



Isotrétinoïne orale

Renforcement du Programme de Prévention des Grossesses et rappel sur la survenue éventuelle de troubles psychiatriques

Information destinée aux dermatologues et pharmaciens d'officine

Madame, Monsieur, Cher confrère,

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) souhaite vous rappeler les mises en garde et les précautions d'emploi de l'isotrétinoïne.

L'isotrétinoïne est actuellement commercialisée en France dans 4 spécialités : Contracné[®] (laboratoires Bailleul-Biorga), Curacné[®] (laboratoires Pierre-Fabre), Procuta[®] (laboratoires Expanscience), Isotrétinoïne Teva[®] (laboratoires Téva).

L'isotrétinoïne est indiquée dans le traitement des **acnés sévères** telles que acné nodulaire, acné conglobata, ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

Le rapport bénéfice-risque de l'isotrétinoïne a été évalué comme étant favorable dans le cadre du respect de cette indication et des mesures de suivi prévues par les mentions légales.

➤ Compte tenu du **caractère tératogène** de l'isotrétinoïne, un plan de gestion des risques a été mis en place. Il comprend en particulier un **Programme de Prévention des Grossesses**, la diffusion d'outils d'information et d'éducation, la surveillance des autres risques liés à l'utilisation de ce médicament.

➤ En outre, la survenue éventuelle des **troubles psychiatriques** au cours d'un traitement par isotrétinoïne doit être surveillée. Il est important de respecter les mises en garde et les précautions d'emploi afférentes au RCP.

Nous souhaitons attirer votre attention sur des informations importantes concernant le renforcement du Programme de Prévention des Grossesses, et vous rappeler l'importance de la surveillance des patients sur le plan psychiatrique.

1) Renforcement du Programme de Prévention des Grossesses :

La notification de cas de grossesses exposées à l'isotrétinoïne a conduit l'Afssaps à mener une quatrième enquête officielle. Malgré le programme de prévention des grossesses, les résultats ont montré une augmentation de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne entre janvier 2003 et décembre 2006 par rapport à l'enquête précédente qui couvrait la période de janvier 1999 à décembre 2002. Ces résultats conduisent l'Afssaps à renforcer les mesures de minimisation par la mise à disposition prochainement d'un **carnet-patiente**.

Vous pouvez retrouver l'ensemble des résultats de cette enquête dans le compte-rendu de la réunion du 30 septembre 2008, disponible sur le site internet de l'Afssaps à la rubrique 'Publications' => Comptes-rendus de commissions => Commission nationale de pharmacovigilance, à l'adresse suivante : <http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Comptes-rendus-de-commissions#med>

⚡ L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes susceptibles de procréer, excepté lorsque toutes les conditions énoncées dans le programme de prévention des grossesses sont réunies.

- Avant de débiter le traitement, les patientes doivent :
 - être informées et comprendre le caractère tératogène de l'isotrétinoïne et la nécessité d'éviter toute grossesse,
 - recevoir un carnet patiente rappelant les conditions du programme de prévention des grossesses et une brochure d'information sur la contraception,
 - lire attentivement et signer un accord de soins et de contraception dont un exemplaire est à conserver dans leur carnet,
 - utiliser une contraception efficace depuis au moins 4 semaines,
 - présenter un test sérologique de grossesse négatif réalisé dans les 3 jours précédant la première prescription.

- Pendant et 1 mois après l'arrêt du traitement, les patientes doivent :
 - présenter le carnet patiente à chaque consultation et lors de chaque délivrance du médicament,
 - poursuivre la méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement,
 - effectuer un test sérologique de grossesse tous les mois dans les trois jours précédant la prescription mensuelle d'isotrétinoïne.

⚡ Le prescripteur doit reporter systématiquement la date et les résultats des tests de grossesse dans le carnet de suivi de la patiente.

⚡ La délivrance d'isotrétinoïne devra avoir lieu au plus tard 7 jours après la prescription et au vu du carnet de suivi complété.

⚡ Si ces conditions ne sont pas respectées, aucune délivrance ne devra se faire.

- poursuivre la méthode de contraception efficace 1 mois après l'arrêt du traitement,
- effectuer un test sérologique de grossesse 5 semaines après la fin du traitement.

⚡ Nous vous rappelons qu'en cas de grossesse survenant pendant le traitement par isotrétinoïne, celui-ci doit être immédiatement interrompu. La patiente doit être adressée à un médecin spécialiste compétent en tératologie qui pourra évaluer le risque pour l'enfant à naître et la conseiller.

2) Troubles psychiatriques : rappels et modalités de surveillance

L'acné, en particulier sévère, peut s'accompagner, en dehors de tout traitement, de troubles de l'humeur, de dépression, d'une altération de l'image de soi, parfois favorisés par la période de l'adolescence.

Des cas de dépression, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques ainsi que de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été signalés lors d'un traitement par isotrétinoïne.

A ce jour, depuis la commercialisation de l'isotrétinoïne en France, une centaine d'observations ont été rapportées à la pharmacovigilance, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes. Les troubles psychiatriques ont déjà fait l'objet de mises en garde et précautions d'emploi respectivement en 1989, 1997, 1998 et 2004. (voir les rubriques 4.4 Mise en garde et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables du RCP).

Les études publiées dans la littérature scientifique (cf références bibliographiques ci-dessous) n'ont pas permis d'établir une association entre la dépression et la prise d'isotrétinoïne. La plus récente étude, celle d'Azoulay et collaborateurs, est la seule à montrer une augmentation significative des dépressions chez des patients traités par isotrétinoïne orale. Cependant cette étude présente de nombreuses limites méthodologiques qui restreignent la portée des principaux résultats.

Bien que l'ensemble des données issues de la notification spontanée et des études ne permettent pas d'établir une association entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques, il convient d'insister à nouveau sur l'importance d'observer une **grande vigilance** afin de détecter et prendre en charge de manière précoce et adaptée toute modification de l'état habituel du patient.

Aussi, avant de débuter le traitement, tous les patients, hommes et femmes, doivent :

- être informés sur le **risque éventuel de survenue de troubles psychiatriques**. Une discussion sur les difficultés psychologiques possibles au cours de l'acné et/ou de son traitement doit avoir lieu avec les parents des patients mineurs,
- faire part de leurs antécédents personnels et familiaux de troubles psychiatriques.

Pendant et après l'arrêt du traitement, les patients doivent :

- informer leur médecin de tout changement d'humeur ou de comportement.

📌 **Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients présentant des antécédents de dépression et de surveiller des éventuels signes de dépression chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.**

📌 Par ailleurs, il est recommandé de **diriger votre patient vers une consultation psychiatrique** en cas de :

- verbalisation d'idées suicidaires,
- manifestations d'agressivité envers l'entourage perturbant la vie familiale ou sociale ou troubles significatifs du comportement,
- persistance et/ou aggravation de symptômes dépressifs,
- en cas de demande spontanée du patient,
- et de manière générale dès qu'il existe un doute.

3) Autres effets indésirables

L'isotrétinoïne peut être responsable d'autres effets indésirables, en particulier hépatiques qui nécessitent un bilan biologique régulier. Pour de plus amples informations, il vous est recommandé de vous référer aux rubriques 4.4 et 4.8 du RCP.

Nous vous rappelons que toute grossesse et tout effet indésirable grave ou inattendu doivent être notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site de l'Afssaps : www.afssaps.fr ou dans le dictionnaire Vidal®).

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher confrère, à l'assurance de notre considération distinguée.

Jean MARIMBERT
Directeur Général de
l'Afssaps

Dr Philippe BEAULIEU
Président de la
Fédération Française de Formation
Continue et d'Evaluation en
Dermatologie-Vénérologie

Pr. Pierre WOLKENSTEIN
Président de la
Société Française de Dermatologie

Références bibliographiques

- Azoulay et al. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69(4): 526-532
- Bigby M. Does isotretinoin increase the risk of depression? *Arch Dermatol*, 2008; 144: 1197-1199
- Chia CY et al. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol* 2005; 141(5): 557-60
- Dreno B et al. Isotretinoin and psychiatric side effects: facts and hypothesis. *Expert Rev Dermatol* 2008; 3(6): 711-20
- Ferahbas A et al. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatol Treat* 2004; 15(3): 153-7
- Hull PR et al. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *J Cutan Med Surg* 2000; 4(2): 66-70
- Jick SS et al. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1231-36
- Kellett SC et al. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol* 2005; 15(6): 484-8
- Ng CH et al. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Austr J of Dermatol* 2002; 43(4): 262-8
- Rubinow DR et al. Reduces anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(1): 25-32
- Sundström A et al. Suicidal behaviour in a cohort of Swedish patients with severe acne treated with isotretinoin, 24th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management

Mai 2009

Questions / Réponses

Point d'information sur isotrétinoïne et la survenue éventuelle de troubles psychiatriques

1. Qu'est ce que l'acné ?
2. Dans quel cas l'isotrétinoïne orale peut-elle être utilisée ?
3. Sous quels noms ce médicament est-il commercialisé en France ?
4. Qui peut prescrire l'isotrétinoïne ?
5. La prise d'isotrétinoïne orale entraînerait des effets indésirables psychiatriques tels que dépression, idées suicidaires et voire même des suicides. Qu'en est-il réellement ?
6. L'acné sévère a-t-elle des répercussions psychiatriques par elle-même ?
7. Comment détecte-t-on la dépression ?
8. Combien y a-t-il eu de cas de suicides en France ?
9. Combien de patients sont traités par isotrétinoïne chaque année en France ?
10. Quelle est la fréquence du suicide dans la population générale ?
11. Il semblerait que certains prescripteurs ne soient pas assez informés du risque possible de troubles psychiatriques. Quelles actions ont été entreprises ?
12. Pourquoi le carnet destiné aux patientes a-t-il été ajouté au Programme de Prévention de Grossesses ?

1. Qu'est ce que l'acné ?

L'acné est une maladie bénigne de la peau due à la dilatation des follicules pileux qui se trouvent à la racine des poils et qui contiennent des glandes sébacées (glandes qui sécrètent une substance grasse et protectrice de la peau, appelée sébum). Il se forme alors des comédons (points noirs) qui vont obstruer le follicule puis s'enflammer.

Le visage est la zone la plus fréquemment atteinte, mais le dos, le cou et la partie antérieure du thorax peuvent également être concernés.

Conformément aux « Recommandations de Bonne Pratique : Traitement de l'acné par voie locale et générale¹ », le traitement doit être adapté en fonction du type d'acné et de son intensité.

2. Dans quel cas l'isotrétinoïne orale peut-elle être utilisée ?

L'isotrétinoïne n'est indiquée que dans le traitement des acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives). Elle ne doit être prescrite qu'en cas d'échec des traitements classiques, notamment ceux associant un antibiotique par voie orale et un traitement local.

3. Sous quels noms ce médicament est-il commercialisé en France ?

A ce jour, quatre génériques sont commercialisés en France : Curacné[®] Gé (Pierre Fabre Dermatologie) et Procuta[®] Gé (Expanscience) depuis mai 2002, Contracné[®] Gé (Bailleul-Biorga) depuis mai 2005 et Isotrétinoïne TEVA (Laboratoires Téva) depuis septembre 2008.

Roaccutane® (Roche), qui est le médicament d'origine, n'est plus commercialisé en France depuis septembre 2008.

4. Qui peut prescrire l'isotrétinoïne ?

L'isotrétinoïne peut être prescrite par tout médecin, ayant l'expérience de son utilisation et la connaissance des risques et de la surveillance qu'elle impose. En pratique, ce sont en grande majorité les dermatologues qui le prescrivent (90%).

5. La prise d'isotrétinoïne orale entraînerait des effets indésirables psychiatriques tels que dépression, idées suicidaires et voire même des suicides. Qu'en est-il réellement ?

Le rôle éventuel de l'isotrétinoïne dans la survenue de troubles psychiatriques (tels que dépression, idées suicidaires et suicides, en particulier chez les adolescents) fait partie des préoccupations de l'Afssaps depuis plusieurs années.

En 2008, l'Afssaps a donc réuni un groupe d'experts dermatologues, psychiatriques/pédo-psychiatres et épidémiologistes afin de revoir les données disponibles, notamment les études publiées dans la littérature scientifique²⁻¹⁰. Une seule étude récente² montre une augmentation significative des dépressions chez des patients traités par isotrétinoïne orale. Cependant, les méthodes utilisées pour cette étude rendent les résultats peu fiables.

A ce jour, le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques n'est donc pas établi, au niveau d'une population de patients.

6. L'acné sévère a-t-elle des répercussions psychiatriques par elle-même ?

L'acné dans sa forme sévère constitue une atteinte à l'image de soi. Elle peut avoir un retentissement psychosocial important et être responsable d'une altération de la qualité de vie.

Il a été montré que le taux de symptômes dépressifs est statistiquement significativement plus élevé chez les patients acnéiques garçons et filles que chez les non-acnéiques (20 à 51% versus 14 à 20%)¹¹.

Il est important de rappeler que la guérison des acnés sévères par l'isotrétinoïne se traduit le plus souvent par une amélioration de la qualité de vie et des conséquences psychologiques qui découlent de l'acné¹²⁻¹³.

7. Comment détecte-t-on la dépression ?

La dépression se manifeste par un changement du comportement habituel et une multitude de signes variant selon la personne et les moments. Elle peut se caractériser par des signes physiques (fatigue permanente, troubles du sommeil, modification de l'appétit), des signes psychologiques (anxiété, changement d'humeur) et/ou des signes émotionnels (perte de plaisir ou d'intérêt pour des activités sociales ou sportives, crises de larmes).

La dépression de l'adolescent peut s'exprimer par un désinvestissement scolaire brutal, par des plaintes somatiques masquant la dépression chez les filles, ou par des passages à l'acte (agressifs ou anti-sociaux) chez le garçon. Ces troubles sont distincts de la « crise d'adolescence ».

Toutefois, le diagnostic de dépression ne peut être confirmé qu'à l'issue d'une évaluation clinique de tous les symptômes et critères définis par les classifications internationales : DSM-IV (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) ou CIM 10 (Classification Internationale des Maladies). L'appréciation de l'intensité des symptômes relève de l'évaluation clinique et éventuellement d'échelles validées.

Les patients ou leur entourage ne doivent pas hésiter à faire part à leur médecin les changements d'humeur ou de comportement qu'ils auraient pu constater.

8. Combien y a-t-il eu de cas de suicides en France ?

De 1986 à avril 2009, une vingtaine de cas de suicides ont été déclarés à l'Afssaps chez des patients traités par isotrétinoïne, sans qu'un lien de cause à effet n'ait pu être établi.

9. Combien de patients sont traités par isotrétinoïne chaque année en France?

On estime qu'environ 100 000 patients (dont autant de femmes que d'hommes) sont traités chaque année en France par l'isotrétinoïne, soit plus de 2 millions de patients depuis sa commercialisation. Environ 45% des patients sont âgés de 14 à 19 ans.

10. Quelle est la fréquence du suicide dans la population générale ?

Selon les données de l'INSERM, en 2002 le taux de suicide par an en France métropolitaine était de 17,8 pour 100 000 habitants.

Il convient de préciser que, pour la population dans laquelle se trouvent la majorité des patients traités par isotrétinoïne, l'incidence des décès par suicide est de 7,6 pour 100 000 habitants pour les 15-24 ans et de 16,4 pour 100 000 habitants pour les 25-34 ans. Le suicide représente la 2^{ème} cause de mortalité après les accidents de la circulation.

Par ailleurs, chaque année en France, plus de 500 jeunes se donnent la mort et 6,5% des jeunes élèves de l'enseignement secondaire ont fait une tentative de suicide¹⁴.

11. Il semblerait que certains prescripteurs ne soient pas assez informés du risque possible de troubles psychiatriques. Quelles actions ont été entreprises ?

Les premières actions de l'Afssaps remontent à 1998 avec la diffusion d'une lettre aux professionnels de santé, recommandant une vigilance particulière pour les patients avec des antécédents psychiatriques et l'arrêt précoce de l'isotrétinoïne en cas de signes évocateurs de dépression.

En 2004, suite à la réévaluation européenne, il a été ajouté dans la fiche d'information pour les professionnels de santé (RCP) et dans la notice destinée au patient de toutes les spécialités à base d'isotrétinoïne, la nécessité de surveiller étroitement les patients pendant le traitement en particulier en cas d'antécédents de dépression ; ceci afin de rechercher d'éventuels signes de dépression et d'avoir recours à un traitement approprié si nécessaire. L'indication de l'isotrétinoïne a été aussi restreinte aux acnés sévères résistantes aux traitements classiques bien conduits, notamment ceux comportant des antibiotiques par voie orale et un traitement local.

En novembre 2007, l'Agence a publié un communiqué de presse sur son site Internet rappelant la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis des patients présentant des antécédents psychiatriques.

Afin de sensibiliser de nouveau les professionnels de santé, l'Afssaps, en collaboration avec la Société Française de Dermatologie et la Fédération Française de Formation Continue et d'Evaluation en Dermatologie-Vénérologie, a adressé le 25 mai 2009 une lettre aux dermatologues et aux pharmaciens d'officine pour les informer des données disponibles sur le lien éventuel entre isotrétinoïne et la survenue des troubles psychiatriques, leur rappeler les mises en garde et précautions d'emploi, les appeler à la prudence et à la surveillance des troubles psychiatriques chez les patients traités et les inciter à adresser, si besoin, les patients vers une consultation de psychiatrie. Cette lettre précisait également les nouvelles conditions du Programme de Prévention de Grossesses, avec l'introduction du carnet destiné aux patientes. Cette communication sera relayée par le Conseil National de l'Ordre des Médecins auprès des médecins généralistes.

La réflexion ne se limite pas uniquement à la France mais fait également l'objet de discussions (recommandations, mesures de minimisation) au niveau européen.

12. Pourquoi le carnet destiné aux patientes a-t-il été ajouté au Programme de Prévention de Grossesses ?

Les résultats de la quatrième et dernière enquête officielle concernant isotrétinoïne et grossesses¹⁵ montrent, malgré le Programme de Prévention des Grossesses, une augmentation de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne entre janvier 2003 et décembre 2006 par rapport à l'enquête précédente qui couvrait la période de janvier 1999 à décembre 2002.

Compte tenu du risque de malformations graves chez l'enfant à naître, ces résultats ont conduit l'Afssaps à renforcer les mesures de minimisation par la mise à disposition prochaine d'un carnet destiné aux patientes.

¹ Recommandations de Bonne Pratique – Traitement de l'acné par voie locale et générale –

Afssaps, 27 novembre 2007

² Azoulay et al. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69(4): 526-532

³ Bigby M. Does isotretinoin increase the risk of depression? *Arch Dermatol*, 2008; 144: 1197-1199

⁴ Chia CY et al. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol* 2005; 141(5): 557-60

⁴ Dreno B et al. Isotretinoin and psychiatric side effects: facts and hypothesis. *Expert Rev Dermatol* 2008; 3(6): 711-20

⁵ Ferahbas A et al. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatol Treat* 2004; 15(3): 153-7

⁶ Hull PR et al. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *J Cutan Med Surg* 2000; 4(2): 66-70

⁷ Jick SS et al. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1231-36

⁸ Kellett SC et al. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol* 2005; 15(6): 484-8

⁹ Ng CH et al. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Austr J of Dermatol* 2002; 43(4): 262-8

¹⁰ Sundström A et al. Suicidal behaviour in a cohort of Swedish patients with severe acne treated with isotretinoin, 24th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management

¹¹ Dalgard et al. Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: results from a population survey. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59:746-51.

¹² Rubinow DR et al. Reduces anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(1): 25-32

¹³ Hull SM et al. Treatment of the depressed and dysmorphic acne patient. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16(3): 210-1

¹⁴ Stheneur C. Tentative de suicide : comment repérer un adolescent en danger ? *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2006;19:218-22.

¹⁵ Compte-rendu de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 30 septembre 2008 : <http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Comptes-rendus-de-commissions#med>