de détection des tentatives de suicide hospitalisées que celui utilisé pour identifier les tentatives de suicide chez les patients exposés à l'isotrétinoïne. Cela permet de s'affranchir d'un probable biais de détection des tentatives de suicide du fait d'une cotation complexe et peu systématisée par les services d'urgence et de soins des lésions ou intoxications (T) que présentent les patients et de leur éventuelle dimension d'intentionnalité (X). Quelle que soit l'ampleur de ce biais, il sera non différentiel et donc sans effet sur le calcul du SIR.

Les incidences par strates (année calendaire, mois, sexe et âge) de la population française seront préalablement obtenues en identifiant : le nombre de tentatives de suicide dans la population générale par strate et la répartition des effectifs présents parmi la population générale par strate. Les incidences de tentatives de suicide par sexe et classes d'âges seront représentées graphiquement par année afin de pouvoir les comparer à celles obtenues par l'INVS (Observatoire national du suicide – fiche 4) à partir du PMSI-MCO 2008-2013.

L'incidence standardisée (SIR) sera calculée à l'aide de la PROC STD RATE du logiciel SAS.

A noter que la durée de cure est variable, l'arrêt de la cure n'est donc pas défini de façon unique dans le temps par rapport au début de cure. Il n'est donc pas possible de regrouper les deux analyses (l'une par rapport au début et l'autre par rapport à la fin de cure) en remplaçant la fin de la cure sur une échelle temporelle prenant le début de cure comme origine.

B.2.4. Etude de l'association entre l'initiation d'une cure d'isotrétinoïne et la survenue d'une tentative de suicide hospitalisée selon un design de type case-time-control.

L'hypothèse testée est celle d'un effet gâchette (trigger) de la mise sous isotrétinoïne, effectif dans un délai fixé (période dite « à risque ») qui suit l'initiation.

L'évènement index du case-time-control est la tentative de suicide hospitalisée prise

en charge à l'hôpital (unité de soins médicaux ou chirurgicaux (MCO) ou unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD) (toutes les tentatives de suicide observables de 2010 à 2016 sont considérées).

L'initiation d'une cure d'isotrétinoïne est définie par une délivrance non précédée d'une délivrance dans les 4 mois. L'analyse principale a pour objectif de tester l'hypothèse d'un effet gâchette sur une période de 2 mois. Une analyse de sensibilité (analyse secondaire) sera réalisée en portant cette période à 3 mois.

L'analyse du critère de jugement principal est réalisée selon un design case-time-control (variante du case-crossover). Le principe du case-crossover repose sur la comparaison entre l'exposition dans une période de temps précédant immédiatement l'évènement (période à risque) et celle correspondant à un ou plusieurs autres intervalles plus éloignés dans le temps (périodes témoin). Seules les situations discordantes apportent une information permettant de calculer le rapport de cote. Cette méthode présente le double avantage d'éliminer la difficulté du choix des témoins, et d'ajuster systématiquement sur les facteurs de confusion fixes. Une saisonnalité des initiations de cure d'isotrétinoïne a été observée. Le case-time-control design est une variante du case-crossover qui a pour but de s'affranchir de la saisonnalité des initiations des cures d'isotrétinoïne au cours d'une année. Son principe est de comparer, chez les patients ayant fait une tentative de suicide hospitalisée, la fréquence d'initiation d'isotrétinoïne dans la période « à risque » qui précède la tentative de suicide hospitalisée, à celle dans la période « témoin » qui précède la période à risque, en tenant compte de l'éventuelle évolution naturelle des initiations entre les deux périodes, mesurée par l'observation faite chez des témoins n'ayant pas fait de tentative de suicide hospitalisée.

Ce design implique un groupe contrôle. Les témoins seront des sujets choisis aléatoirement, au sein de la population sélectionnée, sans tentative de suicide hospitalisée sur toute la période de l'étude, de même sexe et nés la même année que les cas auxquels ils se rapportent. La date index du témoin sera la date de la tentative de suicide hospitalisée du cas correspondant. Le nombre de témoins sera de 10 pour 1 cas.

L'analyse du case-time-control sera réalisée à l'aide d'une régression logistique conditionnelle (PROC LOGISTIC du logiciel SAS, avec option STRATA), l'unité statistique étant le sujet-période (période à risque ou période témoin de chaque sujet), la variable endogène étant le statut de la période (témoin ou à risque = 0/1), et les variables exogènes étant l'initiation d'isotrétinoïne dans la période considérée (0/1) et le statut du sujet (témoin ou cas = 0/1). Un terme d'interaction entre ces deux facteurs permettra d'obtenir l'effet de la mise sous isotrétinoïne corrigé par la tendance naturelle observée chez les témoins, par soustraction du terme estimé du modèle obtenu chez les témoins à celui obtenu chez les cas de TS (ce qui en terme d'odds-ratio revient à diviser l'OR obtenu chez les cas de TS par celui obtenu chez les

témoins).

Un calcul de puissance a posteriori du case-crossover est donné en annexe 1.

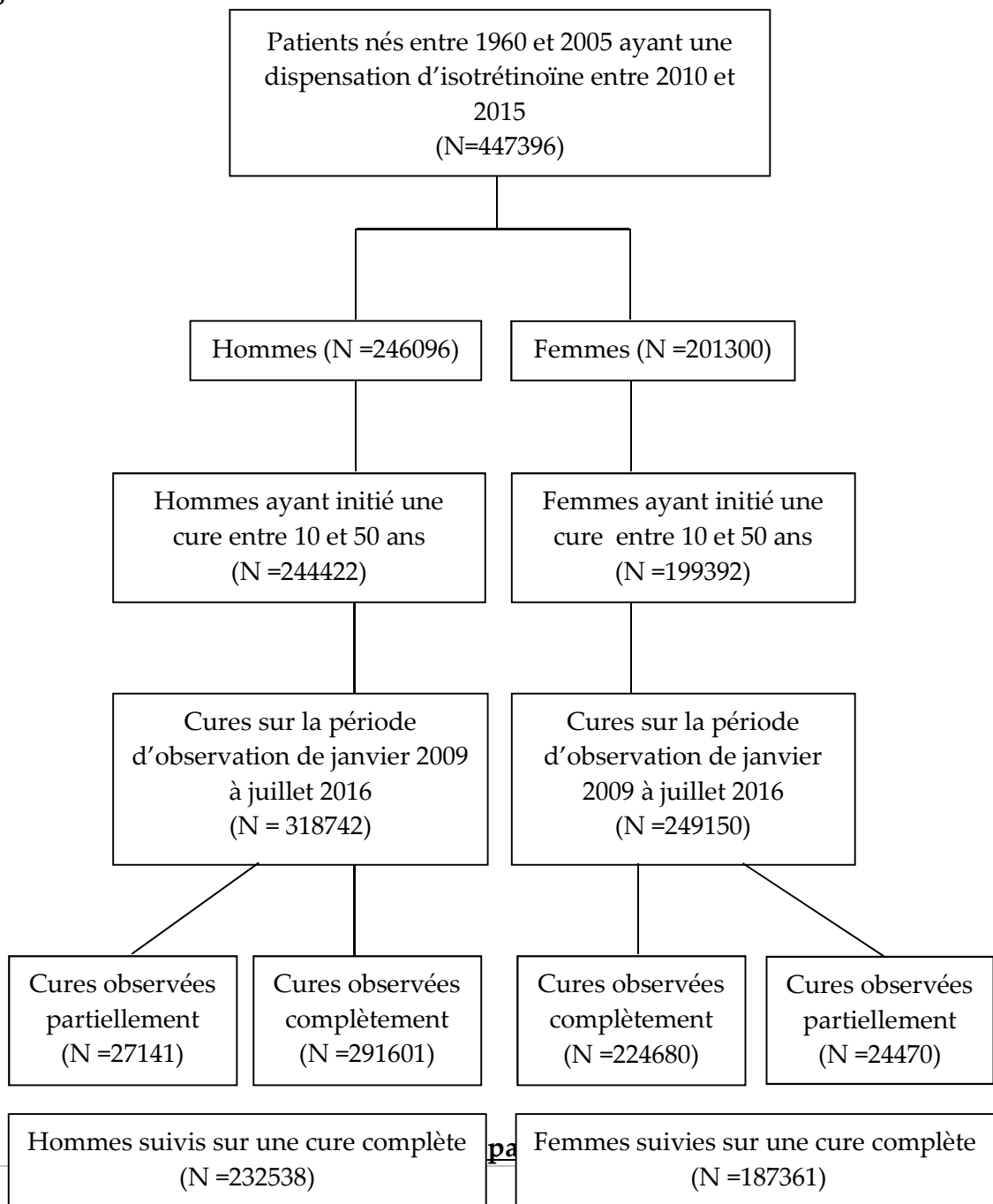
B.3 RESULTATS ET DISCUSSION

B.3.1. Etude descriptive de la population

B.3.1.1 Effectif de la population exposée à l'isotrétinoïne

La population exposée à l'isotrétinoïne entre 2010-2015 inclut 447396 patients avec une petite prédominance masculine avec 246096 (55%) hommes pour 201300 (45%) femmes (Figure 1 : flow chart).

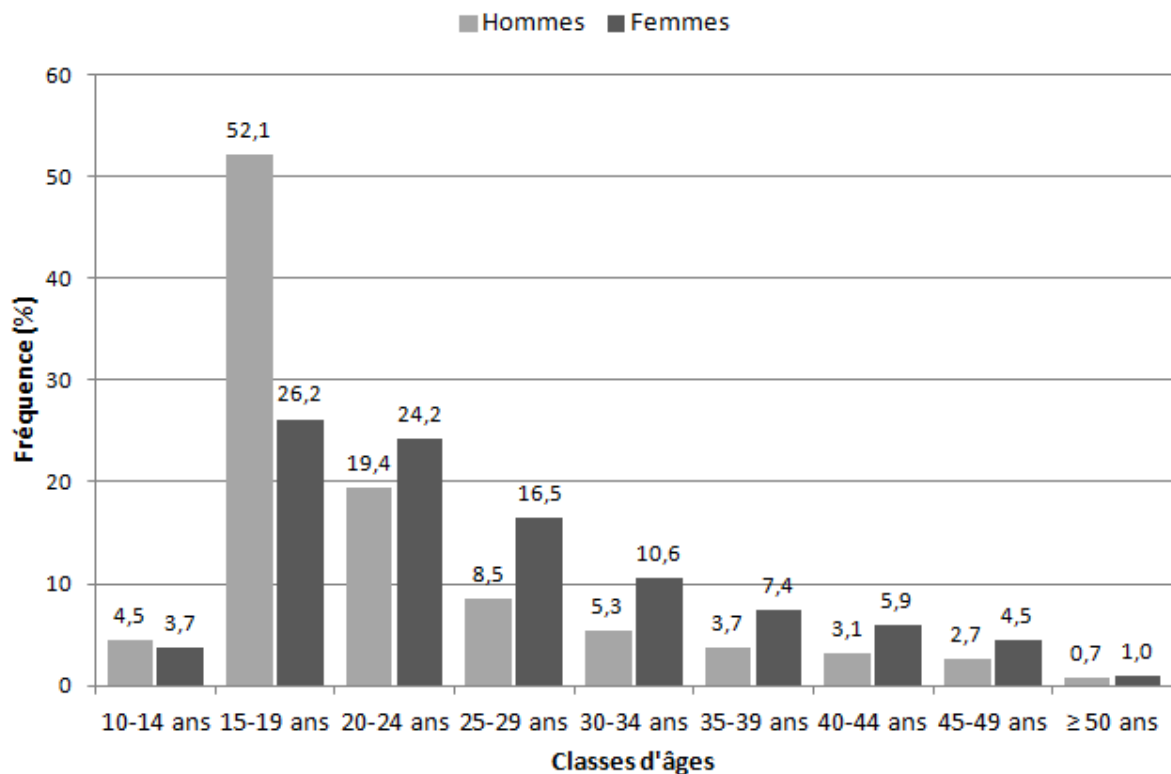
Figure 1 : Flow chart



Au total, 232538 hommes et 187361 femmes ont eu au moins une cure complète (Figure 1).

L'âge d'initiation par tranche d'âge de 5 ans, des cures d'isotrétinoïne, en fonction du sexe est donné dans la figure 2. On observe une nette prédominance masculine dans la tranche d'âge 15-19 ans par rapport aux femmes et une prédominance féminine après l'âge de 20 ans. L'isotrétinoïne est indiquée dans les acnés sévères. La structure d'âge observée avec une prédominance masculine dans la tranche d'âge de l'adolescence (15-19 ans) et une prédominance féminine après 20 ans, s'explique par le fait que les acnés chez les garçons sont plus sévères chez l'adolescent alors que chez les filles, l'acné est plus sévère après 20 ans. Une autre explication de cette prédominance féminine après 20 ans est le recours obligatoire à une contraception sous isotrétinoïne, probablement plus aisée à mettre en place chez les filles après 20 ans.

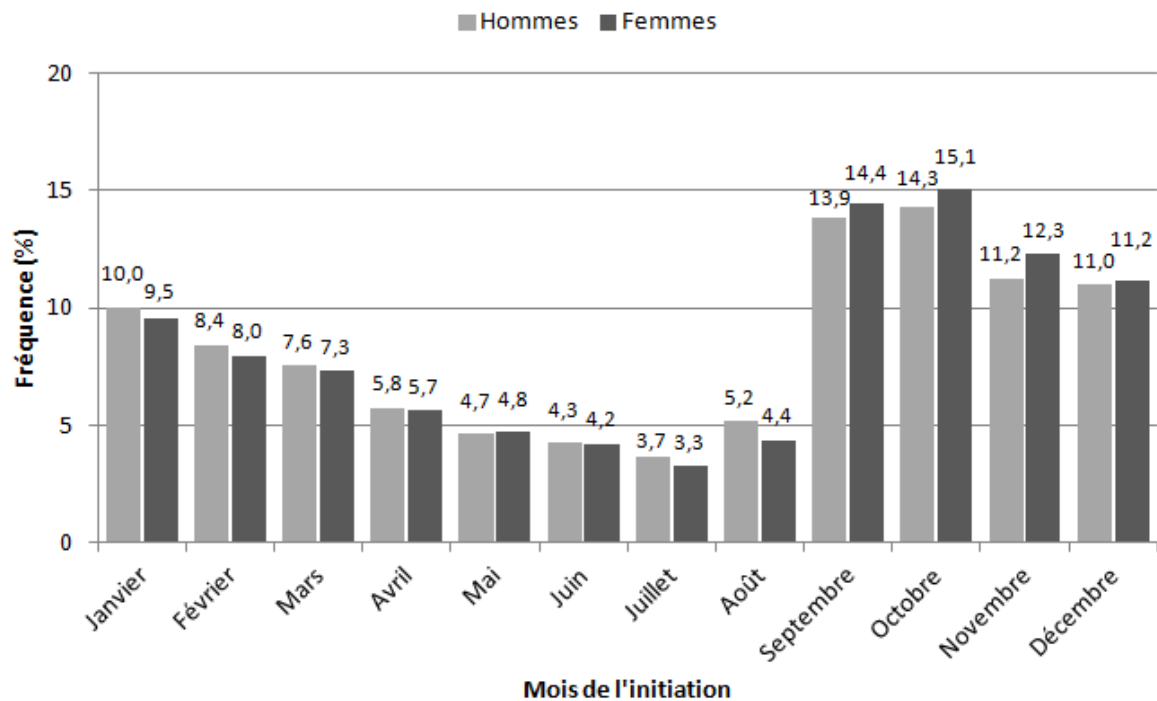
Figure 2 : Age lors de l'initiation des cures d'isotrétinoïne



Le nombre d'initiation de cure d'isotrétinoïne par mois calendaire est représenté sur la figure 3. On observe une saisonnalité nette des initiations des cures d'isotrétinoïne prédominantes en septembre, octobre, novembre, décembre et janvier; environ 60% des initiations ayant lieu sur ces 5 mois-ci. Cette saisonnalité des initiations de cure d'isotrétinoïne peut s'expliquer par une amélioration transitoire de l'acné pendant la période estivale (notion cependant empirique); et la durée longue du traitement

impliquant l'instauration « d'un contrat » entre le dermatologue traitant et l'adolescent, de poursuivre ce traitement pendant plusieurs mois sans interruption, on peut aisément supposer des risques d'interruption de traitement plus fréquente en période estivale, rendant cette période peu propice à l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne.

Figure 3 : Période d'initiation par mois calendaire des cures d'isotrétinoïne



Le nombre d'initiation de cure d'isotrétinoïne en fonction du sexe, des catégories d'âge de l'analyse principale (moins de 20 ans, entre 20 et 25 ans, entre 25 et 50 ans) et de l'année calendaire est donné dans le tableau 2. Le nombre d'initiation de cure d'isotrétinoïne chez les hommes quel que soit l'âge est en diminution entre 2010 et 2015 alors qu'il est plutôt stable chez les femmes.

Tableau 2 : nombre d'initiation de cure d'isotrétinoïne en fonction du sexe, des catégories d'âge et de l'année calendaire

		2010	2011	2012	2013	2014	2015
Moins de 20 ans							
Hommes :	n	30965	25433	26054	25089	24189	23431
	N	3991469	3948554	3911110	3891313	3873027	3854144
	%	0,78	0,64	0,67	0,64	0,62	0,61
Femmes :	n	10585	8822	9364	11410	11802	12377
	N	3812503	3756474	3712620	3684558	3663945	3643149
	%	0,28	0,23	0,25	0,31	0,32	0,34
De 20 à 25 ans							
Hommes :	n	12210	10156	10193	9638	9039	8480
	N	3068789	3027652	2968691	2894060	2816472	2755314
	%	0,40	0,34	0,34	0,33	0,32	0,31
Femmes :	n	10185	8371	9059	10961	11830	11333
	N	2988106	2948324	2890756	2816148	2735933	2667045
	%	0,34	0,28	0,31	0,39	0,43	0,42
Plus de 25 ans							
Hommes :	n	11408	9809	9788	9311	9392	8913
	N	1.246	1.247E7	1.249E7	1.248E7	1.246E7	1.244E7
	%	0,09	0,08	0,08	0,07	0,08	0,07
Femmes :	n	15923	13158	13507	15057	15963	15484
	N	1.192E7	1.194E7	1.196E7	1.196E7	1.195E7	1.194E7
	%	0,13	0,11	0,11	0,13	0,13	0,13

* Année 2010 et 2016 non utilisable pour cette question car l'extraction des données est faite sur l'existence d'une dispensation d'isotrétinoïne entre 2010 et 2015

NB : Seules les cures initiées à partir de 2009 sont comptabilisées (les cures déjà en cours en 2009 sont exclues). N = nombre de personnes-années ; n = nombre d'initiations

Les caractéristiques des patients traités et des cures d'isotrétinoïne sont détaillées dans les tableaux 3 et 4. Près de la moitié des patients ont moins de 20 ans lors de la 1^{ère} cure d'isotrétinoïne observée; en effet l'âge médian lors de la 1^{ère} cure d'isotrétinoïne observée est de 20 ans [Q1 :17-Q3 :27] (Tableau 3). Le nombre de patients initiant les cures d'isotrétinoïne selon les catégories d'âge de l'analyse principale (moins de 20 ans, entre 20 et 25 ans, entre 25 et 50 ans) est donné dans le tableau 1.

Le nombre de cures observées est d'une pour 81,2% des patients, de deux pour 13,5% des patients et de trois pour 3,2% des patients (Tableau 4). La durée médiane des cures est de 5,9 mois [Q1 :2,7-Q3 :7,9]. La dose médiane cumulée est de 4800 mg [Q1 :1800-Q3 :7350] (Tableau 4). La répartition des différentes spécialités d'isotrétinoïne est donnée dans le tableau 4. Le prescripteur lors de l'initiation de l'isotrétinoïne est majoritairement dermatologue dans 77,3% des cas, puis médecin généraliste (17,4%); la restriction de la prescription initiale de l'isotrétinoïne aux dermatologues a été décidée par l'ANSM en mai 2015. L'évolution de la spécialité du

prescripteur initial tout sexe confondu et en fonction de l'année calendaire (2010 à 2015) est donnée en Annexe 2.

Pour les patients ayant eu plusieurs cures, le délai inter-cures (=délai entre 2 cures) est majoritairement entre 3 et 6 mois dans 31,7% des cas (Tableau 5).

Tableau 3: Caractéristiques des patients traités par isotrétinoïne

	Hommes (N=244 422)	Femmes (N=199 392)	Global (N=443 814)
Nombre de personnes-années :			
Total	1 852 359	1 511 666	3 364 024
Sous traitement	135 170	108 984	244 154
Age à la première cure observée :			
Moins de 20 ans, n (%)	149437 (61,14)	63011 (31,60)	212448 (47,87)
De 20 à 25 ans, n (%)	47546 (19,45)	55404 (27,79)	102950 (23,20)
Plus de 25 ans, n (%)	47439 (19,41)	80977 (40,61)	128416 (28,93)
Moyenne (SD)	21,2 (7,8)	25,5 (9,0)	23,1 (8,6)
Médiane (IQR)	18,0 (16,0 ; 23,0)	23,0 (18,0 ; 31,0)	20,0 (17,0 ; 27,0)
Nombre de cures observées :			
1 cure, n (%)	196 004 (80,19)	164 467 (82,48)	360 471 (81,22)
2 cures, n (%)	33 922 (13,88)	26 159 (13,12)	60 081 (13,54)
3 cures, n (%)	8 729 (3,57)	5 643 (2,83)	14 372 (3,24)
4 cures ou plus, n (%)	5 767 (2,36)	3 123 (1,57)	8 890 (2,00)
Moyenne (SD)	1,3 (0,8)	1,2 (0,7)	1,3 (0,7)
Médiane (IQR)	1,0 (1,0 ; 1,0)	1,0 (1,0 ; 1,0)	1,0 (1,0 ; 1,0)

Tableau 4 : Caractéristiques des cures d'isotrétinoïne

	Hommes (N=244 422) (318 742 cures)	Femmes (N=199 392) (249 150 cures)	Global (N=443 814) (567 892 cures)
Age lors de la cure :			
Moins de 20 ans, n (%)	180358 (56,58)	74330 (29,83)	254688 (44,85)
20 à 25 ans, n (%)	68550 (21,51)	70272 (28,20)	138822 (24,45)
Plus de 25 ans, n (%)	69834 (21,91)	104548 (41,96)	174382 (30,71)
Moyenne (SD)	21,9 (8,3)	25,9 (9,2)	23,6 (8,9)
Médiane (IQR)	19,0 (17,0 ; 24,0)	24,0 (19,0 ; 31,0)	20,0 (17,0 ; 28,0)
Durée de la cure :			
≤ 30 jours (délivrance unique), n (%)	59165 (20,29)	35368 (15,74)	94533 (18,31)
31 à 60 jours (1 à 2 mois), n (%)	7259 (2,49)	4766 (2,12)	12025 (2,33)
61 à 90 jours (2 à 3 mois), n (%)	19958 (6,84)	12164 (5,41)	32122 (6,22)
91 à 180 jours (3 à 6 mois), n (%)	70474 (24,17)	55826 (24,85)	126300 (24,46)
181 à 270 jours (6 à 9 mois), n (%)	89536 (30,70)	84036 (37,40)	173572 (33,62)
> 270 jours (plus de 9 mois), n (%)	45209 (15,50)	32520 (14,47)	77729 (15,06)
Cure incomplètement observée, n	27141	24470	51611
Moyenne (SD), en mois	5,6 (4,0)	5,9 (3,5)	5,8 (3,8)
Médiane (IQR), en mois	5,7 (2,2 ; 7,9)	6,1 (3,2 ; 7,9)	5,9 (2,7 ; 7,9)
Dose cumulée (mg) :			
Moyenne (SD)	4814 (3621)	5117 (3285)	4946 (3482)
Médiane (IQR)	4350 (1500;7500)	5400 (2250;7350)	4800 (1800;7350)
Dose journalière (mg) :			
Moyenne (SD)	29 (14)	30 (13)	29 (14)
Médiane (IQR)	29 (20 ; 37)	29 (21 ; 36)	29 (20 ; 37)
Traitement initié :			
CURACNE, n (%)	189307 (59,39)	151216 (60,69)	340523 (59,96)
PROCUTA, n (%)	100417 (31,50)	74250 (29,80)	174667 (30,76)
CONTRACNE, n (%)	14326 (4,49)	12836 (5,15)	27162 (4,79)
ACNETRAIT, n (%)	14581 (4,57)	10751 (4,32)	25332 (4,46)
Autre, n (%)	111 (0,03)	97 (0,04)	208 (0,03)
Type de prescripteur :			
Dermatologue, n (%)	242339 (76,03)	196701 (78,95)	439040 (77,31)
Généraliste, n (%)	59481 (18,66)	39290 (15,77)	98771 (17,39)
Autre, n (%)	16922 (5,31)	13159 (5,28)	30081 (5,30)

Tableau 5 : Délai en mois, entre les cures d'isotrétinoïne

	Hommes (N=244 422) (318 742 cures)	Femmes (N=199 392) (249 150 cures)	Global (N=443 814) (567 892 cures)
Délai inter-cures (1 mois = 30 jours) :			
3 à 6 mois, n (%)	26174 (35,22)	13173 (26,47)	39347 (31,71)
6 à 9 mois, n (%)	14097 (18,97)	7006 (14,08)	21103 (17,01)
9 à 12 mois, n (%)	9038 (12,16)	5199 (10,45)	14237 (11,47)
12 à 18 mois, n (%)	9574 (12,88)	6909 (13,89)	16483 (13,28)
18 à 24 mois, n (%)	5578 (7,51)	5032 (10,11)	10610 (8,55)
24 à 36 mois, n (%)	5378 (7,24)	5782 (11,62)	11160 (8,99)
36 à 48 mois, n (%)	2478 (3,33)	3267 (6,57)	5745 (4,63)
> 48 mois, n (%)	2003 (2,70)	3390 (6,81)	5393 (4,35)
Moyenne (SD)	12,7 (12,0)	17,7 (15,9)	14,7 (13,9)
Médiane (IQR)	8,2 (4,8 ; 15,7)	11,7 (5,8 ; 24,0)	9,3 (5,1 ; 18,8)

B.3.1.3 Description des tentatives de suicide hospitalisée et des patients ayant fait une tentative de suicide hospitalisée chez les patients ayant eu une initiation d'isotrétinoïne sur la période de l'étude:

Au total 4533 tentatives de suicide hospitalisées (TS) chez 3561 patients ont été observées, qu'elles soient précédées ou non d'un traitement par isotrétinoïne, sur la période de l'étude de janvier 2009 à juillet 2016 (Tableau 6). A noter que pour certains patients, la TS a pu survenir très à distance de la cure d'isotrétinoïne. Parmi les tentatives de suicide hospitalisées, 305 ont eu lieu pendant la cure d'isotrétinoïne

L'âge médian à la tentative de suicide est de 23 ans [Q1:18-Q3:31]. Le nombre de TS selon les catégories d'âges de l'analyse principale (moins de 20 ans, entre 20 et 25 ans, entre 25 et 50 ans) est donné dans le tableau 6. On observe une prédominance féminine des TS avec 2251 femmes ayant fait une ou plusieurs TS pour 1310 hommes ayant fait une ou plusieurs TS. Le fait d'être une femme est un facteur de risque identifié de TS (observatoire national du suicide 2016).

Le mode de tentative de suicide hospitalisée le plus fréquent est l'auto-intoxication

médicamenteuse dans 82,1% des cas. Des antécédents psychiatriques chez les patients ayant fait une tentative de suicide hospitalisée, sont observés chez la majorité des patients (82,2%), dont 17% d'antécédents de TS et 65% d'hospitalisation pour un motif psychiatrique (Tableau 6). Les antécédents de TS et de troubles suicidaires sont des facteurs de risque connus de TS.

Au total, 1004 TS sont survenues dans l'année après la mise sous isotrétinoïne, 701 TS sont survenues dans les 6 mois après la mise sous isotrétinoïne et 634 TS sont survenues 6 mois avant la mise sous isotrétinoïne. Un total de 305 TS est survenu pendant le traitement par isotrétinoïne.

Le nombre de TS par patient est d'une pour 84% des patients, de deux pour 10,7% des patients, de trois pour 3,09% des patients et de plus de 3 pour 2,1% des patients.

Pour les patients ayant fait plusieurs TS, le délai médian entre 2 TS est de 6 mois [Q1:1-Q3:16].

Un total de 732 (0,17% de la population de l'étude) décès quelle que soit la cause médicale du décès, a été observé pendant la période de l'étude, incluant 538 hommes et 224 femmes.

Tableau 6: Caractéristiques des tentatives de suicide hospitalisées sur la période 2009-2016 (juillet), précédées ou non d'un traitement par isotrétinoïne

	Hommes (N=1698 TS chez 1310 hommes)	Femmes (N=2835 TS chez 2251 femmes)	Global (N=4533 TS chez 3561 sujets)
Type de tentative* :			
X60 à X64, n (%)	1284 (75,62)	2439 (86,03)	3723 (82,13)
X65 à X69, n (%)	182 (10,72)	149 (5,26)	331 (7,30)
X70, n (%)	45 (2,65)	14 (0,49)	59 (1,30)
X71, n (%)	3 (0,18)	2 (0,07)	5 (0,11)
X72 à X74, n (%)	7 (0,41)	1 (0,04)	8 (0,18)
X75 à X77, n (%)	3 (0,18)	0 (0,00)	3 (0,07)
X78 à X79, n (%)	126 (7,42)	149 (5,26)	275 (6,07)
X80, n (%)	27 (1,59)	22 (0,78)	49 (1,08)
X81 à X82, n (%)	9 (0,53)	3 (0,11)	12 (0,26)
X83 à X84, n (%)	124 (7,30)	202 (7,13)	326 (7,19)
Age à la tentative :			
Moins de 20 ans, n (%)	589 (34,69)	957 (33,76)	1546 (34,11)
20 à 25 ans, n (%)	482 (28,39)	720 (25,40)	1202 (26,52)
Plus de 25 ans, n (%)	627 (36,93)	1158 (40,85)	1785 (39,38)
Moyenne (SD)	25,2 (9,2)	25,7 (9,6)	25,5 (9,5)
Médiane (IQR)	22,0 (18,0 ; 31,0)	23,0 (18,0 ; 32,0)	23,0 (18,0 ; 31,0)
Prise d'isotrétinoïne au moment de la TS, n (%)	129 (7,60)	176 (6,21)	305 (6,73)
Prise d'isotrétinoïne dans les 6 mois précédant la TS, n (%)	295 (18,39) Manquant† = 94	406 (15,60) Manquant† = 222	701 (16,67) Manquant† = 327
Prise d'isotrétinoïne dans l'année précédant la TS, n (%)	410 (27,04) Manquant† = 182	594 (24,36) Manquant† = 297	1004 (25,39) Manquant† = 579
Prise d'isotrétinoïne dans les 6 mois suivant la TS, n (%)	256 (16,52) Manquant† = 148	378 (14,24) Manquant† = 180	634 (15,08) Manquant† = 328
Nombre de TS par patient :			
Une seule, n (%)	1106 (84,43)	1887 (83,83)	2993 (84,05)
Deux, n (%)	139 (10,61)	244 (10,84)	383 (10,76)

Trois, n (%)	42 (3,21)	68 (3,02)	110 (3,09)
Plus de trois, n (%)	23 (1,76)	52 (2,31)	75 (2,11)
Antécédents psychiatriques dans les 12 mois précédant la tentative, n (%)	1272 (83,91)	1979 (81,17)	3251 (82,22)
-ALD 23 quel que soit le début, n (%)	397 (26,19)	481 (19,73)	878 (22,21)
-Tentative de suicide, n (%)	265 (17,48)	341 (13,99)	606 (15,33)
-MCO avec motif psychiatrique, n (%)	994 (65,57)	1424 (58,41)	2418 (61,15)
-Hospitalisation en psychiatrie, n (%)	376 (24,80)	438 (17,97)	814 (20,59)
-Traitement psychotrope, n (%)	630 (41,56)	1118 (45,86)	1748 (44,21)
-Traitement anxiolytique, n (%)	788 (51,98)	1409 (57,79)	2197 (55,56)
- Avec autre antécédent précité	717 (47,30)	1249 (51,23)	1966 (49,72)
- Sans autre antécédent précité	71 (4,68)	160 (6,56)	231 (5,84)

* X60 à X64 : Auto-intoxication médicamenteuse ; X65 à X69 : Auto-intoxication par d'autres produits (alcool, solvants, gaz, pesticides, produits chimiques) ; X70 : Lésion auto-infligée par pendaison, strangulation et suffocation ; X71 : Lésion auto-infligée par noyade et submersion ; X72 à X74 : Lésion auto-infligée par arme à feu ; X75 à X77 : Lésion auto-infligée par exposition à la fumée, aux flammes et au gaz ; X78 à X79 : Lésion auto-infligée par objet tranchant ; X80 : Lésion auto-infligée par saut dans le vide ; X81 à X82 : Lésion auto-infligée par collision intentionnelle ; X83 à X84 : Lésion auto-infligée par un moyen non précisé.

Le total en colonne peut dépasser 100% car plusieurs codes peuvent avoir été utilisés pour une même TS.

† Historique/suivi inférieur à 6 mois (pour les variables définies sur 6 mois avant/après) ou inférieur à 1 an (pour les variables définies sur 12 mois avant/après).

B.3.1.4. Antécédents psychiatriques chez les patients initiant un traitement par isotrétinoïne

Au moment où une cure d'isotrétinoïne est initiée, environ 1 patient sur 10 (12,2%) a un antécédent psychiatrique dont 71% avec un traitement anxiolytique dont la moitié sans autre antécédent psychiatrique, 40% avec un traitement psychotrope autre que les anxiolytiques, 14,5% avec une ALD 23 (affections psychiatriques de longue durée), 5,8% avec une hospitalisation dans un service de médecine et de chirurgie pour un motif psychiatrique et 2,8% d'hospitalisation en psychiatrie (Tableau 7).

Tableau 7: Antécédents psychiatriques chez les patients initiant un traitement par isotrétinoïne

	Hommes (N=244 422) (318 742 cures)	Femmes (N=199 392) (249 150 cures)	Global (N=443 814) (567 892 cures)
Antécédents psychiatriques dans les 12 mois précédant l'initiation, n (%)	24347 (8,68)	36902 (16,69)	61249 (12,22)
-ALD 23 (quel que soit le début)	4738 (1,69)	4183 (1,89)	8921 (1,78)
-Tentative de suicide	224 (0,08)	407 (0,18)	631 (0,13)
-MCO avec motif psychiatrique	1891 (0,67)	1713 (0,77)	3604 (0,72)
-Hospitalisation en psychiatrie	897 (0,32)	805 (0,36)	1702 (0,34)
-Traitement psychotrope	8926 (3,18)	15549 (7,03)	24475 (4,88)
-Traitement anxiolytique	15692 (5,60)	28169 (12,74)	43861 (8,75)
- Avec autre antécédent précité	5275 (1,88)	10279 (4,65)	15554 (3,10)
- Sans autre antécédent précité	10417 (3,72)	17890 (8,09)	28307 (5,65)

B.3.2. Etude de l'association entre l'initiation d'une cure d'isotrétinoïne et la survenue d'une tentative de suicide hospitalisée selon un design de type case-time-control (analyse principale)

Les caractéristiques des 3954 cas et des 39540 témoins pour l'analyse de l'association entre l'initiation d'une cure d'isotrétinoïne et la survenue d'une tentative de suicide hospitalisée, selon un design de type case-time-control sont données dans le tableau 8. On observe une prédominance féminine (61,7% des patients) ; la moitié des patients sont âgés de moins de 25 ans avec la répartition suivante selon les catégories d'âge : 33% de patients entre 10 et <20 ans, 27% des patients âgés entre ≥ 20 et ≤ 25 ans et 40% des patients âgés entre >25 et <50 ans. Des antécédents psychiatriques chez les patients ayant fait une tentative de suicide hospitalisée (cas), étaient observés chez la majorité des patients (82,2%) (dont 15,3% avec un antécédent de tentative de suicide hospitalisée).

Tableau 8: Caractéristiques des sujets du case-time-control

	Cas (TS†) (N=3954)	Témoins (N=39540)
Sexe :		
Hommes, n (%)	1516 (38,34)	15160 (38,34)
Femmes, n (%)	2438 (61,66)	24380 (61,66)
Age à la date index* :		
Moins de 20 ans, n (%)	1304 (32,98)	13040 (32,98)
De 20 à 25 ans, n (%)	1068 (27,01)	10680 (27,01)
Plus de 25 ans, n (%)	1582 (40,01)	15820 (40,01)
Moyenne (SD)	25,7 (9,6)	25,7 (9,6)
Médiane (IQR)	23,0 (18,0 ; 32,0)	23,0 (18,0 ; 32,0)
Début d'une cure dans les 4 mois, n (%)	235 (5,94)	2452 (6,20)
Début d'une cure dans les 6 mois, n (%)	372 (9,41)	3709 (9,38)
Antécédents psychiatriques dans les 12 mois précédant la date index*, n (%)	3251 (82,22)	5318 (13,45)
-ALD 23 quel que soit le début, n (%)	878 (22,21)	693 (1,75)
-Tentative de suicide, n (%)	606 (15,33)	0 (0,00)
-MCO avec motif psychiatrique, n (%)	2418 (61,15)	276 (0,70)
-Hospitalisation en psychiatrie, n (%)	814 (20,59)	110 (0,28)
-Traitement psychotrope, n (%)	1748 (44,21)	2138 (5,41)
-Traitement anxiolytique, n (%)	2197 (55,56)	3961 (10,02)
▷ Sans autre antécédent précité	231 (5,84)	2563 (6,48)
▷ Avec autre antécédent précité	1966 (49,72)	1398 (3,54)
Antécédent connu de TS, n (%)	814 (20,59)	0 (0,00)
▷ Sans antécédent psychiatrique dans les 12 mois	20 (0,51)	0 (0,00)
▷ Avec antécédent psychiatrique dans les 12 mois	794 (20,08)	0 (0,00)

† Les TS considérées sont celles à partir de 2010.

* Date de la TS pour les cas, date de la TS du cas associé pour les témoins.

Cent-huit cas ont eu une initiation d'isotrétinoïne pendant la période à risque (entre 0 et 2 mois avant la date de la tentative de suicide hospitalisée) versus 127 cas pendant la période contrôle (entre 2 et 4 mois avant la date de la tentative de suicide

hospitalisée). Mille cent quatre-vingt-dix-neuf témoins ont eu une initiation d'isotrétinoïne pendant la période à risque (entre 0 et 2 mois avant la date de la tentative de suicide hospitalisée) versus 1253 témoins pendant la période contrôle (entre 2 et 4 mois avant la date de la tentative de suicide hospitalisée).

Il n'y a pas de sur-risque de tentative de suicide hospitalisée dans la période de 2 mois qui suit l'initiation de l'isotrétinoïne (OR=0,89 ; IC 95% : 0,68 ; 1,16 ; p=0,39) (Tableau 9).

La répartition des délais d'initiation d'isotrétinoïne, en mois avant la tentative de suicide hospitalisée est donnée en annexe 1.

Tableau 9: Résultats du case-time-control avec périodes de 2 mois

	Cas (TS+) (N=3954)	Témoins (N=39540)
Isotrétinoïne avant la date index* :		
Initiation dans les 0-2 mois, n (%)	108 (2,73)	1199 (3,03)
Initiation dans les 2-4 mois, n (%)	127 (3,21)	1253 (3,17)
Pas d'initiation dans les 4 mois, n (%)	3719 (94,06)	37088 (93,80)
Résultat du case-crossover :		
OR (IC à 95%)	0,85 (0,66 ; 1,10)	0,96 (0,88 ; 1,04)
Degré de signification	p = 0,22	p = 0,28
Résultat du case-time-control :		
OR (IC à 95%)	0,89 (0,68 ; 1,16)	
Degré de signification	p = 0,39	

† Les TS considérées sont celles à partir de 2010.

* Date de la TS pour les cas, date de la TS du cas associé pour les témoins.

Les résultats du case-time-control avec périodes de 2 mois selon les sous-groupes suivants : sexe, catégories d'âge, antécédents psychiatriques dans les 12 mois précédant la tentative de suicide hospitalisée et antécédents connus de tentative de suicide hospitalisée, sont donnés dans le tableau 10 et ne montrent pas de sur-risque de tentative de suicide hospitalisée dans la période de 2 mois qui suit l'initiation de l'isotrétinoïne

Tableau 10: Résultats du case-time-control avec périodes de 2 mois selon les sous-groupes suivants : sexe, catégories d'âge, antécédents psychiatriques dans les 12 mois précédant la tentative de suicide hospitalisée et antécédents connus de tentative de suicide hospitalisée

Sous-groupes (effectif des cas)	OR ₁ /OR ₂ ^o	OR (IC à 95%)	Valeur de p
Sexe			
Hommes (n = 1516 TS)	0,82/0,89	0,92 (0,62 ; 1,36)	0,67
Femmes (n = 2438 TS)	0,88/1,00	0,88 (0,60 ; 1,27)	0,48
Age			
Moins de 20 ans (n = 1304 TS)	1,04/0,99	1,05 (0,69 ; 1,59)	0,83
<i>Hommes (n = 521 TS)</i>	<i>1,30/0,90</i>	<i>1,44 (0,81 ; 2,56)</i>	<i>0,21</i>
<i>Femmes (n = 783 TS)</i>	<i>0,80/1,09</i>	<i>0,73 (0,40 ; 1,36)</i>	<i>0,32</i>
De 20 à 25 ans (n = 1068 TS)	1,08/0,89	1,21 (0,69 ; 2,11)	0,50
<i>Hommes (n = 440 TS)</i>	<i>0,53/0,89</i>	<i>0,60 (0,24 ; 1,47)</i>	<i>0,26</i>
<i>Femmes (n = 628 TS)</i>	<i>1,82/0,89</i>	<i>2,04 (0,95 ; 4,38)</i>	<i>0,067</i>
Plus de 25 ans (n = 1582 TS)	0,57/0,96	0,59 (0,37 ; 0,94)	0,025
<i>Hommes (n = 555 TS)</i>	<i>0,54/0,89</i>	<i>0,61 (0,30 ; 1,24)</i>	<i>0,17</i>
<i>Femmes (n = 1027 TS)</i>	<i>0,59/1,01</i>	<i>0,58 (0,31 ; 1,08)</i>	<i>0,087</i>
Antécédents* psychiatriques† dans les 12 mois			
Sans antécédent (n = 703 TS)	0,87/1,07	0,81 (0,44 ; 1,52)	0,52
Avec antécédent (n = 3251 TS)	0,85/0,93	0,91 (0,68 ; 1,22)	0,53
Antécédents* connus de tentative de suicide			
Sans antécédent (n = 3140 TS)	0,94/1,02	0,92 (0,69 ; 1,24)	0,59
Avec antécédent (n = 814 TS)	0,53/0,72	0,74 (0,38 ; 1,42)	0,37

^o OR₁ = OR du case-cross-over chez les cas ; OR₂ = OR du case-cross-over chez les témoins

* Antécédents du cas au moment de la tentative de suicide considérée.

† Parmi ALD 23 (quelque soit le début), tentative de suicide, MCO avec motif psychiatrique, hospitalisation en psychiatrie, traitement psychotrope, traitement anxiolytique.

En analyse de sensibilité, les résultats du case-time-control avec des périodes à risque et de contrôle de 3 mois sont donnés dans les tableaux 11 et 12. Les résultats du case-time-control y compris les résultats dans les sous-groupes ne sont pas substantiellement modifiés dans l'analyse de sensibilité utilisant des périodes de 3 mois par rapport à l'analyse principale utilisant des périodes de 2 mois. Des Odds-ratios un peu contrastés sont observés selon le sexe dans les deux premières

catégories d'âge (au-dessus de 1 chez les hommes de moins de 20 ans et chez les femmes entre 20 et 25 ans), non significatifs et d'interprétation difficile (tableaux 10 et 12).

Tableau 11 : Résultats du case-time-control avec périodes de 3 mois (analyse de sensibilité)

	Cas (TS+) (N=3954)	Témoins (N=39540)
Isotrétinoïne avant la date index* :		
Initiation dans les 0-3 mois, n (%)	162 (4,10)	1790 (4,53)
Initiation dans les 3-6 mois, n (%)	210 (5,31)	1908 (4,83)
Pas d'initiation dans les 6 mois, n (%)	3582 (90,59)	35831 (90,62)
Résultat du case-crossover :		
OR (IC à 95%)	0,77 (0,63 ; 0,95)	0,94 (0,88 ; 1,00)
Degré de signification	p = 0,014	p = 0,052
Résultat du case-time-control :		
OR (IC à 95%)	0,82 (0,66 ; 1,02)	
Degré de signification	p = 0,076	

† Les TS considérées sont celles à partir de 2010.

* Date de la TS pour les cas, date de la TS du cas associé pour les témoins.

Tableau 12 : Résultats du case-time-control avec périodes de 3 mois selon les sous-groupes suivants : sexe, catégories d'âge, antécédents psychiatriques dans les 12 mois précédant la tentative de suicide hospitalisée et antécédents connus de tentative de suicide hospitalisée (analyse de sensibilité)

Sous-groupes (effectif des cas)	OR ₁ /OR ₂	OR (IC à 95%)	Valeur de p
Sexe			
Hommes (n = 1516 TS)	0,81/0,92	0,88 (0,64 ; 1,21)	0,42
Femmes (n = 2438 TS)	0,74/0,95	0,78 (0,58 ; 1,05)	0,098
Age			
Moins de 20 ans (n = 1304 TS)	1,01/0,99	1,02 (0,65 ; 1,56)	0,92
<i>Hommes (n = 521 TS)</i>	<i>1,17/0,96</i>	<i>1,22 (0,76 ; 1,97)</i>	<i>0,41</i>
<i>Femmes (n = 783 TS)</i>	<i>0,87/1,03</i>	<i>0,84 (0,51 ; 1,38)</i>	<i>0,49</i>
De 20 à 25 ans (n = 1068 TS)	0,93/0,92	1,01 (0,65 ; 1,56)	0,96
<i>Hommes (n = 440 TS)</i>	<i>0,60/0,99</i>	<i>0,61 (0,31 ; 1,19)</i>	<i>0,15</i>
<i>Femmes (n = 628 TS)</i>	<i>1,33/0,89</i>	<i>1,50 (0,83 ; 2,70)</i>	<i>0,18</i>
Plus de 25 ans (n= 1582 TS)	0,50/0,89	0,56 (0,39 ; 0,81)	0,0021
<i>Hommes (n =555 TS)</i>	<i>0,60/0,85</i>	<i>0,71 (0,40 ; 1,25)</i>	<i>0,24</i>
<i>Femmes (n =1027 TS)</i>	<i>0,44/0,92</i>	<i>0,48 (0,29 ; 0,77)</i>	<i>0,0028</i>
Antécédents* psychiatriques† dans les 12 mois			
Sans antécédent (n = 703 TS)	1,10/1,04	1,06 (0,63 ; 1,80)	0,82
Avec antécédent (n= 3251 TS)	0,72/0,92	0,78 (0,62 ; 0,99)	0,044
Antécédents* connus de tentative de suicide			
Sans antécédent (n = 3140 TS)	0,82/0,99	0,83 (0,66 ; 1,06)	0,13
Avec antécédent (n= 814 TS)	0,56/0,75	0,75 (0,44 ; 1,26)	0,27

* OR₁ = OR du case-cross-over chez les cas ; OR₂ = OR du case-cross-over chez les témoins

* Antécédents du cas au moment de la tentative de suicide considérée.

† Parmi ALD 23 (quelque soit le début), tentative de suicide, MCO avec motif psychiatrique, hospitalisation en psychiatrie, traitement psychotrope, traitement anxiolytique.

En analyse de sensibilité, les résultats du case-time control sont donnés en fonction de la saisonnalité de la tentative de suicide hospitalisée dans le tableau 13 et sont homogènes par rapport à l'analyse principale.

Tableau 13 : Sensibilité de l'analyse principale à la saisonnalité et pertinence du case-time-control

	Cas (TS†)	Témoins
<i>Analyse complète sans restriction calendaire :</i>		
Résultat du case-cross-over :	(N=3954)	(N=39540)
OR (IC à 95%)	0,85 (0,66 ; 1,10)	0,96 (0,88 ; 1,04)
Degré de signification	p = 0,22	p = 0,28
Résultat du case-time-control :	0,89 (0,68 ; 1,16)	
OR (IC à 95%)	0,89 (0,68 ; 1,16)	
Degré de signification	p = 0,39	
<i>Restriction de la date index (date de la tentative de suicide du cas) aux mois de janvier à juillet :</i>		
Résultat du case-cross-over :	(N=2481)	(N=24810)
OR (IC à 95%)	0,65 (0,47 ; 0,90)	0,73 (0,66 ; 0,81)
Degré de signification	p = 0,010	p < 0,0001
Résultat du case-time-control :	0,90 (0,64 ; 1,26)	
OR (IC à 95%)	0,90 (0,64 ; 1,26)	
Degré de signification	p = 0,53	
<i>Restriction de la date index (date de la tentative de suicide du cas) aux mois d'août à décembre :</i>		
Résultat du case-cross-over :	(N=1473)	(N=14730)
OR (IC à 95%)	1,37 (0,89 ; 2,12)	1,54 (1,35 ; 1,76)
Degré de signification	p = 0,16	p < 0,0001
Résultat du case-time-control :	0,89 (0,56 ; 1,40)	
OR (IC à 95%)	0,89 (0,56 ; 1,40)	
Degré de signification	p = 0,61	

† Les TS considérées sont celles à partir de 2010.

* Date de la TS pour les cas, date de la TS du cas associé pour les témoins.

B.3.3. Incidence des tentatives de suicide hospitalisée dans notre population par rapport à la population générale :

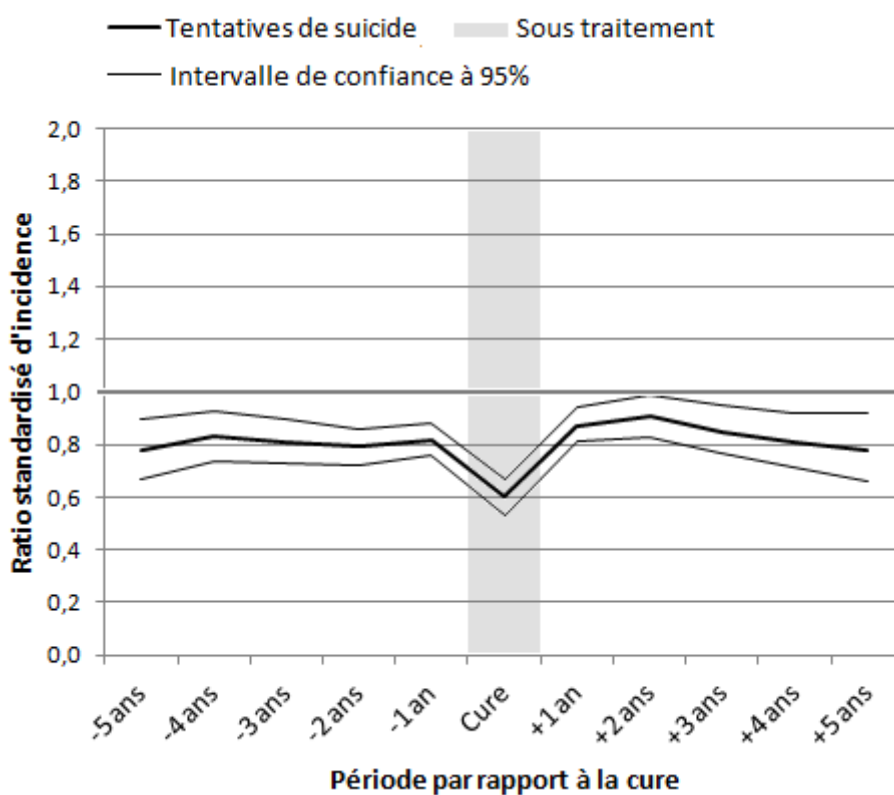
Pour le calcul des ratios standardisés d'incidence, l'incidence des tentatives de suicide hospitalisées dans la population française entre 2009 et 2015 chez les hommes et les femmes âgés de 10 à 49 ans a été calculée sur l'ensemble de la population du SNIIRAM ; ces résultats sont présentés en annexe (Annexe 3).

Les ratios standardisés d'incidence des tentatives de suicide hospitalisés tous sexes confondus par période de 1 an, pendant et 5 ans avant et 5 ans après la cure

d'isotrétinoïne et calculé par rapport à la population française en tenant compte du sexe, de l'âge, de l'année et du mois (saisonnalité) de la période d'observation, sont représentés dans la figure 4. Les ratios standardisés d'incidence des tentatives de suicide hospitalisés tous sexes confondus par période de 2 mois, pendant et 1 an avant et 1 an après l'initiation d'une cure d'isotrétinoïne et calculé par rapport à la population française en tenant compte du sexe, de l'âge, de l'année et du mois (saisonnalité) de la période d'observation, sont représentés dans la figure 5.

Les résultats des ratios standardisés d'incidence des tentatives de suicide hospitalisés par période de 1 an, pendant et 5 ans avant et 5 ans après la cure d'isotrétinoïne et par période de 2 mois, pendant et 1 an avant et 1 an après l'initiation d'une cure d'isotrétinoïne, sont donnés séparément pour les hommes et pour les femmes en annexe 4. Les résultats des ratios standardisés d'incidence des tentatives de suicide hospitalisés par période de 1 an, pendant et 5 ans avant et 5 ans après la cure d'isotrétinoïne sont donnés séparément selon les catégories d'âge suivantes : entre 10 et <20 ans ; entre ≥ 20 et ≤ 25 ans et entre >25 et <50 ans et séparément pour les hommes et les femmes au sein de chacune des catégories d'âge, en annexe 5.

Figure 4: Tentatives de suicide tous sexes confondus pendant et 5 ans avant/après une cure



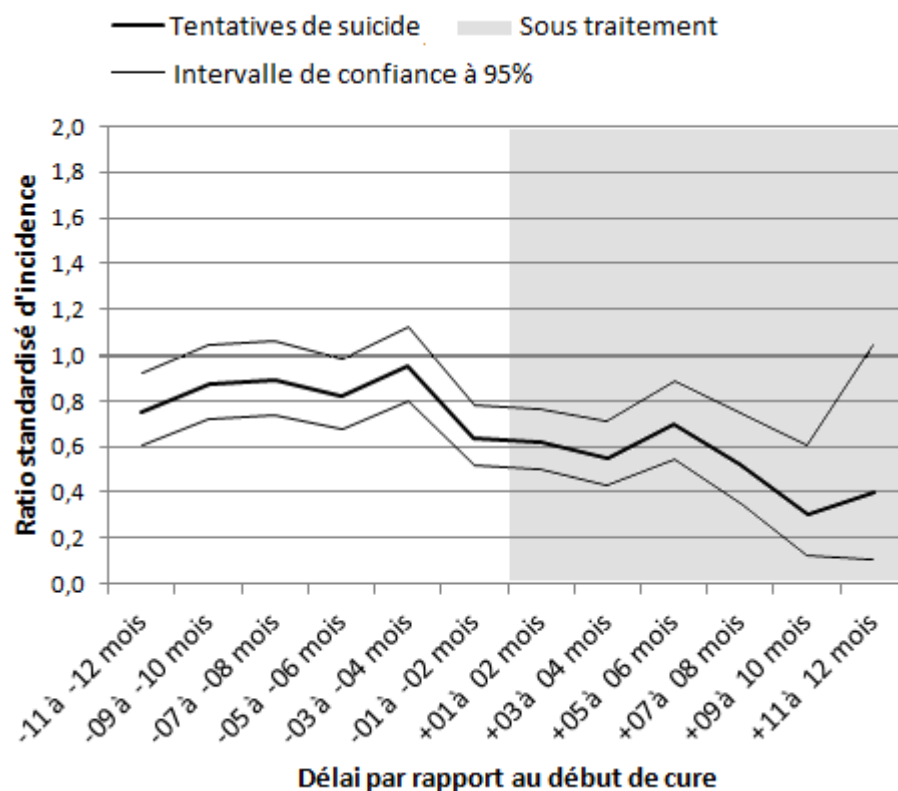
Les ratios standardisés d'incidence des tentatives de suicide hospitalisés tous sexes confondus et quel que soit l'âge sont inférieurs à 1, 5 ans avant et 5 ans après la cure

d'isotrétinoïne et pendant la cure.

Avant la cure, l'incidence est plus faible dans une population qui va avoir de l'isotrétinoïne par rapport à une population générale sans isotrétinoïne de même âge et même sexe : ce résultat est probablement en lien avec une sélection d'une population moins à risque de TS, par les prescripteurs connaissant ce risque. Pendant la cure, les ratios standardisés d'incidence diminuent, les explications possibles sont : le risque de TS lié à l'acné sévère qui diminue avec l'efficacité du traitement sur l'acné (traitement d'un co-facteur=acné sévère) et la surveillance médicale accrue du risque sous traitement pouvant être en lien avec des attitudes préventives voire un arrêt du traitement en cas de survenue de troubles psychiatriques favorisant la TS. Les résultats de la figure 5 montrant les ratios standardisés d'incidence des tentatives de suicide hospitalisés tous sexes confondus pendant et 1 an avant et 1 an après l'initiation d'une cure d'isotrétinoïne est un « zoom » de la figure 4 et confirme cette tendance.

Une analyse selon les tranches d'âge est donnée en annexe 5 et ne montre d'hétérogénéité importante. Dans la population de l'acné chez les adolescents, on retrouve les mêmes tendances.

Figure 5: Tentatives de suicide tous sexes confondus par période de 2 mois, un an avant/après initiation d'une cure



B.4. DISCUSSION ET CONCLUSION

La question principale de ce travail était la recherche d'un risque de tentative de suicide par « effet gâchette » dans les semaines suivant l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne. Par une analyse de type case-time-control, nos résultats ne mettent pas en évidence de risque de tentative de suicide dans les 2 mois (3 mois en analyse de sensibilité) suivant l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne.

Comparés à la population générale de même âge et de même sexe, les ratios standardisés d'incidence sur les périodes *avant*, *pendant* et *après* la cure d'isotrétinoïne, mettent en évidence un risque de tentative de suicide significativement abaissé *pendant* la cure.

Les hypothèses proposées pour rendre compte de ces résultats sont :

- L'exclusion de la prescription d'isotrétinoïne des patients les plus à risque de tentative de suicide. Sur la période 2010-2015, la diffusion du risque et les précautions mises en place pour prendre en compte le risque de troubles psychiatriques sous isotrétinoïne ont très certainement contribué à cette sélection de la population. Plusieurs mesures de minimisation du risque potentiel ont été mises en place depuis 1997.
- L'effet thérapeutique de l'isotrétinoïne sur l'acné sévère qui pourrait contribuer à éliminer la part du risque en lien avec l'acné elle-même, le lien entre acné sévère et troubles psychiatriques étant bien démontrés (Purvis 2006, Gupta 1998, Halvorsen 2011, Gupta 2014), de même que l'amélioration de ces troubles psychiatriques de façon parallèle à l'amélioration de l'acné (Huang 2017).
- La population sous isotrétinoïne étant médicalement suivie avec plus d'attention que la population générale, une surveillance accrue aboutissant à la prévention de conduites suicidaires pourrait aussi rendre compte d'un risque de tentative de suicide diminué.

Devant l'absence de risque mise en évidence dans l'analyse case-time-control, on ne peut exclure un défaut de puissance pour un risque faible. Toutefois le nombre de tentative de suicide sous traitement dans notre étude était de 305, 20 fois supérieur à celui de Sundstrom et al. (n=14) (Sundstrom 2010). De même comparée à l'étude case-crossover d'Azoulay et al. (n=39), le nombre d'évènements psychiatriques dans les 6 mois après l'initiation est 10 fois supérieur dans notre étude (n=372), pour une sélection d'évènement plus restrictive (Azoulay 2008).

Comparé à Sundstrom et al. qui identifiait un ratio standardisé d'incidence de 1,57 [IC95% 0,86-2,63] pour la période sous traitement, le ratio de notre étude

(0,60 [IC95% 0,53-0,67, $p < 0.0001$] inférieur à 1, est probablement explicable par une différence de période puisque la période couverte dans Sundstrom et al. allait de 1980 à 1990 et période à laquelle l'hypothèse d'un lien et isotrétinoïne n'avait pas encore été soulevée.

Bien que plusieurs troubles psychiatriques aient été décrits en lien avec la prise d'isotrétinoïne, nous avons choisi un critère de jugement principal en cohérence avec le design case-time-control qui est aisément datable contrairement à d'autres évènements comme l'hospitalisation pour troubles dépressifs et l'initiation d'un traitement anti-dépresseur choisi dans l'étude d'Azoulay rendant difficile la datation du début des troubles dans un design case-crossover.

Le design case-time-control nous a permis de nous affranchir des tendances temporelles en lien avec la saisonnalité des initiations des cures d'isotrétinoïne et celle des tentatives de suicide.

Notre analyse doit être complétée par l'ajout des suicides effectifs et des tentatives de suicides faisant l'objet d'un passage aux urgences sans hospitalisation, qui permettra d'appréhender complètement le risque suicidaire et par la recherche d'évènement de type bouffée délirante aiguë, ou autre évènement psychiatrique aiguë repérable dans le SNIIRAM. Concernant les suicides, il est prévu un croisement des données du SNIIRAM avec la base de données des causes médicales de décès du CépiDc (travail en cours) ; concernant les tentatives de suicide non hospitalisées, il est prévu un croisement des données du SNIIRAM avec la base de données des résumés de passage aux urgences d'OSCOUR.

Une des limites de notre étude est la difficulté de dissocier le risque lié à l'acné sévère à celui lié à l'isotrétinoïne, ce dernier ayant pour indication exclusive l'acné sévère (au moins pendant la période de l'adolescence). On peut, de plus, penser qu'en France la quasi-totalité des acnés sévères sont prise en charge. Cette limite est inhérente à tous les schémas d'étude.

Une autre limite est le manque de puissance pour les analyses en sous-groupes rendant les conclusions moins fermes dans les sous-groupes d'âge et de sexe et nécessitant de nouvelles analyses dans 1 à 2 ans.

En conclusion, cette étude sur des données récentes et avec une puissance statistique très supérieure pour l'analyse principale, aux études précédentes sur base de données médicoadministratives ne montre pas d'augmentation du risque de tentative de suicide hospitalisée dans les deux à trois mois après l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne, sous réserve des analyses complémentaires sur les suicides, les tentatives de suicide non hospitalisées et les autres évènements psychiatriques aigus.

ANNEXES**Annexe 1 :****Calcul de puissance a posteriori pour le case crossover :**

Durée des périodes cas et témoin	Paires discordantes du case-cross-over*	Odds-ratio (OR)	Puissance† (1- β)
2 mois (x2)	235	1,2	29%
		1,3	52%
		1,4	73%
		1,5	87%
		1,6	95%
3 mois (x2)	372	1,2	42%
		1,3	71%
		1,4	90%
		1,5	97%
		1,6	99%

* Chez les cas ayant fait une tentative de suicide

† Calcul réalisé sous l'hypothèse de paires discordantes équilibrées chez les témoins

Répartition des délais d'initiation d'isotrétinoïne en mois, avant la tentative de suicide :

Délai	Hommes				Femmes				Hommes + Femmes			
	Moins de 20 ans	De 20 à 25 ans	Plus de 25 ans	Total	Moins de 20 ans	De 20 à 25 ans	Plus de 25 ans	Total	Moins de 20 ans	De 20 à 25 ans	Plus de 25 ans	Total
1 mois	11	6	7	24	4	7	8	19	15	13	15	43
2 mois	19	2	6	27	16	13	9	38	35	15	15	65
3 mois	11	7	8	26	12	8	8	28	23	15	16	54
4 mois	12	8	16	36	13	3	21	37	25	11	37	73
5 mois	16	7	9	32	14	9	20	43	30	16	29	75
6 mois	7	10	10	27	10	9	16	35	17	19	26	62
7 mois	7	8	10	25	18	11	12	41	25	19	22	66
8 mois	8	8	4	20	16	9	25	50	24	17	29	70
9 mois	16	2	6	24	12	13	14	39	28	15	20	63
10 mois	9	8	7	24	7	2	13	22	16	10	20	46
11 mois	12	5	6	23	6	7	15	28	18	12	21	51
12 mois	5	5	7	17	12	9	13	34	17	14	20	51

Annexe 2 : Evolution de la spécialité du prescripteur initial en fonction de l'année calendaire (2010-2015)

Spécialité du prescripteur initial tout sexe confondu en fonction de l'année calendaire (2010-2015)

Type de prescripteur à l'initiation†	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Chez les 10-19 ans, n :	41551	34255	35418	36499	35991	35808
Dermatologue, %	79,08	80,79	82,07	82,8	82,9	85,32
Généraliste, %	19,43	17,72	16,26	15,57	15,4	12,77
Autre, %	1,48	1,48	1,67	1,62	1,7	1,9
Chez les 20-25 ans, n :	22395	18527	19252	20599	20869	19813
Dermatologue, %	77,79	77,61	79,45	80,63	80,27	81,72
Généraliste, %	20,38	20,73	18,73	17,7	17,87	16,18
Autre, %	1,83	1,66	1,82	1,67	1,86	2,1
Chez les 26-49 ans, n :	27833	23508	23925	25112	26224	25353
Dermatologue, %	76,34	76,66	77,12	78,19	78,05	79,05
Généraliste, %	21,34	21,09	20,5	19,43	19,49	18,11
Autre, %	2,32	2,25	2,38	2,38	2,46	2,84
Total, n :	91779	76290	78595	82210	83084	80974
Dermatologue, %	77,94	78,75	79,92	80,85	80,71	82,48
Généraliste, %	20,24	19,49	18,16	17,28	17,31	15,28
Autre, %	1,82	1,76	1,92	1,87	1,98	2,24

Années 2009 et 2016 non utilisables pour cette question car l'extraction des données est faite sur l'existence d'une dispensation d'isotrétinoïne entre 2010 et 2015

† Seules les cures initiées à partir de 2009 sont comptabilisées (les cures déjà en cours en 2009 sont exclues)

Spécialité du prescripteur initial chez les hommes en fonction de l'année calendaire (2010-2015)

Type de prescripteur à l'initiation†	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Chez les 10-19 ans, n :	30965	25433	26054	25089	24189	23431
Dermatologue, %	78,5	80,37	81,5	81,96	82	84,32
Généraliste, %	20,04	18,22	16,9	16,37	16,24	13,81
Autre, %	1,47	1,41	1,6	1,67	1,76	1,87
Chez les 20-25 ans, n :	12210	10156	10193	9638	9039	8480
Dermatologue, %	76,51	76,43	77,62	78,64	76,91	78,07
Généraliste, %	21,61	21,92	20,57	19,61	20,92	19,38
Autre, %	1,88	1,65	1,81	1,75	2,17	2,56
Chez les 26-49 ans, n :	11641	10065	10082	9671	9805	9394
Dermatologue, %	73,71	73,31	74,01	73,83	73,01	74,13
Généraliste, %	24,04	24,33	23,37	23,43	24,05	22,56
Autre, %	2,25	2,35	2,62	2,74	2,94	3,31
Total, n :	54816	45654	46329	44398	43033	41305
Dermatologue, %	77,04	77,94	79,02	79,47	78,88	80,72
Généraliste, %	21,24	20,39	19,11	18,61	19	16,94
Autre, %	1,72	1,67	1,87	1,92	2,11	2,34

Années 2009 et 2016 non utilisables pour cette question car l'extraction des données est faite sur l'existence d'une dispensation d'isotrétinoïne entre 2010 et 2015

† Seules les cures initiées à partir de 2009 sont comptabilisées (les cures déjà en cours en 2009 sont exclues)

Spécialité du prescripteur initial chez les femmes en fonction de l'année calendaire (2010-2015)

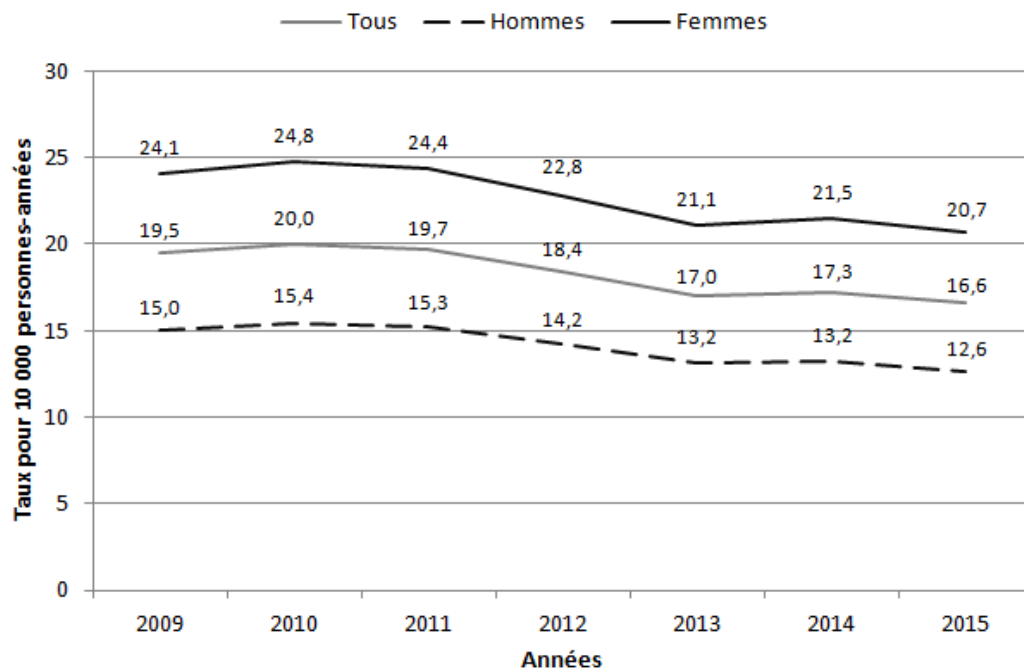
Type de prescripteur à l'initiation†	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Chez les 10-19 ans, n :	10586	8822	9364	11410	11802	12377
Dermatologue, %	80,8	82,02	83,64	84,65	84,75	87,21
Généraliste, %	17,66	16,29	14,49	13,81	13,68	10,81
Autre, %	1,53	1,69	1,87	1,53	1,57	1,98
Chez les 20-25 ans, n :	10185	8371	9059	10961	11830	11333
Dermatologue, %	79,32	79,03	81,51	82,38	82,83	84,46
Généraliste, %	18,9	19,29	16,66	16,01	15,54	13,78
Autre, %	1,78	1,67	1,83	1,61	1,63	1,76
Chez les 26-49 ans, n :	16192	13443	13843	15441	16419	15959
Dermatologue, %	78,23	79,17	79,38	80,93	81,06	81,95
Généraliste, %	19,39	18,66	18,41	16,92	16,77	15,5
Autre, %	2,38	2,17	2,21	2,15	2,17	2,56
Total, n :	36963	30636	32266	37812	40051	39669
Dermatologue, %	79,27	79,95	81,22	82,47	82,67	84,31
Généraliste, %	18,76	18,15	16,78	15,72	15,5	13,54
Autre, %	1,97	1,9	2,01	1,81	1,83	2,15

Années 2009 et 2016 non utilisables pour cette question car l'extraction des données est faite sur l'existence d'une dispensation d'isotrétinoïne entre 2010 et 2015

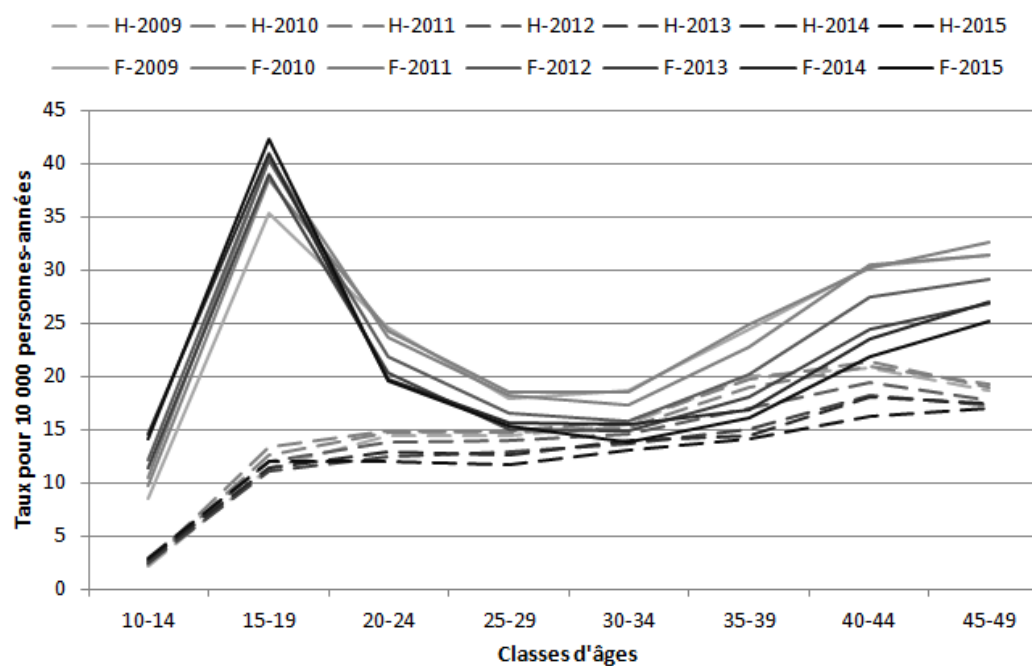
† Seules les cures initiées à partir de 2009 sont comptabilisées (les cures déjà en cours en 2009 sont exclues)

Annexe 3 : Incidence des tentatives de suicide hospitalisées de l'ensemble de la population du SNIIRAM

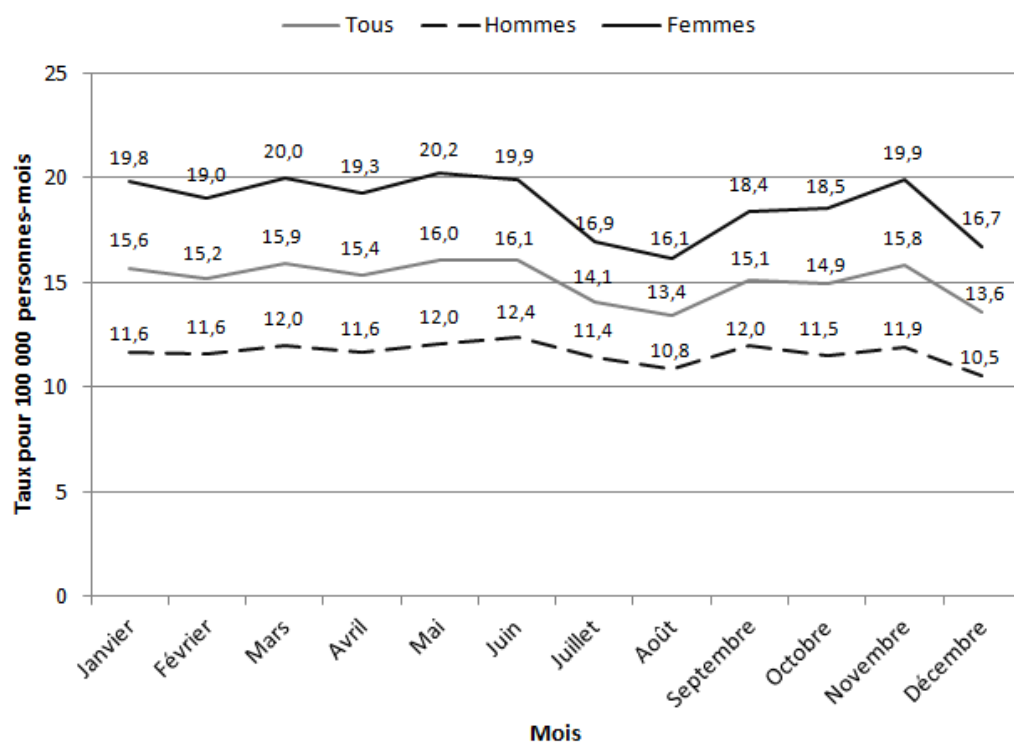
Tentatives de suicide en France chez les 10-49 ans par année et sexe



Tentatives de suicides en France par année, sexe et classe d'âge



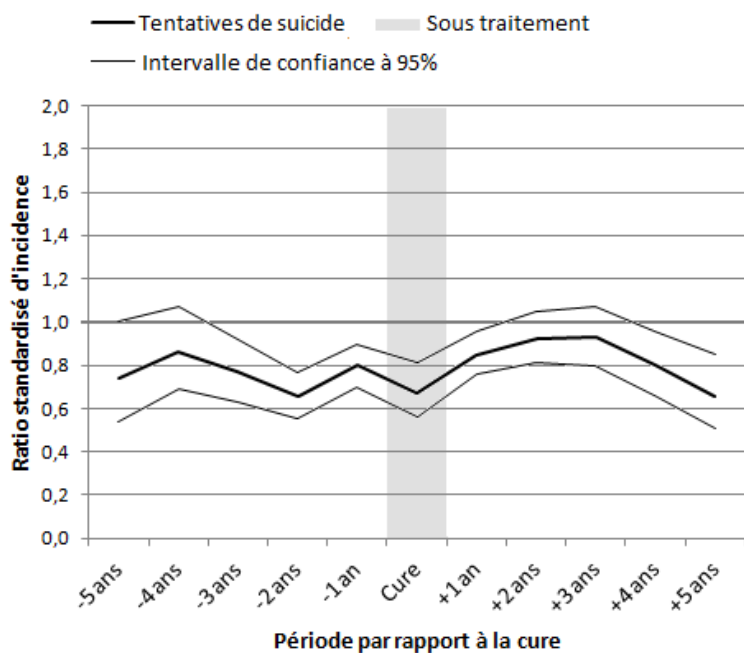
Tentatives de suicides en France (2009-2015) chez les 10-49 ans par mois et sexe



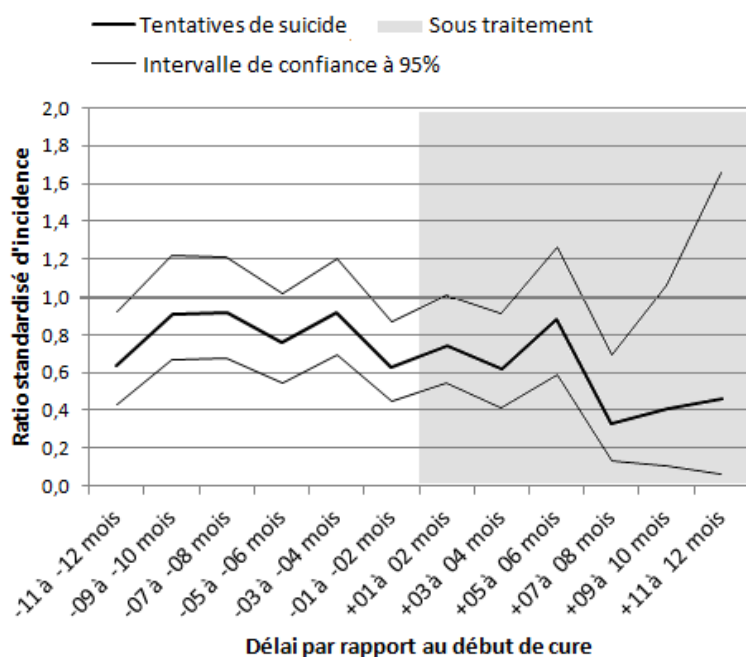
Annexe 4 : Ratios standardisés d'incidence des tentatives de suicide hospitalisées par période de 1 an, pendant et 5 ans avant et 5 ans après la cure d'isotrétinoïne et par période de 2 mois, pendant et 1 an avant et 1 an après l'initiation d'une cure d'isotrétinoïne, selon le sexe

Hommes

Tentatives de suicide chez les hommes pendant et 5 ans avant/après une cure

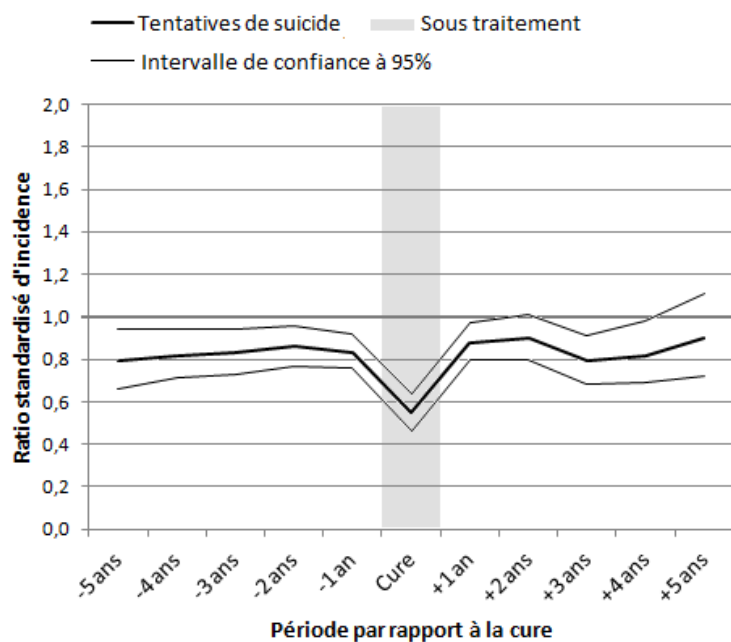


Tentatives de suicides chez les hommes un an avant/après initiation d'une cure

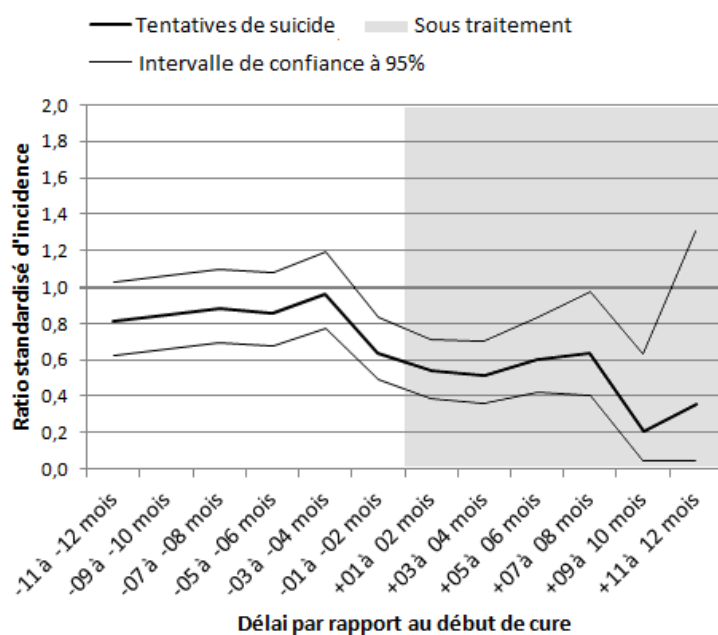


Femmes

Tentatives de suicide chez les femmes pendant et 5 ans avant/après une cure



Tentatives de suicides chez les femmes un an avant/après initiation d'une cure

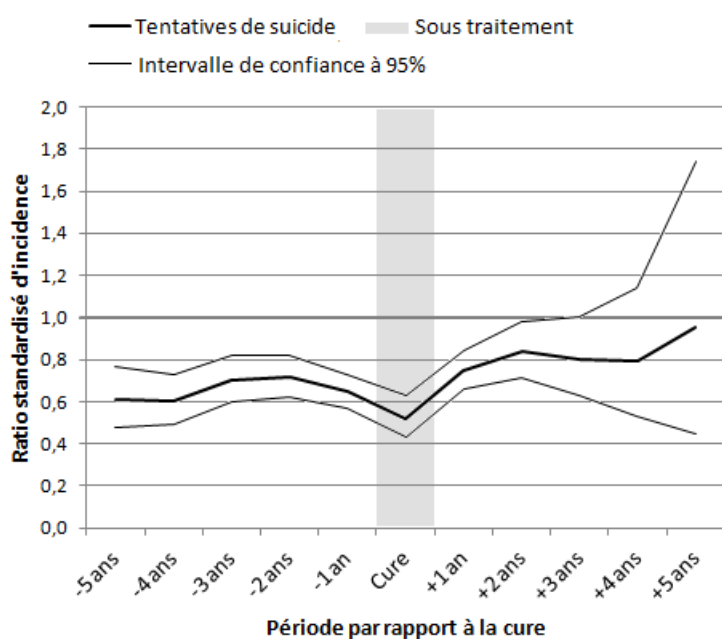


Annexe 5: Ratios standardisés d'incidence des tentatives de suicide hospitalisées pendant et 5 ans avant et 5 ans après la cure d'isotrétinoïne, selon le sexe et selon les catégories d'âge suivantes : entre 10 et <20 ans ; entre ≥20 et ≤25 ans et entre >25 et <50 ans.

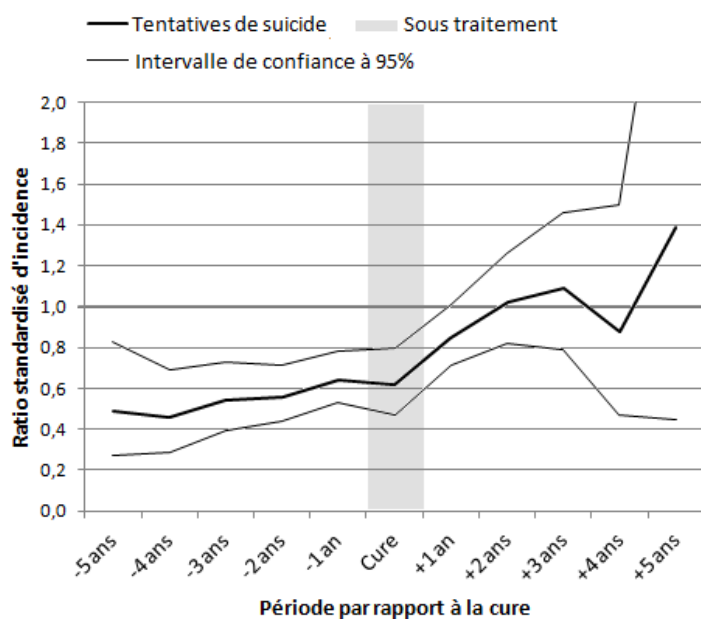
Catégories d'âge :

Catégorie d'âge entre 10 et <20 ans :

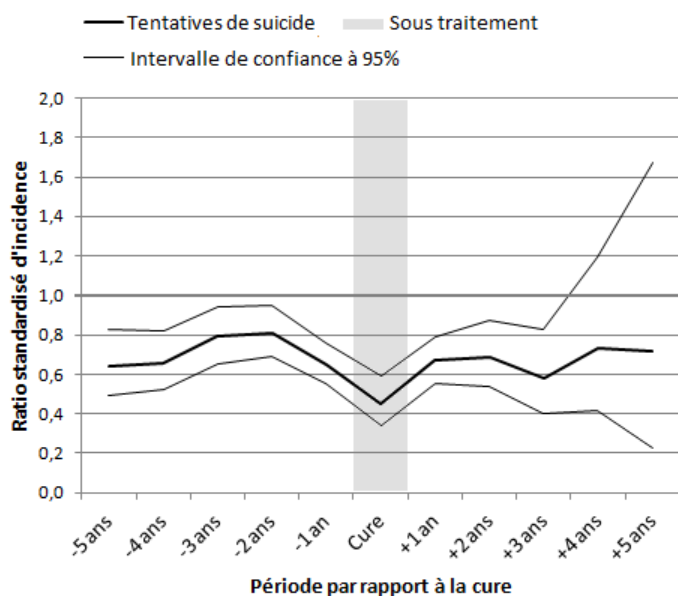
Tentatives de suicide chez les patients âgés entre 10 et <20 ans pendant et 5 ans avant/après une cure :



Tentatives chez les hommes âgés entre 10 et <20 ans pendant et 5 ans avant/après une cure

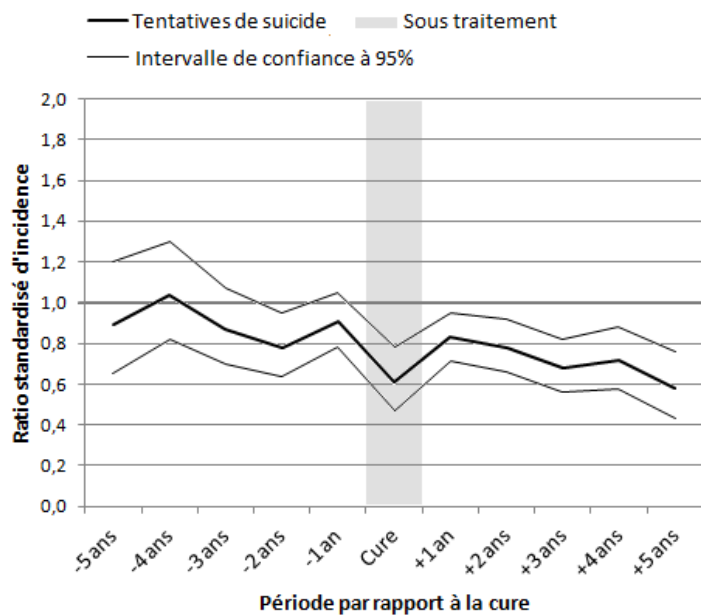


Tentatives chez les femmes âgées entre 10 et <20 ans pendant et 5 ans avant/après une cure

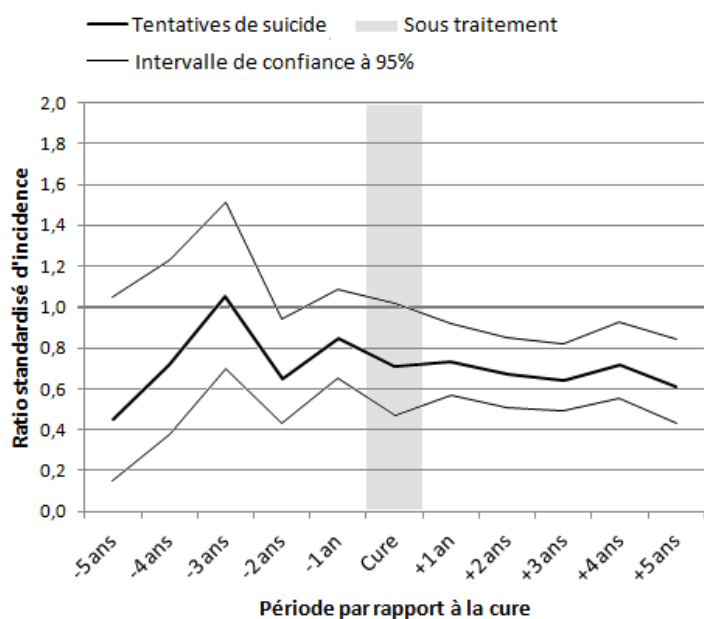


Catégorie d'âge entre ≥ 20 et ≤ 25 ans

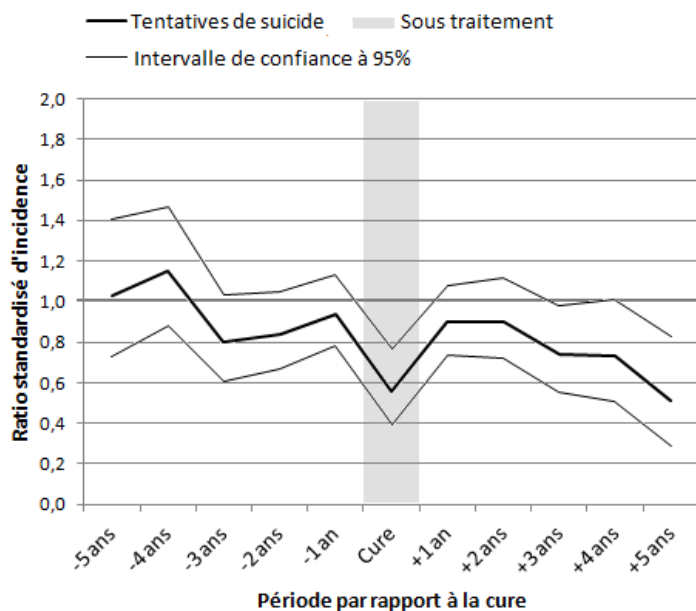
Tentatives de suicide chez les patients âgés entre ≥ 20 et ≤ 25 ans pendant et 5 ans avant/après une cure :



Tentatives chez les hommes âgés entre ≥ 20 et ≤ 25 ans pendant et 5 ans avant/après une cure :

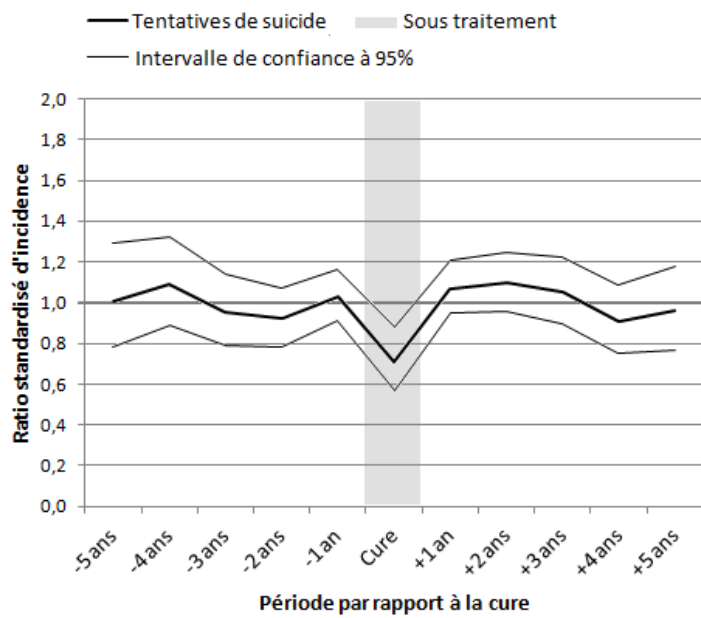


Tentatives chez les femmes âgées entre ≥ 20 et ≤ 25 ans pendant et 5 ans avant/après une cure :

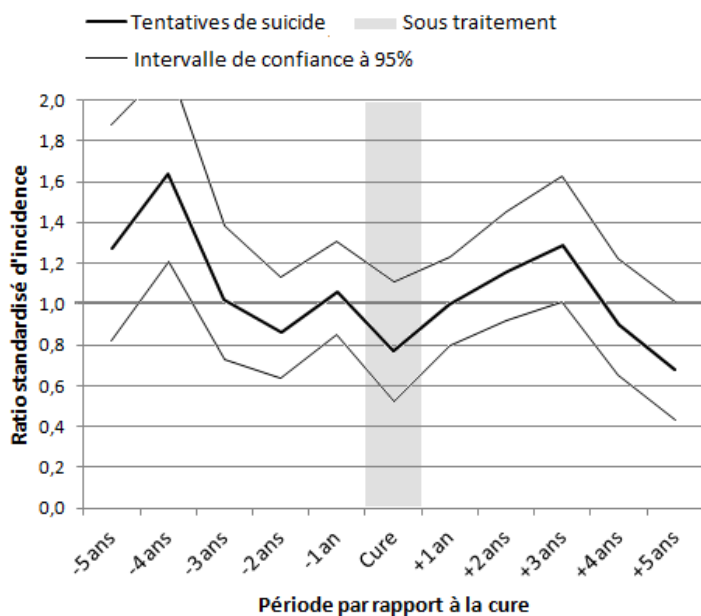


Catégorie d'âge entre >25 et <50 ans

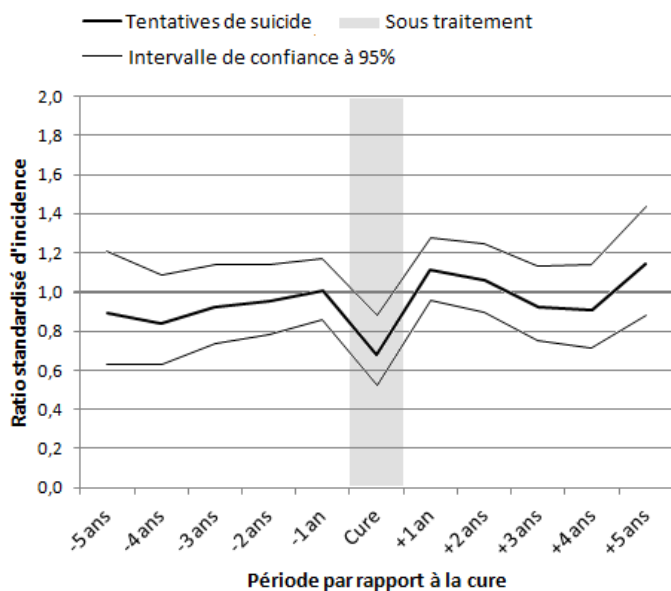
Tentatives de suicide chez les patients âgés entre >25 et <50 ans pendant et 5 ans avant/après une cure :



Tentatives de suicide chez les hommes âgés entre >25 et <50 ans pendant et 5 ans avant/après une cure :



Tentatives de suicide chez les femmes âgées entre >25 et <50 ans pendant et 5 ans avant/après une cure :



B.4 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. InVS DMCT 2014 - Hospitalisations et recours aux urgences pour tentative de suicide en France métropolitaine à partir du PMSI-MCO 2004-2011 et d'Oscour® 2007-2011.
2. Hospitalisations et recours aux urgences pour tentative de suicide en France métropolitaine à partir du PMSI-MCO 2004-2011 et d'Oscour® 2007-2011 –InVS 2014.
3. Aouba A. Evaluation de la qualité et amélioration de la connaissance des données de mortalité par suicide en France métropolitaine, – BEH 47-48/ 13 décembre 2011.
4. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Bérard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Apr;69(4):526-32.
5. Bigby M, Stern RS. Adverse reactions to isotretinoin. A report from the Adverse Drug Reaction Reporting System. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Mar;18(3):543-52.
6. Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sárdy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *Int J Dermatol*. 2013 Sep;52(9):1040-52.
7. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry*. 2012 Jan;73(1):37-50.
8. Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Feb 15;32(2):315-31.
9. Bruno NP, Beacham BE, Burnett JW. Adverse effects of isotretinoin therapy. *Cutis*. 1984 May;33(5):484-6, 489.
10. Byrne A, Hnatko G. Depression associated with isotretinoin therapy. *Can J Psychiatry*. 1995 Nov;40(9):567.
11. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol*. 2005 May;141(5):557-60.
12. Choquet M et Ledoux M: Enquête nationale Paris, Ed INSERM 1994
13. Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol*. 2007 Summer;14(2):e227-33.
14. Duke EE, Guenther L. Psychiatric reactions to the retinoids. *Can J Dermatol*. 1993; 5:467.
15. Durkeim E: Le suicide, Paris, PUF, 1987
16. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, Levy M, Lucky A, Mancini AJ, Orlow SJ, Yan AC, Vaux KK, Webster G, Zaenglein AL, Thiboutot DM; American Acne and Rosacea Society. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013 May;131Suppl 3:S163-86.
17. Ergun T, Seckin D, Ozaydin N, Bakar Ö, Comert A, Atsu N, Demircay Z, Yoney H, Zaimoglu S. Isotretinoin has no negative effect on attention, executive function and mood. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Apr;26(4):431-9.
18. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C, Kilic CG. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat*. 2004 Jun;15(3):153-7.
19. Goodfield MJ, Cox NH, Bowser A, McMillan JC, Millard LG, Simpson NB, Ormerod AD. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the U.K. 2010. *Br J Dermatol*. 2010 Jun;162(6):1172-9.
20. Greenland S. Confounding and exposure trends in case-crossover and case-time-control designs. *Epidemiology*. 1996 May;7(3):231-9.
21. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998 Nov;139(5):846-50.
22. Gupta MA, Gupta AK, Vujcic B. Increased frequency of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in acne versus dermatologic controls: analysis of an epidemiologic database from the US. *J Dermatolog Treat*. 2014 Apr;25(2):115-8.
23. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY, Shin YW, Kim JS, Jung JY, Suh DH. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. *J Dermatol*. 2009 May;36(5):255-61.
24. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2011 Feb;131(2):363-70.
25. Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Sep;49(3):424-32.
26. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J*

- Am Acad Dermatol. 2017 Jun;76(6):1068-1076.e9.
27. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol.* 2000 Oct;136(10):1231-6.
 28. Jones DH, King K, Miller AJ, Cunliffe WJ. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1983 Mar;108(3):333-43.
 29. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol.* 2009 Jan;48(1):41-6.
 30. Kellett SC, Gawkrödger DJ. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol.* 2005 Nov-Dec;15(6):484-8
 31. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry.* 2009 Jan 20;8:2.
 32. Lebreton E et al. Chaînage d'enregistrements de séjours PMSI aux premiers certificats de santé: un test dans le Val d'Oise/ *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 62 (2014) 257-266
 33. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*, 1991 ; 133(21):144-53.
 34. Maclure M, Mittleman A - Should we use a case-crossover design? – *Annu. Rev. Public Health* 2000. 21: 193-221.
 35. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J Gen Pract.* 2005 Feb;55(511):134-8.
 36. Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol.* 2013 Nov;93(6):701-6.
 37. Martin-Latry K, Begaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2000; 19: 256–265.
 38. McGrath EJ1, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR, Skevington SM. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol.* 2010 Dec;163(6):1323-9.
 39. Meyskens FLJ. Short clinical reports. *J Am Acad Dermatol.* 1982 Apr;6(4 Pt 2 Suppl):732-4.
 40. Nevalová Z, Dvořáková D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol.* 2013 Feb;52(2):163-8.
 41. Ng CH, Schweitzer I. The association between depression and isotretinoin use in acne. *Aust N Z J Psychiatry.* 2003 Feb;37(1):78-84.
 42. Ng CH, Tam MM, Celi E, Tate B, Schweitzer I. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Australas J Dermatol.* 2002 Nov;43(4):262-8.
 43. Ng CH, Tam MM, Hook SJ. Acne, isotretinoin treatment and acute depression. *World J Biol Psychiatry.* 2001 Jul;2(3):159-61.
 44. Padgett C. The Potential Association Between Isotretinoin Treatment, Depression and Suicidal Behaviors: A Review. *Current Psychiatry Reviews*, Volume 6, Number 4, November 2010, pp. 234-243(10)
 45. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, Pandya M, Arnaud-Battandier J, Gross EG, Windhorst DB, Cheripko J. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* 1982 Apr;6(4 Pt 2 Suppl):735-45.
 46. Recommandations HAS. Traitement de l'acné par voie locale et générale. 2015
 47. Rehn LM, Meririnne E, Höök-Nikanne J, Isometsä E, Henriksson M. Depressive symptoms and suicidal ideation during isotretinoin treatment: a 12-week follow-up study of male Finnish military conscripts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Nov;23(11):1294-7.
 48. Scheinman PL, Peck GL, Rubinow DR, DiGiovanna JJ, Abangan DL, Ravin PD. Acute depression from isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Jun;22(6 Pt 1):1112-4.
 49. Silverberg JJ, Silverberg NB. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: a U.S. population-based study. *Br J Dermatol.* 2014 May;170(5):1136-42.
 50. Simić D, Situm M, Letica E, Penavić JZ, Zivković MV, Tomić T. Psychological impact of isotretinoin treatment in patients with moderate and severe acne. *Coll Antropol.* 2009 Dec;33(Suppl 2):15-9.

51. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, Exner JH. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Mar;10(3):490-6.
52. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, Lowe NJ, Jones TM, Stewart DM, Jarratt MT, Katz I, Pariser DM, Pariser RJ, Tschen E, Chalker DK, Rafal ES, Savin RP, Roth HL, Chang LK, Baginski DJ, Kempers S, McLane J, Eberhardt D, Leach EE, Bryce G, Hong J. Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug;45(2):196-207.
53. Suicides et tentatives de suicide par Philippe Courtet, Flammarion
54. Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, Gerdén B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *BMJ*. 2010 Nov 11;341:c5812.
55. Tan JK. Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluating the evidence. *Skin Therapy Lett*. 2004 Aug-Sep;9(7):1-3, 9. Review.
56. Tan J, Humphrey S, Vender R, Barankin B, Gooderham M, Kerrouche N, Audibert F, Lynde C, POWER study group. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol*. 2014 Dec;171(6):1508-16.
57. Wessels F, Anderson AN, Kropman K. The cost-effectiveness of isotretinoin in the treatment of acne. Part 1. A meta-analysis of effectiveness literature. *S Afr Med J*. 1999 Jul;89(7 Pt 2):780-4.
58. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):361-72.
59. Yesilova Y, Bez Y, Ari M, Kaya MC, Alpak G. Effects of isotretinoin on obsessive compulsive symptoms, depression, and anxiety in patients with acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2012 Aug;23(4):268-71

C DEONTOLOGIE

Les participants à l'étude font partie de l'équipe PEPS du CHU de Rennes et n'ont aucun conflit d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique. Les membres du conseil scientifique de l'étude ont complété une DPI avant le démarrage de l'étude et cette dernière a été communiquée à l'ANSM.

D IMPACT ET VALORISATION DE L'ETUDE

D.1 LISTE DES PUBLICATIONS

Aucune

D.2 LISTE DES COMMUNICATIONS

- Communication orale au 1st European Dermato-Epidemiology Network Forum (Madrid mars 2017) : is initiation of isotretinoin a trigger for suicide attempt : Design considerations. Alain Dupuy, Catherine Droitcourt, Caroline Rault, Emmanuel Nowak, Béranger le Nautout, André Happe, Emmanuel Oger.

- Abstract pour communication orale, accepté pour les prochaines journées parisiennes de Dermatologie de décembre 2017: Le risque suicidaire est-il majoré sous isotrétinoïne ? Analyse des données nationales de l'assurance maladie (SNIIRAM 2009-2016).© Catherine Droitcourt, Emmanuel Nowak, Caroline Rault, André Happe, Béranger Le Nautout, Sandrine Kerbrat, Florence Poizeau, Emmanuel Oger, Alain Dupuy.

D.3 LISTE DES AUTRES ACTIONS DE VALORISATION

Rédaction d'un article scientifique

E PERSONNELS AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

n°	NOM	Prénom	Unité de rattachement	Poste dans le projet (1)	Recruté sur les fonds ANSM (oui/non)	Date de dernière mise à jour de la DPI
1	DUPUY	Alain	EA 7449 REPERES	Médecin	non	
2	NOWAK	Emmanuel	CHU Brest	Ingénieur	Oui(70%)	
3	DROITCOURT	Catherine	EA 7449 REPERES	Médecin	non	
4	OGER	Emmanuel	EA 7449 REPERES	Médecin coordonnateur	non	
5	HAPPE	André	EA 7449 REPERES	Ingénieur	Oui(60%)	
6	LE NAUTOUT	Béranger	EA 7449 REPERES	Ingénieur	oui(%)	
7	RAULT	Caroline	EA 7449 REPERES	Epidémiologiste	oui	
8	GUILLOT	Bernard	CHU Montpellier	Membre du conseil scientifique	non	
9	LAGARDE	Emmanuel	CHU Bordeaux	Membre du conseil scientifique	non	
10	SAPORI	Jean-Marc	CHU Lyon	Membre du conseil scientifique	non	

(1) Poste dans le projet : post-doc, ingénieur ou niveau ingénieur, technicien, vacataire, autre (préciser)

F UTILISATION DE LA SUBVENTION ANSM POUR L'ETUDE

Poste de dépense	Subvention ANSM utilisée
Dépenses de personnel	60 000 €
Dépenses de fonctionnement	€
Dépenses d'équipement	€
Frais de gestion	€
Total	60 000 €

--

G VISA OBLIGATOIRE DU COORDONNATEUR

Fait à Rennes le 13/11/2017