

**RAPPORT SCIENTIFIQUE
DE FIN D'ETUDE**

Etude « **ISOPSY 2** »

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	5
B.1	Enjeux et problématique, état de l'art	5
B.2	Méthodologie scientifique	7
B.3	Résultats et discussion.....	14
B.4	Conclusions.....	21
B.5	References bibliographiques.....	21
C	Déontologie.....	23
D	Impact et valorisation de l'étude.....	23
D.1	Liste des publications	23
D.2	Liste des communications	23
D.3	Liste des autres actions de valorisation.....	23
E	Personnels ayant participé à l'étude	24
F	Utilisation de la subvention ANSM pour l'étude	25
G	Visa obligatoire du coordonnateur	25

A RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE

A.1 DATES DE DÉBUT ET DE FIN D'ÉTUDE

Date de début : Avril 2019	Date de fin : Juillet 2019
----------------------------	----------------------------

A.2 RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

L'isotrétinoïne orale, traitement donné dans les acnés sévères a été accusée de provoquer des troubles psychiatriques notamment des conduites suicidaires. L'étude de l'association entre conduites suicidaires et la prise d'isotrétinoïne pour une acné sévère est complexe du fait des liens entre isotrétinoïne, acné sévère, troubles psychiatriques, conduites suicidaires et le temps. En effet, l'acné sévère elle-même peut être associée à des troubles psychiatriques notamment des conduites suicidaires. L'isotrétinoïne est le traitement de l'acné sévère sans alternative et est majoritairement donnée chez l'adolescent et l'adulte jeune, période de révélation de maladies psychiatriques elles-mêmes facteurs de risque de conduites suicidaires. Ainsi le rôle éventuel de l'isotrétinoïne sur des conduites suicidaires est difficile à individualiser dans un contexte où l'acné sévère elle-même peut induire ce type de conduites et que cette dermatose touche majoritairement des adolescents et adultes jeunes. Une première étude (ISO-PSY-1) a étudié le risque de tentative de suicide hospitalisé par « effet gâchette » dans les semaines suivant l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne. Par une analyse de type case-time-control, les résultats de cette étude n'ont pas mis en évidence de risque de tentative de suicide hospitalisée dans les 2 mois (OR : 0,89 (IC95% : 0,68-1,16)) suivant l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne.

Cette approche a été complétée secondairement par l'ajout des suicides et des tentatives de suicides faisant l'objet d'un passage aux urgences sans hospitalisation, permettant d'appréhender plus largement le risque suicidaire. Un croisement des données du SNIIRAM-SNDS avec la base médicales des causes de décès (CépiDC, Santé Publique France) et avec la base de données « OSCOUR » (réseau national comportant les données des résumés de passage aux urgences, Santé Publique France) a été réalisée. Les résultats de cette analyse complémentaire sont présentés dans ce présent rapport. Une analyse de type case-time-control pour prendre en compte la saisonnalité des initiations de l'isotrétinoïne a été menée, ce qui implique la sélection de témoins. Parmi les 2881 conduites suicidaires incluant 2609 tentatives de suicide hospitalisées, 204 tentatives de suicide non hospitalisées et 68 suicides et leurs 28810 témoins, sur la période de janvier 2010 à décembre 2014, l'OR estimant le risque de conduites suicidaires dans les 2 mois après l'initiation de l'isotrétinoïne était de 0,82 (IC95% : 0,62 ; 1,07).

Les résultats d'ISO-PSY-2 sont en cohérence avec les résultats d'ISO-PSY-1. Dans les conditions actuelles d'utilisation, il n'y a pas de risque de conduites suicidaires dans les 2 mois suivant une initiation d'un traitement par isotrétinoïne.

A.3 RÉSUMÉ EN ANGLAIS

A possible link between isotretinoin, a treatment for severe acne, and the occurrence of suicidal behaviours was reported and is still under debate.

Severe acne can itself induce psychiatric disorders and the links between acne, isotretinoin and psychiatric disorders are complex to disentangle. Isotretinoin is the only effective treatment for severe acne with no alternative and is mainly given in adolescents and young adults. It is in this period in which adolescents and young adults are at highest risk for developing the first symptoms of common psychiatric disorders.

A first study (ISO-PSY-1) has assessed the risk of hospitalized suicide attempt within the weeks following the isotretinoin initiation. No evidence was found for an isotretinoin-triggered risk for hospitalized suicide attempt in the 2 months after treatment initiation (OR: 0.89 (95% CI: 0.68-1.16), by using a case-time-control design.

This approach has been completed secondarily by the addition of completed suicides and suicide attempts seen less than 8 hours in an emergency department. A linkage of SNIIRAM-SNDS database with national cause of death registry (CépiDC, Santé Publique France) and the French nationwide emergency department surveillance system named OSCOUR (OSCOUR network) has been performed. The results of additional analyses are given in this report.

To take account of the seasonality of isotretinoin initiation we conducted a case-time-control analysis by selecting controls. Among a total of 2881 cases of suicidal behaviours including 2609 hospitalised suicide attempts, 209 suicide attempts seen in emergency units without hospitalization and 68 completed suicides in the isotretinoin population and the 28810 controls, between 1, January 2010 and 31, December 2014, the OR estimating the risk of suicidal behaviours within the 2 month after isotretinoin initiation was 0.82 (95% CI: 0.62 ; 1.07).

The results of ISO-PSY-2 adding suicide attempts seen in emergency units without hospitalization and completed suicides are consistent with the results of ISO-PSY-1. Under current conditions of use, we found no evidence for an isotretinoin-triggered risk for suicidal behaviours in the first weeks after treatment initiation.

B RÉSULTATS SCIENTIFIQUES

B.1 ENJEUX ET PROBLÉMATIQUE, ÉTAT DE L'ART

L'isotrétinoïne orale a été accusée de provoquer des troubles psychiatriques et notamment des conduites suicidaires. Un lien potentiel entre la prise d'isotrétinoïne pour une acné sévère et la survenue d'évènements psychiatriques a été rapporté dès 1983 et reste débattu (Jick et al. 2000, Hersom et al. 2003, Azoulay et al. 2008, Sundstrom et al. 2010). Ce risque potentiel a été particulièrement médiatisé dans les années 2000 en France et ailleurs dans le monde, à partir de suicides d'adolescents en bonne santé et sans antécédent, survenus pendant leur traitement par isotrétinoïne.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en France et d'autres agences dans le monde ont émis des recommandations auprès des professionnels de santé pour minimiser ce risque potentiel psychiatrique.

Le traitement par isotrétinoïne orale a une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans l'acné sévère (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) ou résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique (Le Cleach et al. 2017, recommandations de la Société Française de Dermatologie 2015). Aucune alternative thérapeutique à l'isotrétinoïne n'est actuellement disponible pour le traitement de l'acné sévère.

L'étude de l'association entre conduites suicidaires et la prise d'isotrétinoïne pour une acné sévère est complexe du fait des liens entre isotrétinoïne, acné sévère, troubles psychiatriques, conduites suicidaires et le temps (Figure 1). En effet, l'acné elle-même et en particulier les formes cliniques sévères peuvent être associées à des troubles psychiatriques notamment des conduites suicidaires. L'isotrétinoïne est le traitement de l'acné sévère sans alternative et est majoritairement donnée chez l'adolescent et l'adulte jeune, période de révélation de maladies psychiatriques elles-mêmes facteurs de risque de conduites suicidaires. Ainsi le rôle éventuel de l'isotrétinoïne sur des conduites suicidaires est difficile à individualiser dans un contexte où l'acné sévère elle-même peut induire ce type de conduites et que cette dermatose touche majoritairement des adolescents et adultes jeunes.

Lors de la première étude, un design de type case-time-control a été choisi pour étudier un potentiel "effet trigger". Parmi un total de 3954 cas de tentatives de suicides dans la population isotrétinoïne, 108 initiations d'isotrétinoïne ont eu lieu dans la période à risque (0 à 2 mois avant la date de la tentative de suicide), vs 127 initiations d'isotrétinoïne dans la période contrôle (2 à 4 mois avant la date de la tentative de suicide); parmi un total de 39540 contrôles, 1199 et 1253 initiations d'isotrétinoïne ont eu lieu respectivement dans la période à risque et la période contrôle. L'odds-ratio du case-time-control était de 0,89 (95%IC 0,68-1,16) ne montrant pas d'effet "trigger" de l'isotrétinoïne sur le risque de tentative de suicide hospitalisée dans les deux mois qui suivent l'initiation de l'isotrétinoïne. Les résultats de l'analyse principale selon les sous-groupes (sexe, catégories d'âge, antécédents psychiatriques dans les 12 mois précédant la tentative de suicide hospitalisée et antécédents connus de tentative de suicide hospitalisée) et l'analyse de sensibilité (période de 3 mois au lieu de 2 mois) ont montré des résultats très proches de l'analyse principale. Par une analyse de type case-time-control, la première étude n'a pas mis en évidence de risque de tentative de suicide ou de suicide dans les 2 mois (3 mois en analyse de sensibilité) suivant l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne.

Une des limites majeures de ce travail (ISOPSY 1) était de ne pas avoir inclus les suicides et les résultats rassurants obtenus ne pouvaient pas être extrapolés aux suicides. Les suicides ont des facteurs de risque en partie différents des tentatives de suicide. De même, les tentatives de suicide non hospitalisées n'ont pas été étudiées. Même si elles peuvent être considérées moins sévères tout du moins sur le plan somatique, leur étude permettrait d'appréhender plus globalement le risque suicidaire.

L'objectif de cette étude complémentaire (ISOPSY2) était d'étudier l'association entre l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne et la survenue d'une tentative de suicide hospitalisée ou d'une tentative de suicide non hospitalisée ou d'un suicide.

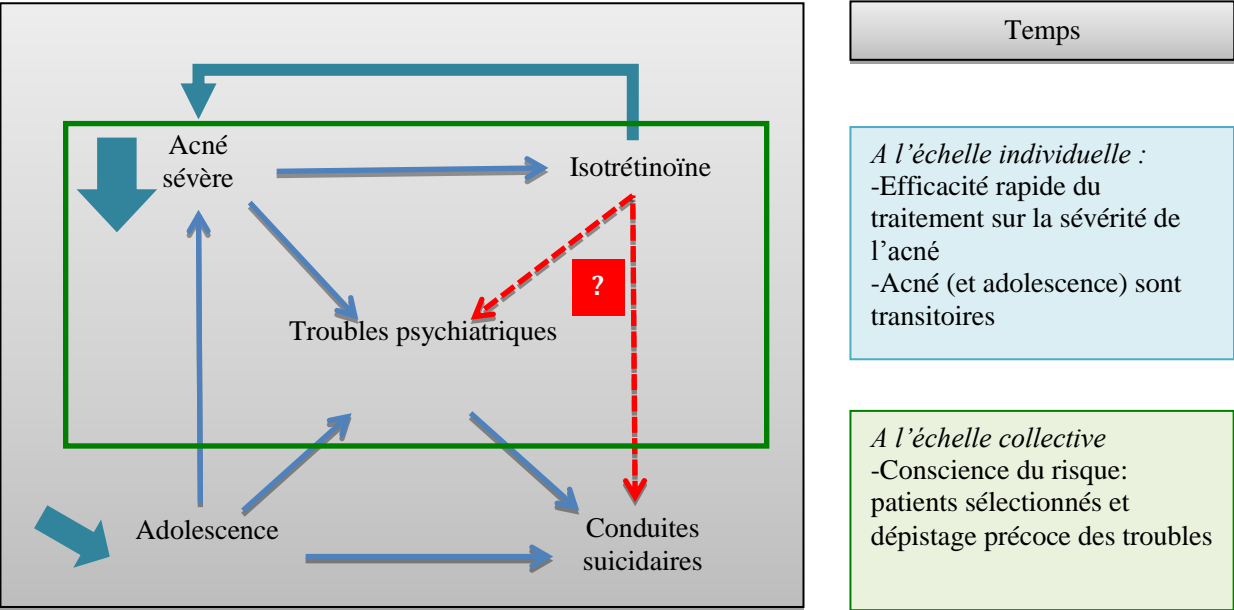


Figure 1 : Liens entre isotrétinoïne, acné sévère, troubles psychiatriques, conduites suicidaires et le temps

B.2 MÉTHODOLOGIE SCIENTIFIQUE

B.2.1. Schéma de l'étude

L'étude utilise un schéma d'étude de type case-time-control (méthodologie cas-croisée).

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 était de comparer, chez les patients ayant fait une tentative de suicide hospitalisée ou une tentative de suicide non hospitalisée ou un suicide, la fréquence d'initiation d'isotrétinoïne dans la période « à risque » qui précède la tentative de suicide hospitalisée ou la tentative de suicide non hospitalisée ou le suicide, 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 impliquait un groupe contrôle. Les témoins étaient des sujets choisis aléatoirement, au sein de la population sélectionnée, sans tentative de suicide hospitalisée ou non 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 était la date de la tentative de suicide hospitalisée ou non hospitalisée ou le suicide du cas correspondant. Le nombre de témoins est de 10 pour 1 cas.

B.2.2. Source des données

Données du SNIIRAM-SNDS : données du DCIR (consommation de soins en ville) et du PMSI (consommation de soins hospitaliers), à partir d'une extraction physique de la base SNIIRAM-SNDS

Données du CépiDC (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès) correspondant à la base médicale des causes de décès

Données d'OSCOUR (Organisation de la Surveillance COordonnée des Urgences, Santé Publique France)

B.2.3. Population

Population source

La population source est constituée des bénéficiaires de l'assurance maladie affiliés aux régimes d'assurance maladie alimentant la base du SNIIRAM-SNDS, dont une partie selon les critères de sélection va être appariée aux données de la base du CépiDC et de la base OSCOUR.

Population sélectionnée (base ISOPSY)

Tous les sujets âgés entre 10 et 50 ans sur la période de l'étude allant du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2014, ayant eu au moins une dispensation d'isotrétinoïne ont été inclus.

Appariement SNIIRAM-SNDS-CépiDC :

Comme les causes de décès n'étaient pas disponibles dans la base SNIIRAM-SNDS au moment du début de l'étude (ISOPSY1), une extraction physique du SNIIRAM-SNDS a été réalisée et un appariement entre la base médicale des causes de décès et les sujets ISOPSY, avec une date de décès renseignée dans le SNIIRAM, a été réalisé par le CépiDc (cf. circuit des données, Figure 2). Les variables d'appariement étaient les suivantes : sexe, année et mois de naissance, date de décès, code INSEE de la commune de résidence. Parmi les 1918 sujets décédés, 1075 ont été parfaitement appariés et 248 ont été appariés en levant une variable d'appariement manquante (essentiellement le code INSEE de la commune de résidence), aboutissant à un taux d'appariement de 69%.

Appariement SNIIRAM-SNDS-OSCOUR :

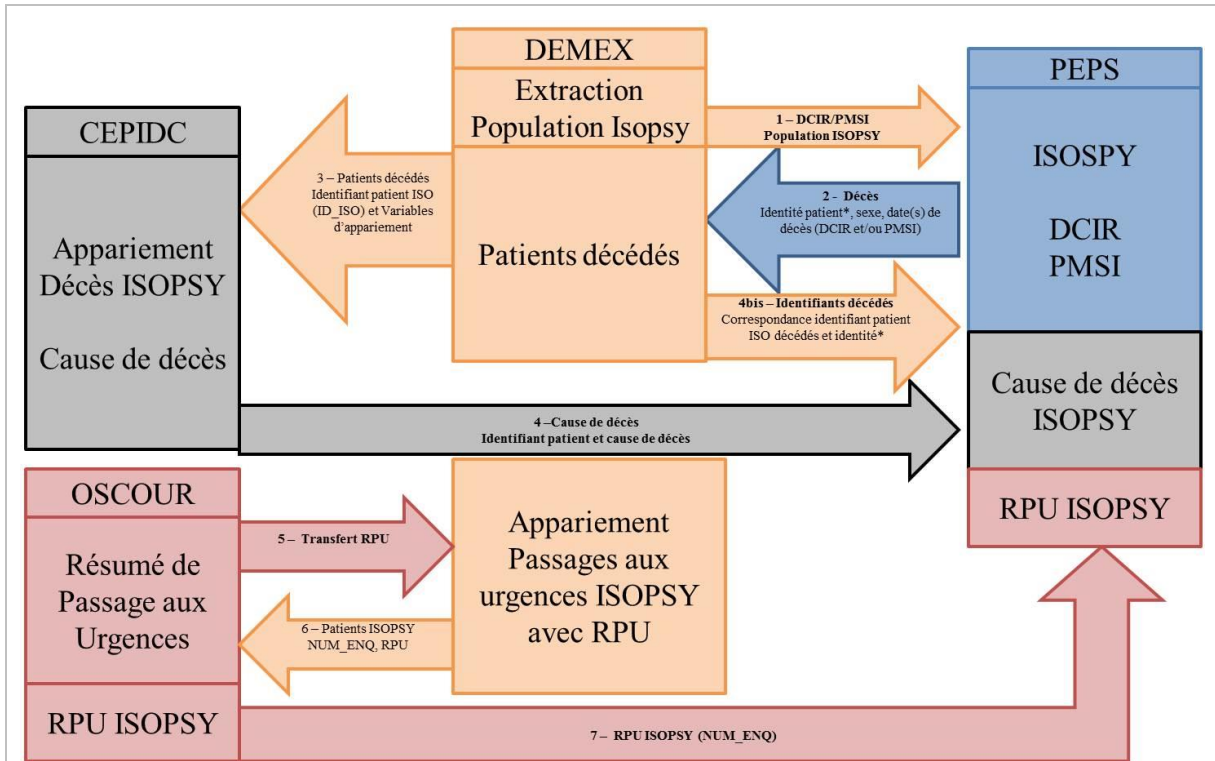
Pour étudier les tentatives de suicides faisant l'objet d'un passage aux urgences et non hospitalisés, un appariement entre les passages aux urgences identifiés dans la base SNIIRAM-SNDS ISOPSY et les résumés de Passages aux Urgences de la base OSCOUR a été réalisé par la DEMEX (cf. circuit des données, Figure 2).

La base OSCOUR est alimentée par les RPU pour Résumé de Passage aux Urgences. Dans cette base, il n'y a pas d'identifiant patient, chaque passage est indépendant. Pour identifier le patient, les informations suivantes sont disponibles : la date de naissance, le sexe et le code postal de résidence. Les diagnostics reliés aux passages aux urgences sont codés selon la classification des codes CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, 10^e révision) et disponibles dans les variables Diagnostic Principal (DP), Diagnostic Associé (DA) et Motif (transcodage thesaurus sfmu). Dans la base SNIIRAM-SNDS, les passages aux urgences sont identifiés à partir des hospitalisations MCO (médecine-chirurgie-obstétrique) dont la provenance est 5, des facturations des passages aux urgences (code ATU) par les établissements, des facturations des passages aux urgences dans le DCIR.

Les variables d'appariement étaient les suivantes : sexe du patient, année et mois de naissance du patient, code postal de la commune de résidence du patient, date du passage aux urgences et établissement du passage aux urgences.

Sur les 332 840 RPU reçus, 56% ont été appariés à un passage aux urgences d'un patient de la base SNIIRAM-SNDS- ISOPSY (cf définition ci-dessus de la population sélectionnée ISOPSY) et un RPU a été trouvé pour 42% des passages aux urgences identifiés dans la base ISOPSY.

Le circuit des données concernant ces deux appariements est schématisé dans la figure 2.



*Identité patient : Numéro d'enquête et rang gémellaire

Figure 2 : Appariement ISOPSY2-représentation schématique du circuit des données

B.2.4. Définition du critère de jugement

Le critère de jugement était une tentative de suicides hospitalisée, une tentative de suicide non hospitalisée faisant l'objet d'un passage aux urgences ou un suicide, identifié à partir des codes CIM-10 X60 à X84 pour les tentatives de suicide et les codes X60 à X84, Y87.0 et Y10-Y34 pour les suicides (Tableau 1). La date d'admission ou la date de décès était la date de l'événement. Une analyse de sensibilité en rajoutant le code CIM-10 R99 a été réalisée pour la définition des suicides.

Tableau 1: Définition des tentatives de suicide hospitalisées et non hospitalisées et des suicides selon les codes CIM-10

Code	Libellé
Codes utilisés pour identifier les tentatives de suicide et les suicides	
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

Codes utilisés pour identifier les tentatives de suicide et les suicides

Evènement dont l'intention n'est pas déterminée

- Y10 Intoxication par des analgésiques, antipyrétiques et antirhumatismaux non opiacés et exposition à ces produits
- Y11 Intoxication par des anti-épileptiques, sédatifs, hypnotiques, antiparkinsoniens et psychotropes et exposition à ces produits, non classés ailleurs
- Y12 Intoxication par des narcotiques et psychodysléptiques [hallucinogènes] et exposition à ces produits, non classés ailleurs
- Y13 Intoxication par d'autres substances pharmacologiques agissant sur le système nerveux autonome et exposition à ces produits
- Y14 Intoxication par des médicaments et substances biologiques, autres et sans précision et exposition à ces produits
- Y15 Intoxication par l'alcool et exposition à l'alcool
- Y16 Intoxication par des solvants organiques et des hydrocarbures halogénés et leurs émanations et exposition à ces produits
- Y17 Intoxication par d'autres gaz et émanations et exposition à ces produits
- Y18 Intoxication par des pesticides et exposition à ces produits
- Y19 Intoxication par des produits chimiques et substances nocives et exposition à ces produits, autres et sans précision
- Y20 Pendaison, strangulation et suffocation
- Y21 Noyade et submersion
- Y22 Décharge d'une arme de poing
- Y23 Décharge de fusil, de carabine et d'arme de plus grande taille,
- Y24 Décharge d'armes à feu, autres et sans précision
- Y25 Contact avec matériel explosif
- Y26 Exposition à la fumée, au feu et aux flammes
- Y27 Contact avec de la vapeur d'eau, des gaz et objets brûlants
- Y28 Contact avec objet tranchant
- Y29 Contact avec objet contondant
- Y30 Chute, saut ou précipitation dans le vide
- Y31 Lésion traumatique par un objet en mouvement (la victime étant tombée ou couchée devant l'objet ou entrée en collision avec celui-ci)
- Y32 Collision de véhicule à moteur
- Y33 Autres événements précisés
- Y34 Evènement sans précision
- R99 Autres causes de mortalité mal définies et non précisées

Abréviations: CIM-10, Classification Internationale des Maladies, 10^e révision

B.2.5. Définition des antécédents psychiatriques

Les antécédents psychiatriques dans les 12 mois précédant l'événement ont été définis ainsi :

- Présence d'une affection de longue durée psychiatrique (AL23)
- Antécédent de tentative de suicide hospitalisée selon les mêmes définitions du tableau 1
- Antécédent d'hospitalisation pour un motif psychiatriques en MCO identifié selon les codes CIM-10 F05.x à F09.x, F10.x à F19.x, F20 à F29, F30 à F39, F40 à F48, F50 à F59, F60 à F69, F80 à F89, F90 à F98 et F99 (Tableau 2)
- Antécédent d'hospitalisation en service de psychiatrie
- Prise de traitement psychotrope identifié grâce aux codes ATC (anatomical, therapeutic and chemical classification) suivants : N06XX, N07BB and N07CC
- Prise de traitement anxiolytique identifié grâce aux codes ATC suivants : N05BA, N05BB et N05BX (avec ou sans antécédent psychiatrique comme défini ci-dessus)

Tableau 2: Définition des antécédents psychiatriques selon la classification internationale des maladies, 10^e révision

Codes utilisés pour identifier les antécédents psychiatriques	
Code CIM-10	Libellé
F05-F09	Troubles mentaux organiques, y compris les troubles symptomatiques
F10-F19	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psycho-actives
F20-F29	Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants
F30-F39	Troubles de l'humeur [affectifs]
F40-F48	Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes
F50-F59	Syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques
F60-F69	Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte
F80-F89	Troubles du développement psychologique
F90-F98	Troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence
F99	Trouble mental, sans précision

Abréviations: CIM-10, Classification Internationale des Maladies, 10^e révision

B.2.6. Etude de l'association entre l'initiation d'une cure d'isotrétinoïne et la survenue d'une tentative de suicide hospitalisée ou d'une tentative de suicide non hospitalisée ou d'un suicide selon un design de type case-time-control.

L'hypothèse testée était celle d'un effet gâchette (trigger) de la mise sous isotrétinoïne sur la survenue d'une tentative de suicide hospitalisée ou d'une tentative de suicide non hospitalisée ou d'un suicide, effectif dans un délai fixé (période dite « à risque ») qui suit l'initiation.

L'évènement index du case-time-control était 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)) ou la tentative de suicide non hospitalisées faisant l'objet d'un passage aux urgences ou le suicide.

Toutes les tentatives de suicide hospitalisées ou les tentatives de suicide non hospitalisées ou les suicides observables de 2010 à 2014 étaient considérées.

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

L'analyse du critère de jugement principal était réalisée selon un design case-time-control (variante du case-crossover). La date index du témoin était la date de la tentative de suicide hospitalisée ou non hospitalisée ou le suicide du cas correspondant. Le nombre de témoins est de 10 pour 1 cas.

L'analyse du case-time-control était 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 permettrait 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 tentatives de suicide hospitalisées ou de tentatives de suicide non hospitalisées ou de suicides (ce qui en terme d'odds-ratio revenait à diviser l'OR obtenu chez les cas par celui obtenu chez les témoins).

Une analyse de sensibilité était réalisée en ajoutant le code CIM-10 R99 à la définition du suicide.

B.3 RÉSULTATS ET DISCUSSION

B.3.1. Description des tentatives de suicide hospitalisée, des tentatives de suicide non hospitalisée et des suicides chez les patients ayant eu une initiation d'isotrétinoïne sur la période de l'étude:

Au total 2881 conduites suicidaires correspondant à 2311 patients ont été observées sur la période de l'étude de janvier 2010 à décembre 2014. Parmi les 2881 conduites suicidaires, 2609 étaient des tentatives de suicide hospitalisées (90,5%), 204 des tentatives de suicide non hospitalisées (7,1%) et 68 des suicides (2,4%) (Tableau 3). A noter que pour certains patients, la conduite suicidaire a pu survenir très à distance de la cure d'isotrétinoïne.

Parmi les conduites suicidaires, 259 (9,0%) ont eu lieu pendant la cure d'isotrétinoïne.

L'âge médian au suicide était plus élevé (29 ans, IQR=21,5 ; 38) que pour les tentatives de suicides hospitalisées (22 ans, IQR=17 ; 31) ou non hospitalisées (21 ans, IQR=18 ; 28,5). Le nombre de TS par catégories d'âges (moins de 20 ans, entre 20 et 25 ans, entre 25 et 50 ans) est donné dans le tableau 3. On observe une prédominance féminine pour les tentatives de suicide hospitalisées ou non hospitalisées et une prédominance masculine pour les suicides, ce qui est en général observé concernant les conduites suicidaires.

Concernant le mode de tentative de suicide, le plus fréquent était l'auto-intoxication médicamenteuse dans 77% des cas pour les tentatives de suicide hospitalisées et dans 42,8% des cas pour les tentatives de suicide non hospitalisées. L'auto-intoxication par d'autres produits (alcool, solvants, gaz, pesticides, produits chimiques) était le deuxième mode le plus fréquent notamment pour les tentatives de suicide non hospitalisées (35,1%). Concernant le mode de suicide, le plus fréquent était la pendaison, la strangulation et la suffocation.

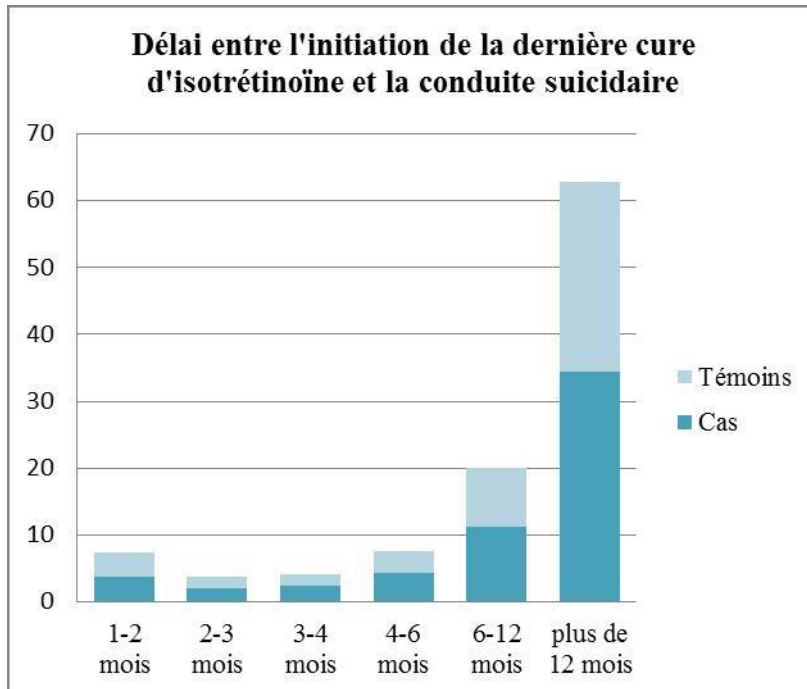
Tableau 3 : caractéristiques des patients ayant des conduites suicidaires (tentatives de suicide hospitalisées, tentatives de suicide non hospitalisées et suicides) sur la période de l'étude 2010-2014 précédées ou non d'un traitement par isotrétinoïne

	Tentatives de suicides hospitalisées (N = 2744)	Tentatives de suicides non hospitalisées (N = 208)	Suicides (N=68)
Sexe			
Hommes	985 (37,8%)	96 (47,1%)	49 (72,1%)
Femmes	1624 (62,2%)	108 (52,9%)	19 (27,9%)
Age à la date de l'évènement			
Moins de 20 ans	944 (36,2%)	77 (37,8%)	11 (16,2%)
De 20 à 25 ans	640 (24,5%)	66 (31,3%)	15 (22,1%)
Plus de 25 ans	1025 (39,3%)	61 (29,9%)	42 (61,8%)
Moyenne (écart-type)	25,4 (9,7)	24,5 (9,2)	30,4 (10,0)
Médiane (Q1 - Q3)	22 (17 - 31)	21 (18 - 28,5)	29 (21,5 - 38)
Antécédents psychiatriques dans les 12 mois précédant l'évènement n (%)			
ALD23 avant l'évènement	436 (16,7)	32 (15,7)	16 (23,5%)
Tentative de suicide	423 (16,2)	24 (11,8)	6 (8,8%)
MCO avec motif psychiatrique	505 (19,4)	30 (14,7)	10 (14,7%)
Hospitalisation en psychiatrie	440 (16,9)	30 (14,7)	9 (13,2%)
Traitement psychotrope	1178 (45,2)	74 (36,3)	30 (44,1%)
Traitement anxiolytique	1412 (54,1)	81 (39,7)	31 (45,6%)
Sans autre antécédent psy	299 (11,5)	16 (7,8)	7 (10,3%)
Auto-intoxication médicamenteuse (X60-X64)	2125 (77,4)	89 (42,8)	8 (11,8)
Auto-intoxication par d'autres produits (X65-X69)	187 (6,8)	73 (35,1)	3 (4,4)
Pendaison, strangulation et suffocation (X70)	30 (1,1)	7 (3,4)	32 (47,1)
Noyade et submersion (X71)	4 (0,1)		
Lésion par arme à feu (X72 à X74)	5 (0,2)		5 (7,4)
Exposition à la fumée,... (X75 à X77)	2 (0,1)		
Lésion par objet tranchant (X78 à X79)	156 (5,7)	11 (5,3)	1 (1,5)
Lésion par saut dans le vide (X80)	38 (1,4)		5 (7,4)
Lésion par collision intentionnelle (X81 à X82)	7 (0,3)		2 (2,9)
Lésion par un moyen non précisé (X83 à X84)	189 (6,9)	28 (13,4)	6 (8,8)
Décharge d'armes à feu, autres (Y24)			5 (7,4)
Chute, saut ou précipitation dans le vide (Y30)			1 (1,5)
Evènements d'intention non déterminée (Y87)	1 (0)		

Le total en colonne peut dépasser 100% car plusieurs codes peuvent avoir été utilisés pour une même tentative de suicide ou un suicide; MCO, médecine-chirurgie-obstétrique

Le délai entre l'initiation de la dernière cure d'isotrétinoïne est la survenue de la tentative de suicide hospitalisée, la tentative de suicide non hospitalisée ou le suicide est donnée dans la figure 3.

Figure 3 : Délai entre l'initiation de la dernière cure d'isotrétinoïne et la survenue de la conduite suicidaire



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

Les caractéristiques des 2881 cas et 28810 témoins pour l'analyse de l'association entre l'initiation d'une cure d'isotrétinoïne et la survenue d'une tentative de suicide hospitalisée ou d'une tentative de suicide non hospitalisée ou d'un suicide selon un design de type case-time-control sont données dans le tableau 4. Des antécédents psychiatriques dans les 12 mois précédant la date de l'évènement étaient observés dans 62,5% chez les 2881 cas et 9,9% chez les 28810 témoins.

Tableau 4: Antécédents psychiatriques chez les cas et les témoins dans les 12 mois précédant la tentative de suicide hospitalisée ou la tentative de suicide non hospitalisée ou le suicide

	Cas† N = 2881	Témoins N = 28810
Sexe		
Hommes (n = 905)	1130 (39,2)	11300 (39,2)
Femmes (n = 1406)	1751 (60,8)	17510 (60,8)
Age à la date de l'évènement		
Moins de 20 ans	1032 (35,8)	10320 (35,8)
De 20 à 25 ans	721 (25,0)	7210 (25,0)
Plus de 25 ans	1128 (39,2)	11280 (39,2)
Moyenne (écart-type)	25,4 (9,7)	25,4 (9,7)
Médiane (Q1 - Q3)	22 (18 - 31)	22 (18 - 31)
Antécédents psychiatriques dans les 12 mois précédant l'évènement, n (%)	1801 (62,5)	2848 (9,9)
ALD 23	484 (16,8)	284 (1,0)
Tentative de suicide	453 (15,7)	0 (0,0)
Hospitalisation en MCO avec motif psychiatrique	545 (18,9)	195 (0,7)
Hospitalisation en psychiatrie	479 (16,6)	85 (0,3)
Traitement psychotrope	1282 (44,5)	1731 (6,0)
Traitement anxiolytique	1524 (52,9)	2763 (9,6)
Traitement anxiolytique sans autre antécédent psychiatrique	322 (11,2)	1688 (5,9)

N (%)

† Les évènements considérés sont celles à partir de 2010.

* Date de l'évènement pour les cas, date de l'évènement du cas associé pour les témoins.

MCO, médecine-chirurgie-obstétrique

Cent-neuf 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 ou de la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide) versus 123 cas pendant la période contrôle (entre 2 et 4 mois avant la date de la tentative de suicide hospitalisée ou de la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide). Mille quatre-vingt-seize 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 ou de la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide) versus 1015 témoins pendant la période contrôle (entre 2 et 4 mois avant la date de la tentative de suicide hospitalisée ou de la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide).

Il n'y a pas de sur-risque de tentative de suicide hospitalisée ou de tentative de suicide non hospitalisée ou de suicide dans la période de 2 mois qui suit l'initiation de l'isotrétinoïne (OR=0,82 ; IC 95% : 0,63 ; 1,08 ; p = 0,15) (Tableau 5).

Tableau 5: Résultats du case-time-control avec périodes de 2 mois

	Cas † (N = 2881)	Témoins (N = 28810)
Isotrétinoïne avant la date index* :		
Initiation dans les 0-2 mois, n (%)	109 (3,8)	1096 (3,8)
Initiation dans les 2-4 mois, n (%)	123 (4,3)	1015 (3,5)
Pas d'initiation dans les 4 mois, n (%)	2649 (91,9)	26699 (92,7)
Résultat du case-crossover :		
OR (IC à 95%)	0,89 (0,69 ; 1,15)	1,08 (0,99 ; 1,17)
Degré de signification	p = 0,36	p = 0,08
Résultat du case-time-control :		
OR (IC à 95%)	0,82 (0,63 ; 1,08)	
Degré de signification	p = 0,15	

† Les tentatives de suicide hospitalisées, les tentatives de suicide non hospitalisées ou les suicides considérés sont celles à partir de 2010.

* Date de la tentative de suicide hospitalisée, la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide pour les cas, date de la tentative de suicide hospitalisée, la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide du cas associé pour les témoins.

En analyse de sensibilité, les résultats du case-time-control avec des périodes à risque et de contrôle de 3 mois sont donnés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résultats du case-time-control avec périodes de 3 mois (analyse de sensibilité)

	Cas † (N = 2881)	Témoins (N = 28810)
Isotrétinoïne avant la date index* :		
Initiation dans les 0-3 mois, n (%)	163 (5,7)	1599 (5,6)
Initiation dans les 3-6 mois, n (%)	188 (6,5)	1477 (5,1)
Pas d'initiation dans les 6 mois, n (%)	2530 (87,8)	25734 (89,3)
Résultat du case-crossover :		
OR (IC à 95%)	0,87 (0,70 ; 1,07)	1,08 (1,01 ; 1,16)
Degré de signification	p = 0,18	p = 0,027
Résultat du case-time-control :		
OR (IC à 95%)	0,80 (0,64 ; 0,99)	
Degré de signification	p = 0,049	

† Les tentatives de suicide hospitalisées, les tentatives de suicide non hospitalisées ou les suicides considérés sont celles à partir de 2010.

* Date de la tentative de suicide hospitalisée, la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide pour les cas, date de la tentative de suicide hospitalisée, la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide du cas associé pour les témoins.

En analyse de sensibilité, les résultats du case-time control en ajoutant le code CIM10 R99 aux suicides avec des périodes à risque et de contrôle de 2 et 3 mois sont donnés dans les tableaux 7 et 8.

Tableau 7: Résultats du case-time-control avec périodes de 2 mois en ajoutant le code CIM10 R99

	Cas † (N = 2919)	Témoins (N = 29190)
Isotrétinoïne avant la date index* :		
Initiation dans les 0-2 mois, n (%)	110 (3,8)	1103 (3,8)
Initiation dans les 2-4 mois, n (%)	130 (4,4)	1028 (3,5)
Pas d'initiation dans les 4 mois, n (%)	2679 (91,8)	27059 (92,7)
Résultat du case-crossover :		
OR (IC à 95%)	0,85 (0,66 ; 1,09)	1,07 (0,99 ; 1,17)
Degré de signification	p = 0,20	p = 0,09
Résultat du case-time-control :		
OR (IC à 95%)	0,79 (0,60 ; 1,03)	
Degré de signification	p = 0,08	

† Les tentatives de suicide hospitalisées, les tentatives de suicide non hospitalisées ou les suicides considérés sont celles à partir de 2010.

* Date de la tentative de suicide hospitalisée, la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide pour les cas, date de la tentative de suicide hospitalisée, la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide du cas associé pour les témoins.

Tableau 8: Résultats du case-time-control avec périodes de 3 mois en ajoutant le code CIM10 R99

	Cas † (N = 2919)	Témoins (N = 29190)
Isotrétinoïne avant la date index* :		
Initiation dans les 0-3 mois, n (%)	167 (5,7)	1609 (5,5)
Initiation dans les 3-6 mois, n (%)	194 (6,7)	1499 (5,1)
Pas d'initiation dans les 6 mois, n (%)	2558 (87,6)	26082 (89,4)
Résultat du case-crossover :		
OR (IC à 95%)	0,88 (0,75 ; 1,07)	1,07 (1,01 ; 1,15)
Degré de signification	p = 0,21	p = 0,047
Résultat du case-time-control :		
OR (IC à 95%)	0,80 (0,64 ; 0,997)	
Degré de signification	p = 0,047	

† Les tentatives de suicide hospitalisées, les tentatives de suicide non hospitalisées ou les suicides considérés sont celles à partir de 2010.

* Date de la tentative de suicide hospitalisée, la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide pour les cas, date de la tentative de suicide hospitalisée, la tentative de suicide non hospitalisée ou du suicide du cas associé pour les témoins.

Ce travail est un complément du travail principal réalisé sous le nom d'ISOPSY1. La question principale d'ISOPSY1 était la recherche d'un risque de tentative de suicide par « effet gâchette » dans les semaines suivant l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne, à partir de la base de données médicoadministratives française (SNIIRAM-SNDS). Par une analyse de type case-time-control, les résultats ne mettaient 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 (Droitcourt et al. 2019). Dans le travail présenté ci-dessus, des analyses complémentaires ont été faites incluant les suicides et les tentatives de suicides non hospitalisées, à partir d'un appariement entre la base du SNIIRAM-SNDS et la base du CépiDC et la base OSCOUR. Avec une méthodologie similaire de type case-time-control, nos résultats sont très proches de l'étude ISOPSY1 (absence d'effet trigger sur des conduites suicidaires après l'initiation de l'isotrétinoïne).

On observe que les tentatives de suicide hospitalisées, seules conduites suicidaires étudiées dans ISOPSY1 représente 90% des conduites suicidaires dans ISOPSY2. Cette forte représentation peut en partie s'expliquer d'une part par un taux d'appariement incomplet (de 56 à 69%) avec les deux bases externes et d'autre part par une couverture du réseau OSCOUR partielle sur le territoire sur la période de l'étude passant de 30% à 75% pendant cette période.

La presse a largement relayé pendant les années 2000 des cas de tentatives de suicide ou des suicides survenant brutalement chez des adolescents sans problème et notamment sans antécédent psychiatrique connu, traités pour une acné par isotrétinoïne. Notre étude ne met pas en évidence de risque de tentative de suicide hospitalisée ou de tentative de suicide non hospitalisée ou de suicide dans les 2 mois (3 mois en analyse de sensibilité) suivant l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne. Cette approche méthodologique selon un schéma case-time-control permet d'étudier un potentiel "effet trigger" et la sélection de patients à moindre risque psychiatrique et notamment de conduites suicidaires n'évite probablement pas ce risque. Certains cas rapportés de troubles suicidaires sont survenus dans un délai relativement court après l'initiation de l'isotrétinoïne. Les données de la FDA publié en 2001 et rapportant 85 cas d'hospitalisation pour dépression, idées suicidaires ou tentative de suicide survenus dans un délai médian de 1 mois après l'initiation de l'isotrétinoïne (Wysowski et al. 2001). Les cas de tentatives de suicides rapportés dans la littérature et regroupés dans la revue de Bremner survenaient majoritairement dans un délai de 2 mois après la prise de traitement (Bremner et al. 2012). Cependant des cas avec des délais plus longs après l'instauration du traitement ont également été rapportés (Rapport de pharmacovigilance français 2014). Contrairement à l'étude d'Azoulay utilisant un design de type case-crossover et étudiant les troubles dépressifs, nous avons pris en compte la saisonnalité des initiations des cures d'isotrétinoïne par un design de type case-time-control (Azoulay et al. 2008). De plus, nous avons choisi un critère de jugement principal aisément datable contrairement à d'autres événements comme l'hospitalisation pour troubles dépressifs et l'initiation d'un traitement anti-dépresseur choisi dans l'étude d'Azoulay rendant plus difficile la datation du début des troubles. Contrairement à l'étude d'Azoulay, nous avons par le design case-time-control pu nous affranchir des tendances temporelles en lien avec la saisonnalité des initiations des cures d'isotrétinoïne.

Dans l'étude ISOPSY 1, seules les tentatives de suicide repérables dans le PMSI avaient été étudiées. On estime que 80% des tentatives de suicide sont adressées à l'hôpital mais toutes ne sont pas repérables dans le PMSI et donc dans le SNIIRAM-SNDS c'est-à-dire les patients restant moins de 8 heures aux urgences. Cette étude a permis d'appréhender plus largement les conduites suicidaires en

ajoutant les tentatives de suicides faisant l'objet d'un passage aux urgences de moins de 8 heures sans hospitalisation, en ayant recours à l'appariement des données du SNIIRAM-SNDS (population sous isotrétinoïne) avec la base de données des résumés de passage aux urgences d'OSCOUR ; et les suicides en réalisant un appariement avec la base de données du CépiDc. Cependant, les personnes ayant commis une tentative de suicide sans être adressées à l'hôpital ne sont pas prises en compte dans ce travail. Les informations sur la fréquence de ces situations sont limitées ; une étude réalisée auprès d'un réseau de médecins généralistes en France estimait que 80% des tentatives de suicide vues en médecine générale étaient adressées aux urgences (Le Pont et al. 2004). De même, les idées suicidaires et les tentatives de suicides n'ayant pas un recours aux soins n'ont pas été étudiées. Peu d'informations sont disponibles concernant ces conduites suicidaires sans recours aux soins, uniquement fondées sur des enquêtes de très faible effectif.

La limite principale de notre étude est la difficulté de dissocier le risque de conduites suicidaires 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). Cette limite est inhérente à tous les schémas d'étude. Ce travail s'est concentré sur les conduites suicidaires, une autre étude centrée sur les autres troubles psychiatriques aigües est en cours.

B.4 CONCLUSIONS

En conclusion, cette étude complémentaire à l'étude ISOPSY1 ne montre pas d'augmentation du risque de tentative de suicide hospitalisée ou de tentative de suicide non hospitalisée faisant l'objet d'un passage aux urgences ou de suicides ou de suicide, dans les deux à trois mois après l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne.

B.5 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

<http://www.sfdermato.com/media/pdf/recommandation/label-recommandations-acne-post-college-54ac60356d1b9584a71ccaac92cf3724.pdf>.

Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, Bachelot A, Beer F, Berger P, Brugère S, et al; French Acne Guidelines Working Group and Centre of Evidence of Dermatology. Guidelines for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group. *Br J Dermatol* 2017; 177:908-913.

Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000; 136:1231-6.

Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:424-32.

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; 69:526-32.

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; 341:c5812.

Droitcourt C, Nowak E, Rault C, Happe A, Le Nautout B, Kerbrat S, Balusson F, Poizeau F, Travers D, Saponi JM, Lagarde E, Rey G, Guillot B, Oger E, Dupuy A. Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: a nationwide cohort and nested case-time-control study. *Int J Epidemiol.* 2019 May 16.

Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Oct;45(4):515-9.

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.

Rapport de pharmacovigilance de révision du rapport bénéfice/risque de l'isotrétinoïne par voie systémique (2 décembre 2014).

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.

Le Pont F, Letrilliat L, Massari V, Dorleans Y, Thomas G, Flahault A. Suicide and attempted suicide in France: results of a general practice sentinel network, 1999-2001. *Br J Gen Pract* 2004;54(501):282-4.

C DÉONTOLOGIE

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'ÉTUDE

D.1 LISTE DES PUBLICATIONS

Droitcourt C, Nowak E, Rault C, Happe A, Le Nautout B, Kerbrat S, Balusson F, Poizeau F, Travers D, Saponi JM, Lagarde E, Rey G, Guillot B, Oger E, Dupuy A. Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: a nationwide cohort and nested case-time-control study. Int J Epidemiol. 2019 May 16

D.2 LISTE DES COMMUNICATIONS

Néant

D.3 LISTE DES AUTRES ACTIONS DE VALORISATION

E PERSONNELS AYANT PARTICIPÉ À L'ÉTUDE

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	OGER	Emmanuel	EA 7449 REPERES	Médecin coordonnateur	Non	12 juin 2019
2	DROITCOURT	Catherine	EA 7449 REPERES	Médecin	Non	13 septembre 2018
3	KERBRAT	Sandrine	EA 7449 REPERES	Ingénieur	Oui	21 janvier 2019
4	DUPUY	Alain	EA 7449 REPERES	Médecin	Non	13 septembre 2018
5	BALUSSON	Frédéric	EA 7449 REPERES	Ingénieur	Non	30 avril 2019
6	NOWAK	Emmanuel	CHRU Brest	Ingénieur	Oui (70%)	12 juin 2019
7	HAPPE	André	EA 7449 REPERES	Ingénieur	Oui (60%)	02 mai 2019
8	GUILLOT	Bernard	CHU Montpellier	Membre du conseil scientifique	Non	07 août 2019
9	LAGARDE	Emmanuel	CHU Bordeaux	Membre du conseil scientifique	Non	
10	SAPORI	Jean-Marc	CHU Lyon	Membre du conseil scientifique	Non	04 février 2019

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

F UTILISATION DE LA SUBVENTION ANSM POUR L'ÉTUDE

Poste de dépense	Subvention ANSM utilisée
Dépenses de personnel	14100 €
Dépenses de fonctionnement	€
Dépenses d'équipement	€
Frais de gestion	705 €
Total	14805 €

3 mois d'ingénieur

G VISA OBLIGATOIRE DU COORDONNATEUR

Fait à Rennes le 26/08/2019