



*Fiches pratiques d'aide à la prescription des traitements systémiques  
chez l'adulte en âge de procréer, la femme enceinte et allaitante dans  
les principales maladies dermatologiques*

## **Synthèse des connaissances pour les principaux traitements systémiques utilisés en Dermatologie**

### **Rétinoïdes**

*Travail mené par le Dr Capucine DEFRANCE et le Pr Marie BEYLOT-BARRY*

Les rétinoïdes sont des molécules dérivées de la vitamine A. En dermatologie, trois molécules sont utilisées : l'isotrétinoïne dans l'acné, l'alitrétinoïne dans l'eczéma des mains et l'acitrétine dans le psoriasis.

*Le CRAT n'émet pas de recommandations pour l'alitrétinoïne.*

#### **a. Femmes en âge de procréer et grossesse**

##### **Le caractère tératogène et embryotoxique des rétinoïdes est bien établi.**

L'exposition au cours du premier trimestre est à l'origine de l'embryopathie à l'acide rétinoïque (1–3), caractérisée par une dysmorphie faciale avec des fentes labiales, des malformations cardio-vasculaires (anomalies conotruncales), des atteintes du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie), de l'oreille externe, thymiques, oculaires, des membres et du squelette. Il existe également des données quant à un risque de retards neurodéveloppementaux de révélation parfois tardive (1,2,4).

Par exemple, la prise d'isotrétinoïne serait associée à un syndrome malformatif dans 20 à 30% des cas selon les séries (1,2), parfois décrit après une prise unique (5).

Ils seraient également associés à un risque augmenté de fausse couche (3,6).

Il existe très peu de données vis-à-vis de l'exposition aux rétinoïdes aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres en raison de leur contre-indication pendant la grossesse.

##### **Ainsi, les rétinoïdes oraux sont absolument contre-indiqués pendant la grossesse (2,3).**

Chez la femme en âge de procréer, leur prescription est soumise à des conditions strictes définies par l'ANSM (Programme de Prévention de la Grossesse, tableau 1) avec des mesures additionnelles de réduction du risque régulièrement mises à jour :

- **Contraception obligatoire efficace** : dispositif intra-utérin ou implant, ou deux méthodes de contraception complémentaires (dont l'efficacité dépend de l'utilisateur) comme un contraceptif oral associé à un préservatif.
- Cette contraception sera débutée 1 mois avant l'initiation du traitement et poursuivie jusqu'à 1 mois après pour l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne (2).

L'acitrétine et son métabolite ont une demi-vie d'élimination plasmatique longue (respectivement 96h et 120h pour les valeurs extrêmes), il est donc éliminé du plasma au maximum en 36 jours (2). Dans certaines circonstances (ex : prise d'alcool), il est transformé en étrétinate. Ce métabolite hautement lipophile est stocké dans le tissu graisseux et peut être relargué dans la circulation sanguine, notamment en cas de perte de poids importante. La demi-vie de ce dernier est bien plus longue, de l'ordre de 4 mois, et peut être présent dans le sang jusqu'à 3 ans après la prise (1).

Le risque malformatif de l'acitrétine concerne essentiellement les grossesses survenant pendant le traitement et 2 mois après l'arrêt. Les données publiées sont peu nombreuses et il n'y a aucun tableau malformatif typique rapporté pour des fœtus conçus 36 jours ou plus après l'arrêt du traitement (2). Au-delà de 2 mois et pendant 3 ans après l'arrêt du traitement, ce risque serait donc moindre (en particulier chez les femmes n'ayant pas consommé d'alcool) mais il ne peut être totalement exclu en raison de la possible formation d'étrétinate (3). Ainsi, la contraception sera à poursuivre jusqu'à 3 ans après l'arrêt du traitement. Par ailleurs, la prise d'alcool est également contre-indiquée sous traitement et dans les 2 mois suivant l'arrêt du fait d'un risque de transformation en étrétinate.

- Surveillance mensuelle des  $\beta$ -HCG plasmatiques, à poursuivre jusqu'à 1 mois après l'arrêt pour l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne, 3 ans pour l'acitrétine.
- Information de la patiente, signature du formulaire d'accord de soins après information détaillée sur les risques, carte patiente, courrier de liaison...

**Du fait du risque tératogène et de la lourdeur du suivi et de sa prescription, l'acitrétine est à éviter chez la femme en âge de procréer**, en considérant avec attention les autres alternatives thérapeutiques avant de les prescrire.

L'isotrétinoïne et l'alitrétinoïne peuvent être prescrits en informant la patiente des modalités de prescription et suivi ainsi que de la nécessité d'une contraception efficace.

**En cas de découverte de grossesse sous rétinoïdes, ou dans le mois (ou 3 ans pour l'acitrétine) suivant l'arrêt**, le risque malformatif est important (3). Il faut arrêter immédiatement le traitement si en cours et contacter le CRAT pour une évaluation du risque au cas par cas et éventuellement discuter d'une interruption thérapeutique de grossesse (non systématique) (2).

En cas de poursuite de la grossesse, la surveillance échographique prénatale sera orientée sur le cœur, le système nerveux central et les oreilles fœtales (2).

Points à vérifier	Isotrétinoïne	Alitrétinoïne	Acitrétine
Documents d'information à remettre avant la prescription initiale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- brochure d'information destinée aux patient(e)s</li> <li>- carte-patiente</li> <li>- formulaire d'accord de soins pour les patientes traitées</li> <li>- courriers de liaison avec le professionnel de santé chargé de la contraception ou du suivi/renouvellement du traitement.</li> </ul>		
Evaluation du niveau de compréhension du risque tératogène	<p>Cette évaluation est réalisée à l'aide de la liste des points à vérifier incluse dans le formulaire d'accord de soins avant la première prescription et avant chaque renouvellement.</p> <p>Compléter et signer l'accord de soins avec la patiente avant la première prescription d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne ou d'acitrétine.</p>		
Carte-patiente	Cette carte patiente doit être complétée dès la première prescription ainsi qu'à chaque renouvellement et ce jusqu'à la dernière consultation.		
Mise en place d'une contraception efficace	<p>La patiente doit utiliser <b>au moins une</b> méthode de contraception <b>hautement efficace</b> (dont l'efficacité ne dépend pas de l'observance de l'utilisatrice telle que dispositif intra-utérin ou implant), ou <b>deux</b> méthodes de contraception complémentaires <b>correctement utilisées</b> (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur telles que contraceptif oral et préservatif).</p>		
	Depuis au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant <b>au moins 1 mois</b> après l'arrêt du traitement.	Depuis au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant <b>au moins 3 ans</b> après l'arrêt du traitement.	
Résultat négatif du test de grossesse sanguin prescrit le mois précédent et prescription d'un nouveau test à réaliser le mois suivant	Le test est réalisé de préférence quelques jours avant l'initiation du traitement (et au moins 1 mois après le début de la contraception), puis mensuellement dans les 3 jours précédant la consultation, puis <b>1 mois après l'arrêt du traitement.</b>	Le test est réalisé de préférence quelques jours avant l'initiation du traitement (et au moins 1 mois après le début de la contraception), puis mensuellement dans les 3 jours précédant la consultation, puis tous les 1 à 3 mois <b>pendant 3 ans après l'arrêt du traitement.</b>	
Contre-indication en cas de consommation d'alcool	Non applicable.		Le prescripteur doit avertir la patiente qu'il est contre-indiqué de consommer de l'alcool (boisson, aliment, médicament) pendant le traitement et durant les 2 mois qui suivent son arrêt.*

\* l'acitrétine peut se transformer en un métabolite également tératogène : l'étrétinate. La formation de ce métabolite est favorisée par la prise d'alcool (boisson, médicament, aliment) pendant le traitement et dans les 2 mois après l'arrêt du traitement. Il est considéré que ce métabolite, qui se stocke dans les graisses et dont la ½ vie d'élimination est d'environ 120 jours, est éliminé au bout de 3 ans.

**Tableau 1 : recommandations de mise en route des rétinoïdes chez la femme en âge de procréer.**

Source : <http://ansm.sante.fr/> - Guide du médecin pour la prescription d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne et d'acitrétine.

### **b. Allaitement**

Les rétinoïdes et leurs métabolites, hautement lipophiles, ont une longue demi-vie plasmatique, ce qui augmente le risque d'accumulation dans le lait et chez l'enfant (2,6,7), en raison d'une immaturité rénale et hépatique.

Ainsi, l'acitrétine est excrétée dans le lait maternel à hauteur de 1,5% de la dose maternelle (8).

Devant le peu d'expérience chez l'Homme, et de potentiels effets toxiques chez le nourrisson, **il n'est pas recommandé voire contre-indiqué d'allaiter sous rétinoïdes (3,7).**

Il n'y a pas de recommandations sur l'intervalle à respecter entre l'arrêt de l'acitrétine et de l'isotrétinoïne et la reprise de l'allaitement. Pour l'alitrétinoïne, il convient d'attendre 1 mois après l'arrêt pour allaiter (3).

### **c. Hommes en âge de procréer**

Les rétinoïdes n'ont pas montré d'effets mutagènes *in vitro* ou *in vivo* (3,4).

La dose de rétinoïdes dans le sperme de patients traités semble très faible (1,3,9,10). Selon l'ANSM et le résumé des caractéristiques du produit, les données actuelles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme de patients traités par rétinoïdes n'est pas suffisamment important pour être associé à un effet tératogène (1,3,4,11).

Par ailleurs, il n'y a pas à ce jour d'augmentation du risque malformatif ni de toxicité néonatale d'enfants nés de pères exposés lors de la conception ou la grossesse (1,10,12).

Ainsi, il n'est pas nécessaire d'arrêter le traitement chez un homme souhaitant concevoir (1,3,5). Certains auteurs suggèrent que, bien que le risque de cette exposition pendant la grossesse semble être très faible, du fait d'un manque de données, le port d'un préservatif peut se discuter si la partenaire est enceinte (51,84,107,108).

### **d. Fertilité**

Les données animales suggèrent un faible risque (3). A ce jour, le peu de données disponibles ne montrent pas d'effet négatif sur la fertilité masculine humaine (1,5,6,10,11,15). En revanche, il existe des cas rapportés de dysfonction érectile sous acitrétine (11) et isotrétinoïne (16).

Les données sont limitées concernant la fertilité féminine (5) mais les premières études avec l'isotrétinoïne ne semblent pas montrer d'altération chez l'humain (17).

### *En pratique – rétinoïdes*

#### ***Femmes en âge de procréer et grossesse***

- **STRICTEMENT CONTRE-INDIQUÉS CHEZ LA FEMME ENCEINTE.**
- **L'ACITRETINE EST A EVITER CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER.**
- S'ils s'avèrent nécessaires, une contraception efficace doit être débutée 1 mois avant le début du traitement et poursuivie dans un délai variable selon les molécules (3 ans pour l'acitrétine, 1 mois pour l'isotrétinoïne et l'alitrétinoïne).
- En cas de découverte de grossesse sous traitement, il faut l'arrêter aussitôt et avertir le CRAT pour discuter de la réalisation d'une interruption thérapeutique de grossesse.

#### ***Allaitement***

Il n'est pas recommandé voire contre-indiqué d'allaiter sous rétinoïdes.

#### ***Hommes en âge de procréer***

Pas de précautions particulières en l'absence de risque malformatif avéré.

## Références

1. Brown SM, Aljefri K, Waas R, Hampton P. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(1):2-18.
2. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Disponible sur <https://www.lecrat.fr/>.
3. Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
4. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol.* 2018;59(2):86-100.
5. Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(4):216-26.
6. McMullan P, Yaghi M, Truong TM, Rothe M, Murase JE, Grant-Kels JM. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: An update -- Part I: Pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2024;91(4):619-648.
7. Yaghi M, McMullan P, Truong TM, Rothe M, Murase JE, Grant-Kels JM. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: An update -- Part II: Lactation. *J Am Acad Dermatol.* 2024;91(4):651-668.
8. Rollman O, Pihl-Lundin I. Acitretin excretion into human breast milk. *Acta Derm Venereol.* 1990;70(6):487-90.
9. Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Sauer J, Brown T, Weidekamm E, Meyer I, et al. Low levels of alitretinoin in seminal fluids after repeated oral doses in healthy men. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36 Suppl 2:12-7.
10. Zakhem GA, Motosko CC, Mu EW, Ho RS. Infertility and teratogenicity after paternal exposure to systemic dermatologic medications: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;80(4):957-69.
11. Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, Bramer W, van Puijenbroek E, Hazes JMW, et al. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2020;26(6):961-1001.
12. Kumar P, Das A, Lal NR, Jain S, Ghosh A. Safety of important dermatological drugs (retinoids, immune suppressants, anti androgens and thalidomide) in reproductively active males with respect to pregnancy outcome: A brief review of literature. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(5):539-46.
13. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):281-317.
14. Hui EX, Huang X, Oon HH. Review of dermatologic medications and impact on male fertility, sexual dysfunction and teratogenicity. *Andrology.* 2022;10(7):1272-85.
15. Parsch EM, Ruzicka T, Przybilla B, Schill WB. Andrological investigations in men treated with acitretin (Ro 10-1670). *Andrologia.* 1990;22(5):479-82.
16. Healy D, Le Noury J, Mangin D. Enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, 5 $\alpha$ -reductase inhibitors and isotretinoin: 300 cases. *Int J Risk Saf Med.* 2018;29(3-4):125-34.

17. Haroun AM, Ibrahim MA, Soliman AS, Abdel-Ghaffar AO, Shams GM. Systemic isotretinoin for acne treatment: Ovarian reserve is safe with the low dose. *Dermatol Ther.* 2022;35(11):e15811.