

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 générale<sup>1</sup> », 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<sup>®</sup> Gé (Pierre Fabre Dermatologie) et Procuta<sup>®</sup> Gé (Expanscience) depuis mai 2002, Contracné<sup>®</sup> 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 scientifique<sup>2-10</sup>. Une seule étude récente<sup>2</sup> 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%)<sup>11</sup>.

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'acné<sup>12-13</sup>.

#### **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<sup>ème</sup> 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 suicide<sup>14</sup>.

## 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 grossesses<sup>15</sup> 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.

---

<sup>1</sup> Recommandations de Bonne Pratique – Traitement de l'acné par voie locale et générale – Afssaps, 27 novembre 2007

<sup>2</sup> 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

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

<sup>4</sup> 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

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

<sup>5</sup> 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

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

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

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> 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

<sup>10</sup> 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

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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

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

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

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