

Renforcement de l'information des patients et des professionnels de santé sur les risques associés à l'isotrétinoïne

Florence Corgibet¹
Marie Beylot-Barry²

Au nom de la Société Française de Dermatologie

¹ Past-vice présidente de la Société Française de Dermatologie

² Past-présidente de la Société Française de Dermatologie

fcorgibet001@cegetel.rss.fr ; marie.beylot-barry@chu-bordeaux.fr

Le Comité Scientifique Temporaire (CST) Isotrétinoïne, constitué sous l'égide de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) et présidée par le Pr Bernard Guillot, a organisé une audition des parties prenantes dans ce dossier le 2 mars 2021, pour organiser le « *Renforcement de l'information des patients et des professionnels de santé sur les risques associés à l'isotrétinoïne* ».

Nous vous l'annonçons dans un numéro précédent de *Dermato Mag*, la Société Française de Dermatologie avait été saisie et chargée de déléguer des représentants auditionnés lors de ce CST. C'est le Pr Marie Beylot-Barry au nom des hospitalo-universitaires et le Dr Florence Corgibet au nom des libéraux qui ont assisté aux présentations et débats et ont été auditionnés.

Nous avons pu expliquer comment les dermatologues géraient la prescription d'isotrétinoïne en pratique, en décrivant la prise en compte de tous les effets indésirables, à la fois en amont de la prescription et pendant la durée du traitement. Marie Beylot-Barry a insisté en particulier sur le *caractère non négociable vis-à-vis de la prescription conjointe d'une contraception efficace*. Nous avons confirmé l'engagement du dermatologue dans l'initiation et le suivi de cette molécule dont, il faut le préciser, la *balance bénéfice-risque n'est pas remise en cause*. Nous avons souligné la nécessité d'un bon réseau entre professionnels de santé (médecin traitant, gynécologues, pharmaciens, ophtalmologistes ou psychiatres le cas échéant) et avons fait des propositions pour la mise à disposition de versions numériques des outils de communication, plus adaptées au quotidien des adolescents et adultes jeunes, leur apportant une aide au quotidien et les accompagnant pendant le traitement. Nous avons aussi proposé que les patients puissent avoir accès à une inscription sur une web-application (accessible sur leur smartphone) qui leur permettrait de recevoir des rappels pour les patients : date du test de grossesse, prise de la contraception, date du prochain rendez-vous, etc. comme cela se fait en

cancérologie. *Nous nous sommes positionnées dans l'idée que toute proposition pour améliorer l'information auprès des patients était la bienvenue de la part de la communauté des dermatologues.*

Ont été auditionnés également le Dr Catherine Droitcourt, dermatologue, un pharmacien, une sage-femme du Planning Familial, une gynécologue, un représentant de la Fédération Française de la Peau et des patientes ou familles de patients du collectif « Victimes de RoAccutane, Curacné, Procuta et génériques ». Dans le CST chargé d'élaborer ce renforcement de l'information, siégeaient des membres d'associations de patients, un médecin généraliste, une psychiatre, une pharmacienne d'officine, le Dr Bénédicte Lebrun-Vignes, dermatologue et membre du centre régional de pharmacovigilance d'Île-de-France, et le Pr Bernard Guillot en tant que président du CST. Toutes les présentations et les échanges, discussions comprises ont été filmés et sont disponibles en accès direct sur le site YouTube de l'ANSM [1].

Nous avons pu tout au long de cette journée écouter les diverses présentations, nous vous en livrons le résumé des points les plus importants, en particulier en ce qui concerne la problématique des grossesses sous isotrétinoïne et les risques psychiatriques, qui sont les deux sujets sur lesquels ce comité devait travailler pour renforcer l'information aux patients.

Troubles psychiatriques et isotrétinoïne

Une étude sur le risque psychiatrique associé à la prise d'isotrétinoïne en France entre 2009 et 2016 a d'abord été présentée par Catherine Droitcourt du Groupe de recherche en épidémiologie de la SFD. Cette étude en accès libre sur PubMed se proposait d'analyser l'association entre conduite suicidaire et association à l'isotrétinoïne à partir des bases de données de remboursement de l'assurance maladie française (SNDS) [2].

Cette étude se proposait de répondre à trois questions :

- 1) Y a-t-il une incidence plus élevée de TS hospitalisées chez les patients traités par isotrétinoïne avant, pendant et après le traitement par rapport à la population générale ?
- 2) Y a-t-il un effet déclencheur (effet trigger) entre l'initiation d'une cure d'isotrétinoïne et la survenue d'une TS ou d'un suicide ?
- 3) Quels sont les facteurs associés au risque de faire une TS au cours d'un traitement par isotrétinoïne ?

Ce travail ne met pas en évidence :

- de sur-risque de TS sous isotrétinoïne par rapport à la population générale ;
 - de sur-risque de TS et de suicide à l'initiation de la molécule ;
- Les facteurs de risque de TS sous isotrétinoïne sont les facteurs de risque en général de TS.

Cette étude relève par rapport à des études plus anciennes, une meilleure connaissance de ce risque potentiel mais également l'exclusion de la prescription d'isotrétinoïne des patients les plus à risque ce qui peut constituer un biais.

Les forces de ce travail issu d'une base nationale exhaustive sont d'être une étude récente de l'utilisation de l'isotrétinoïne, une cohorte plus large, une durée de suivi supérieure par rapport aux études précédentes. Ses faiblesses sont qu'elle n'analyse pas les données psychiatriques en dehors d'une hospitalisation (y compris suicide) et qu'il s'est avéré difficile de dissocier le risque lié à l'acné sévère du risque lié à l'utilisation de la molécule

À noter une publication des mêmes auteurs sur le même thème toujours en Open Access dans le JEADV [3].

Puis a été présentée une enquête nationale de pharmacovigilance réalisant une analyse médicale et pharmacologique des troubles psychiatriques sous isotrétinoïne sur la base des cas du Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance CRPV ainsi que des cas laboratoires.

449 cas ont été déclarés sur 30 ans dans les CRPV, dont 27 décès par suicides, 48 tentatives de suicides, 195 troubles dépressifs, 48 troubles anxieux, 47 troubles de l'humeur et du comportement, 44 troubles psychotiques... L'évolution est connue pour 385 traitements, favorable dans 42,9 % des cas après l'arrêt du traitement, sans amélioration dans 26 % des cas. Il y a eu 9 cas de rechallenge positif.

Les 27 décès par suicide concernaient dans 83 % des cas des sujets masculins d'âge moyen 19 ans sans antécédents psychiatriques dans 71 % des cas et dans un délai de survenue non limité aux trois premiers mois. Les 48 tentatives de suicide concernaient moins souvent des sujets masculins (54 % des cas), un peu plus jeunes (âge moyen 17 ans) avec des antécédents psychiatriques plus fréquents (29 % des cas). Par ailleurs un pic de fréquence est constaté pour ces événements dans les trois mois qui suivent l'arrêt de la molécule. Les observations sont similaires dans les cas laboratoires.

Il y a une plausibilité chronologique : rechallenges positifs, évolutions favorables à l'arrêt du traitement, troubles psychiatriques au-delà des trois premiers mois et à l'arrêt du traitement, voire quelques semaines après son arrêt alors que l'acné s'est améliorée.

Il y a une plausibilité biologique qu'on peut appeler un effet de classe des rétinoïdes : rôle de l'acide rétinoïque sur le système nerveux central (SNC) et son effet sur les transmissions monoaminergiques, modèle de dépression induite par l'acide rétinoïque chez la souris, dépression et idées suicidaires induites par l'alitrétinoïne alors que cette molécule est prescrite sur des terrains bien différents en terme d'âge et de comorbidités psychiatriques.

Au total donc il y a des arguments solides pour des effets indésirables neuropsychiatriques sur la base de cas individuels et par possible effet de classe des rétinoïdes (cf. alitrétinoïne) mais **il n'est pas mis en évidence un sur-risque populationnel** chez les adolescents et les adultes jeunes acnéiques dans les études pharmaco-épidémiologiques compte tenu d'un risque de base déjà

élevé du fait de leur pathologie. *Mais l'absence de mise en évidence d'un risque populationnel ne veut pas dire que le risque individuel n'est pas à considérer.*

La conclusion de cette présentation souligne que l'effet de la molécule sur le SNC a une probabilité plus grande d'avoir une traduction clinique sur un terrain déjà vulnérable, d'où la nécessité d'un bon interrogatoire de départ pour repérer les antécédents du patient. Le risque ne se limite pas aux trois premiers mois de traitement et peut concerner les mois qui suivent l'arrêt. Nous devons être sensibilisés au repérage des céphalées et/ou des troubles de la mémoire et de la concentration qui ont été identifiés comme ayant pu contribuer à l'émergence de manifestations psychiatriques. Il faut donc amplifier la communication sur les outils de minimisation des risques et rendre leur accès plus facile non seulement auprès des dermatologues mais aussi des médecins généralistes qui suivent ce traitement.

Nous devons être sensibilisés au repérage des céphalées et/ou des troubles de la mémoire et de la concentration qui ont été identifiés comme ayant pu contribuer à l'émergence de manifestations psychiatriques

Grossesse et isotrétinoïne

L'étude EPI-PHARE a analysé l'utilisation de l'isotrétinoïne orale en France entre 2010 et 2019 à partir de données issues du SNDS (Système National des Données de Santé).

En moyenne il y a 126 000 utilisateurs de l'isotrétinoïne par an dont 76 000 initiations, chiffres relativement stables entre 2011 et 2019 après une baisse entre 2010 et 2011.

En 2019, 59 419 hommes pour 63 161 femmes (48 % vs. 52 %) dont 30 % de femmes entre 15 et 19 ans, 26 % de femmes entre 20 et 24 ans, 16 % de femmes entre 25 et 29 ans et 25 % de femmes au-dessus de 30 ans ont été traités par isotrétinoïne. Il existe une augmentation de l'utilisation (+ 44 et 49 %) en 2011 et 2019 pour les femmes jeunes (entre 15 et 24 ans) et une baisse de l'utilisation (-22 % à -24 %) chez les hommes jeunes. Notons qu'encore actuellement en 2019, 11 % des initiations d'isotrétinoïne sont faites par les médecins généralistes. Raisons évoquées : l'accessibilité difficile du dermatologue ou des motifs socio-économiques.

1 747 grossesses exposées à l'isotrétinoïne sont survenues entre 2010 et 2019, (grossesse exposée voulant dire ayant reçu une prescription dans les 30 jours précédant la date de début de grossesse, ce qui ne veut pas dire que le traitement ait été effectivement pris...) soit un chiffre stable depuis 2010 de 175 grossesses exposées dont 54 % surviennent chez les 24-35 ans, période donc particulièrement à risque. Et il s'agit dans 72 % des

cas de prescriptions faites par les dermatologues. Ces grossesses n'ont pas toutes été interrompues et en moyenne on dénombre 31 naissances vivantes par an.

Une enquête nationale de pharmacovigilance ciblée sur les grossesses exposées entre 2012 et 2019 ayant fait l'objet d'une déclaration aux centres de pharmacovigilance, au CRAT ou aux laboratoires, relève un chiffre stable de 20 à 40 grossesses par an.

Les chiffres exacts de grossesses sous isotrétinoïne sont donc situés entre les données de ces deux études (175/an vs. 30/an). L'incidence des malformations dans cette enquête est de près de 19 %. Les chiffres montrent une diminution des grossesses déjà en cours au moment de l'instauration du traitement, des grossesses débutant dans le mois qui suit son arrêt, des femmes sans contraception et de l'automédication. La réalisation mensuelle du test de grossesse en permet une détection précoce dans 92 % des cas,

Les principales raisons de ces grossesses sont dans l'utilisation des microprogestatifs et des préservatifs seuls, le défaut d'observance pour les œstroprogestatifs, les grossesses survenant dans le mois qui suit l'arrêt soit par oubli soit par arrêt de la contraception orale, des inefficacités de la contraception mise en place en particulier les dispositifs intra-utérins (DIU) alors qu'ils sont considérés comme les plus sûrs puisque évitant l'oubli de prise. Là encore cette enquête retrouve le chiffre de plus de 20 % de grossesses menées à terme, un chiffre donc élevé. Signalons un cas récent (décembre 2020) de troubles du neuro-développement constatés chez un enfant né d'une grossesse exposée à l'isotrétinoïne et alors qu'il n'y avait pas de malformations détectables.

Rappelons que seule une méthode de contraception dont l'efficacité ne dépend pas de l'observance de l'utilisatrice est considérée comme hautement efficace, ce sont le DIU ou l'implant. En cas de mise en place d'un DIU, sa vérification doit être effectuée par une échographie à six semaines. Lorsque l'efficacité d'une méthode contraceptive dépend de l'observance de l'utilisatrice/eur comme les contraceptifs oraux et le préservatif, deux méthodes complémentaires correctement utilisées doivent être prescrites ainsi qu'une contraception d'urgence, c'est-à-dire la pilule du lendemain. Il existe depuis décembre 2018 des préservatifs remboursés en pharmacie de la marque EDEN sur prescription d'un médecin ou d'une sage-femme.

En cas de grossesse sous isotrétinoïne, il y a de moins en moins d'interruptions de grossesse et en particulier quand une grossesse survient dans le mois qui suit l'arrêt de la molécule, la grossesse est souvent poursuivie.

Données de prescriptions

Un des points principaux soulignés au cours de cette audition a été que la prescription d'isotrétinoïne chez près de 50 % des patients est faite sans cure préalable de cyclines *dans l'année qui précède*, contrairement à l'AMM et alors que dans le formulaire d'accord de soins pour les patientes, la notion « *d'acné sévère résistante à des cures appropriées de traitement classique* » est clairement mentionnée. Si ce point mérite d'être rappelé, il peut possiblement s'expliquer par une prescription de cyclines dans les années précédentes et on peut aussi penser que par exemple chez une femme de 25-30 ans, toujours affligée d'une acné rebelle, le prescripteur ait considéré qu'une énième cure de cyclines n'apporterait rien. D'autre part, même si cela n'explique pas ces 50 %, on peut aussi rappeler que les recommandations de la SFD, sous l'égide de la HAS réalisées en 2015, proposent l'isotrétinoïne en première intention dans des acnés très sévères et sans attendre 3 mois de cyclines dans des acnés sévères [4]. Il s'agit en tous les cas d'une décision qui doit être pesée et argumentée par un dermatologue.

Nous l'avons signalé, les données de prescription montrent qu'alors que la primo-prescription est réservée aux dermatologues, un nombre non négligeable de primo-prescriptions continue à être faite par des généralistes. Autant la participation du généraliste dans le parcours de soins est importante (renouvellement dans les règles de prescriptions, connaissance de la prescription faite par le dermatologue), autant nous considérons qu'il est indispensable que la décision de débiter un traitement par isotrétinoïne soit prise par un dermatologue. Le rôle du pharmacien dans le contrôle du respect de cette prescription doit être renforcé.

Dernière minute

Traitement de l'acné sévère : premières recommandations pour améliorer la sécurité d'utilisation de l'isotrétinoïne par l'ANSM du 5 mai 2021. Disponible à l'adresse suivante : <https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-de-lacne-severe-premieres-recommandations-pour-ameliorer-la-securite-dutilisation-de-lisotretinoine> 

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts en rapport avec l'article.

Références :

- 1- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Acné sévère : la vidéo du comité dédié au renforcement de l'information sur les risques associés à l'isotrétinoïne est disponible, publiée le 10/03/2021 - mise à jour le 14/04/2021. <https://ansm.sante.fr/actualites/acne-severe-la-video-du-comite-dedie-au-renforcement-de-linformation-sur-les-risques-associes-a-lisotretinoine-est-disponible>.
- 2- Droitcourt C, Nowak E, Rault C, *et al.* Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: a nationwide cohort and nested case-time-control study. *Int J Epidemiol* 2019 ; 48 (5) : 1623-35.
- 3- Droitcourt C, Poizeau F, Kerbrat S, *et al.* Isotretinoin and risk factors for suicide attempt: a population-based comprehensive case series and nested case-control study using 2010-2014 French Health Insurance Data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 ; 34 (6) : 1293-301.
- 4- Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, Bachelot A, *et al.* Guidelines for the management of acne: Recommendations from a French multidisciplinary group. *Br J Dermatol* 2017 ; 177 (4) : 908-913.