



## 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<sup>®</sup> (laboratoires Bailleul-Biorga), Curacné<sup>®</sup> (laboratoires Pierre-Fabre), Procuta<sup>®</sup> (laboratoires Expanscience), Isotrétinoïne Teva<sup>®</sup> (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](http://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