

**Étude de cohorte sur le respect des conditions de prescription et de délivrance de
l'acitrétine chez les femmes en âge de procréer durant la période 2007 à 2012.**

Rapport final du 27/01/2014

Etude réalisée en collaboration par les deux services :

***Département d'études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance
maladie***

Myriam Mezzarobba, Alain Weill, Philippe Ricordeau

***Pôle Epidémiologie des produits de santé de l'Agence nationale de sécurité du
médicament et des produits de santé***

Fanny Raguideau, Mahmoud Zureik

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Glossaire	5
1. Contexte	6
2. Objectif	8
3. Méthode	8
3.1. Source des données	8
3.2. Sélection de la population	9
3.3. Durée du suivi.....	10
3.4. Mesure de la réalisation des tests de grossesse.....	11
3.5. Mesure du nombre de grossesse.....	12
3.6. Analyse de sensibilité.....	12
3.7. Extraction et analyse des données	12
4. Résultats.....	13
4.1. Caractéristiques de la population de l'étude	13
4.2. Médecins prescripteurs.....	15
4.3. Tests de grossesse	17
4.4. Grossesses	19
4.5. Analyse de sensibilité.....	21
5. Discussion	22
6. Conclusion.....	25

Résumé

Contexte : L'acitrétine est un analogue synthétique oral de l'acide rétinoïque commercialisé dans la plupart des pays européens depuis 1988. Il est principalement utilisé dans le traitement des formes sévères de psoriasis. Comme tous les rétinoïdes systémiques, l'acitrétine est tératogène. En raison de la transestérification de l'acitrétine en étrétinate, un métabolite de plus longue demi-vie formé en présence d'alcool, la grossesse doit être évitée pendant au moins deux ans après l'arrêt du traitement. Une prévention stricte de la grossesse chez les utilisatrices d'acitrétine en âge de procréer est nécessaire.

Objectif : Évaluer le respect des recommandations de prévention de la grossesse, par la description de la réalisation de tests de grossesse et de la survenue de grossesses.

Méthodes : Une cohorte de 7 663 femmes âgées de 15 à 49 ans, débutant un traitement par acitrétine entre janvier 2007 et décembre 2012, a été identifiée à partir des bases de données françaises du SNIIRAM (Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie, données de remboursement) et du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information, données d'hospitalisations). Les tests de grossesse ont été identifiés à partir des remboursements de tests biologiques de (β) hCG, et leur fréquence a été étudiée dans un délai de 3 jours avant la délivrance. Les grossesses ont été identifiées par un séjour hospitalier lié à une grossesse ou par la réalisation d'une interruption volontaire de grossesse médicamenteuse en ambulatoire. Les grossesses sélectionnées pour leur risque tératogène potentiel étaient celles en cours au moment d'une délivrance d'acitrétine ou ayant débuté dans les deux années suivant la dernière délivrance.

Résultats : Un test de grossesse a été réalisé dans seulement 11,0 % des initiations et rarement effectué pendant le traitement ou dans les 24 mois suivant l'arrêt du traitement. Les recommandations de prévention de la grossesse étaient un peu plus respectées par les dermatologues, avec un test de grossesse réalisé dans 15,0 % des initiations (*versus* 3,6 % pour les médecins généralistes, $p < 0,001$), bien que ce taux soit resté très faible. En outre, 357 grossesses ont été identifiées, correspondant à 25 grossesses pour 1 000 personnes-années à risque de tératogénicité.

Conclusion : Cette étude a montré le non respect des recommandations de prévention de grossesse chez les femmes traitées par acitrétine en France. Les médecins, les pharmaciens et les patientes doivent être mieux informés du risque tératogène de l'acitrétine et respecter les mesures de prévention de la grossesse.

Mots clés : cohorte, bases de données administratives, acitrétine, recommandations de prévention de grossesse, grossesse, risque tératogène.

Abstract

Purpose: Acitretin is an oral synthetic aromatic analogue of retinoic acid available in most European countries since 1988. It is used mainly for treatment of severe forms of psoriasis. Like all systemic retinoids, acitretin is teratogenic. Due to transesterification of acitretin to etretinate, a metabolite with longer half-life, in presence of ethanol, pregnancy should be avoided for at least 2 years after treatment discontinuation. Strict pregnancy prevention in female acitretin users of childbearing age is required.

Objectives: To assess compliance with pregnancy prevention recommendations, specifically looking at pregnancy testing (PT) compliance and pregnancy occurrence.

Methods: A cohort of 7,663 women aged 15-49 years initiating an acitretin treatment from January 2007 to December 2012 was identified using French SNIIRAM (reimbursement data) and PMSI (hospitalisations data) databases. Pregnancy Tests (PTs) were identified from reimbursed serum (β) hCG laboratory PTs. In order to fulfil PT criteria, patients who started treatment needed to have a PT performed 3 or fewer days before they bought acitretin. Pregnancies were identified based on hospital stay related to a pregnancy or outpatient's medicinal abortion. The pregnancies screened for their potential teratogenic risk were those confirmed during acitretin treatment or which began within two years after the last acitretin supply.

Results: A pregnancy test was performed in only 11.0% of initiation and rarely performed during treatment or during the 24 months period following treatment discontinuation. Compliance to the pregnancy prevention recommendations seemed somewhat better by dermatologists while remaining very weak, with a PT performed in 15.0% of initiation (vs. 3.6% for general practitioners, $p < 0.001$). Moreover, 357 pregnancies were reported corresponded to 25 pregnancies per 1,000 person-years at risk of teratogenicity.

Conclusion: This study showed the non-compliance of pregnancy prevention recommendations of acitretin treatment in France. Physicians, pharmacists and patients should be better informed about acitretin's risk of teratogenicity and these pregnancy prevention recommendations.

Key words: cohort, administrative database, acitretin, pregnancy prevention recommendations, pregnancies, teratogen risk

Glossaire

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CIM-10	10ème version de la Classification internationale des maladies
CMUc	Couverture Maladie Universelle complémentaire
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CPD	Conditions de prescription et de délivrance
DAS	Diagnostic associé
DESP	Département d'études en santé publique
DP	Diagnostic principal
DR	Diagnostic relié
hCG	Hormone chorionique gonadotrope
IC	Intervalle de confiance
IVG	Interruption volontaire de grossesse
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PPG	Programme de prévention des grossesses
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNIIRAM	Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie

1. Contexte

L'acitrétine, commercialisée sous le nom de Soriatane®, est un rétinoïde aromatique de synthèse de deuxième génération qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) français en 1988. Elle est indiquée en dermatologie pour les formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associée à la puvathérapie, pour des dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation et pour des formes sévères de lichen-plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles. L'acitrétine est utilisée, dans 80 % des prescriptions, dans le traitement des formes sévères de psoriasis. Le psoriasis est une maladie essentiellement cutanée, inflammatoire et auto-immune, chronique évoluant par cycles avec une alternance de phases de poussées et de rémissions. Il s'agit d'une pathologie concernant 1 à 3 % de la population générale sans distinction de sexe ni d'âge (1).

L'acitrétine, tout comme les autres rétinoïdes systémiques, est un puissant tératogène, c'est-à-dire à l'origine de malformations fœtales quand elle est administrée à une femme enceinte ou en période préconceptionnelle (2, 3). En effet, la prise de rétinoïdes exogènes peut perturber le rôle clé joué par l'acide rétinoïque (un dérivé de la vitamine A) dans l'organogenèse, conduisant ainsi à des malformations fœtales. Ces malformations incluent des anomalies du système nerveux central, des dysmorphies faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe, des anomalies oculaires et cardiovasculaires, ainsi que des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes (4). Des études expérimentales chez l'animal ont mis en évidence les mêmes anomalies que celles rapportées chez l'homme (5). Une étude de cohorte a mis en évidence une augmentation du risque de malformation fœtale chez 154 femmes enceintes exposées à l'isotrétinoïne en début de grossesse (RR=25,6 [IC 95 % : 11,4-57,5]) par rapport à la population générale (6). Le risque d'avortement spontané est également augmenté (7).

Les demi-vies d'élimination de l'acitrétine et de son métabolite, le 13-cis-acitrétine, sont comprises respectivement entre 33 et 96 heures et 28 et 57 heures. Ainsi, un minimum de deux mois est nécessaire pour une élimination complète du médicament. Cependant, en présence d'alcool, il a été montré que l'acitrétine était métabolisée en étrétinate (8, 9, 10, 11). L'étrétinate a été retiré du marché dans les années 1980 en raison de son mauvais profil pharmacocinétique. Il s'accumule dans les tissus adipeux, et possède ainsi une longue demi-vie d'élimination, jusqu'à 175 jours (12). Des cas de tératogénicité survenant plus d'un an après l'arrêt d'étrétinate ont été publiés (6). La formation d'étrétinate après la prise d'acitrétine est directement corrélée à la quantité d'alcool ingérée, des concentrations

sanguines d'étrétinate plus importantes ayant été retrouvées avec des quantités d'alcool ingérées supérieures. La concentration plasmatique minimale d'acitrétine et de ses métabolites associée au risque de tératogénicité n'est pas connue. Compte tenu de ces informations, les recommandations de contraception, qui étaient de deux mois après l'arrêt du traitement au moment de la commercialisation, ont été étendues à deux ans en 1999.

Plus récemment, le cadre réglementaire d'utilisation de Soriatane[®] a été renforcé, avec la mise en place d'un programme de prévention des grossesses (PPG) et de nouvelles conditions de prescription et délivrance chez la femme en âge de procréer (Tableau 1). Ainsi, depuis mars 2012, un test de grossesse (hCG plasmatique) doit être réalisé tous les mois, dans les trois jours précédant la prescription d'acitrétine. Un test de grossesse est également recommandé deux mois après l'arrêt du traitement puis régulièrement pendant les deux ans suivant la prise de la dernière dose d'acitrétine. La prescription doit s'accompagner d'une contraception efficace sans interruption, qui doit avoir été mise en place depuis au moins un mois à l'initiation du traitement, durer tout au long de celui-ci et pendant les deux ans suivant la prise de la dernière dose de traitement.

Tableau 1 : Comparaison des conditions réglementaires en France de prescription et de délivrance de l'acitrétine avant et après mars 2012

	RCP* (1999 à mars 2012)	RCP* (à partir de mars 2012)
Conditions de prescription et de délivrance (CPD)	Liste 1 Non renouvelable Durée prescription : limitée à 1 an	Liste 1 Non renouvelable Durée prescription : limitée à 1 mois Délivrance dans les 7 jours suivant la prescription
Tests de grossesse	Initiation : 3 jours avant la délivrance Pendant le traitement : tous les 2 mois Arrêt : régulièrement pendant 2 ans	Initiation : 3 jours avant la prescription Pendant le traitement : tous les mois Arrêt : 2 mois après l'arrêt puis régulièrement pendant 2 ans
Contraception	Contraception mise en place 1 mois avant l'initiation, pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après arrêt	Contraception mise en place 1 mois avant l'initiation, pendant le traitement et jusqu'à 2 ans après arrêt

* RCP : Résumé des caractéristiques du produit (mention légale du texte d'information sur un médicament destiné au professionnel de santé)

Afin d'évaluer l'efficacité du programme de prévention des grossesses mis en place, il a été demandé au titulaire de l'AMM de mener une étude visant à évaluer l'adhésion des femmes aux recommandations concernant la prise d'alcool pendant le traitement et concernant la contraception et la réalisation de tests de grossesses jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement.

L'étude de terrain proposée par le titulaire de l'AMM ne permettant pas de répondre aux objectifs, le groupe de travail « Plan de gestion des risques et études pharmaco-épidémiologiques » de l'ANSM, réuni en septembre 2012, a suggéré la réalisation d'une étude de cohorte sur la base de données de l'Assurance Maladie.

Le protocole a été élaboré de façon conjointe par le Pôle Epidémiologie des produits de santé de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le Département d'études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).

2. Objectif

L'objectif principal de cette étude était de décrire les conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine en se focalisant, d'une part, sur la fréquence des tests de grossesse et, d'autre part, sur la survenue de grossesses à la suite de délivrances d'acitrétine.

3. Méthode

3.1. Source des données

En France, le système de protection sociale d'assurance maladie, composé de plusieurs régimes spécifiques, couvre toute la population, c'est-à-dire 65 millions d'habitants, dont 14,8 millions de femmes de 15 à 49 ans. Le système d'information appelé SNIIRAM (Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie) contient des données exhaustives individualisées et anonymes sur tous les remboursements des dépenses de santé (actes médicaux, médicaments, actes de biologie...). Cette information peut être chaînée avec la base de données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information), qui fournit des informations médicales pour tous les patients hospitalisés, y compris les diagnostics codés selon la CIM-10 (10ème version de la Classification internationale des maladies) et les procédures médicales (codes CCAM, Classification commune des actes médicaux).

3.2. Sélection de la population

L'étude réalisée était une étude de cohorte de patientes en âge de procréer débutant un traitement par acitrétine entre 2007 et 2012. Les patientes ont été sélectionnées à partir du SNIIRAM.

Ont été incluses dans l'étude les femmes âgées de 15 à 49 ans à l'instauration d'acitrétine (absence de délivrance d'acitrétine dans les 12 mois glissants précédents) et ayant eu

- au moins deux délivrances d'acitrétine entre 2007 et 2012 ;
- ou une seule délivrance d'acitrétine entre 2007 et 2012 et un autre élément en faveur d'un traitement de psoriasis/lichen plan parmi les suivants :

- * une hospitalisation avec un diagnostic de psoriasis ou lichen plan entre 2007 et 2012 : diagnostic principal (DP), diagnostic relié (DR) ou diagnostic associé (DAS) ;
- * une affection de longue durée (ALD)¹ pour un diagnostic de psoriasis ou lichen plan;
- * un autre traitement local spécifique ou systémique contre le psoriasis (méthotrexate, anti-TNF alpha, ciclosporine) entre 2007 et 2012 ;
- * une ou plusieurs délivrances d'un corticoïde local dans un délai de 12 mois avant ou après l'instauration d'acitrétine ;
- * un traitement de photothérapie UVA (puvathérapie) ou UVB entre 2007 et 2012.

Afin de s'assurer de l'absence de censure de l'information à gauche (cas de changements d'identifiant dans le SNIIRAM), l'étude a été restreinte aux personnes ayant eu au moins une consommation de soin (quel que soit le type de soin) entre les mois M-7 et M-12 précédant la première délivrance d'acitrétine. Par ailleurs, les femmes ayant une stérilité avérée à l'inclusion (intervention chirurgicale d'hystérectomie ou ovariectomie bilatérale) ont été exclues (**Figure 1**).

¹ Le psoriasis ne fait pas partie de la liste des ALD 30 mais peut bénéficier d'une exonération dans le cadre d'une affection hors liste (AHL, parfois appelée ALD 31), au titre d'une forme évolutive ou invalidante d'une affection grave caractérisée.

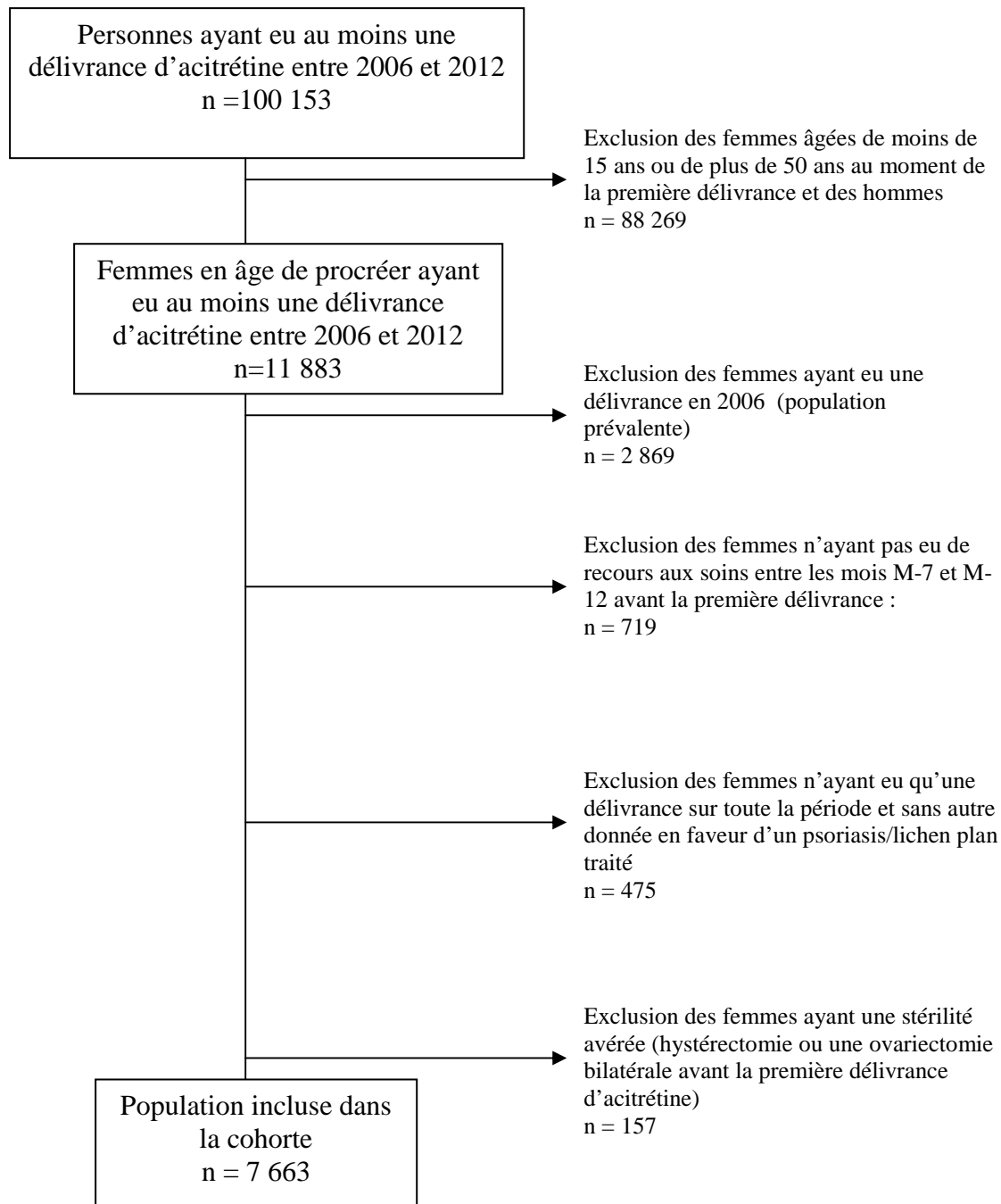


Figure 1 : Sélection de la population incluse dans l'étude

3.3. Durée du suivi

Les critères de fin de suivi ou de sortie de la cohorte étaient fixés à la première d'une des conditions suivantes

1. le décès ;
2. une intervention chirurgicale entraînant une stérilité de fait : hystérectomie ou ovariectomie bilatérale ;
3. l'âge de la patiente atteignant 50 ans ;

4. une absence de recours à tous soins pendant plus de six mois (sortie de la cohorte à la date du dernier soin à l'exception² de la population ayant au moins un soin au dernier semestre 2012) ;
5. deux ans après l'arrêt de l'acitrétine ;
6. au 31 décembre 2012.

Un arrêt de traitement était défini comme une période de plus de 12 mois consécutifs sans délivrance d'acitrétine. Une cure de traitement était définie comme une période sans arrêt de traitement. Ainsi si le délai entre deux délivrances était supérieur à 12 mois, la patiente était considérée comme ayant commencé une nouvelle cure de traitement (instauration) et les conditions de prescription et de délivrance relatives à l'initiation étaient considérées comme applicables. Une même patiente pouvait donc être comptabilisée deux fois dans ce cas de figure.

3.4. Mesure de la réalisation des tests de grossesse

A l'instauration du traitement (premier jour de délivrance = J0), la fréquence des tests de grossesse était étudiée dans un délai de 3 jours avant la délivrance jusqu'au jour de la délivrance (J-3 à J0).

Secondairement, la fréquence des tests a été étudiée en utilisant des délais de réalisation moins restrictifs :

- 7 jours avant la délivrance jusqu'à un jour après (J-7 à J+1) ;
- 10 jours avant la délivrance jusqu'à 3 jours après (J-10 à J+3).

Au cours du traitement, la fréquence des tests était étudiée par périodes de deux mois calendaires. Pour chaque femme³, le pourcentage de périodes de deux mois couvertes par un test de grossesse était calculé. Une répartition des femmes en fonction de ce pourcentage a été effectuée. Lorsque le traitement comptait un nombre impair de mois, le dernier mois de traitement n'a pas été intégré dans le calcul.

La méthode utilisée pour étudier la fréquence des tests de grossesse après l'arrêt du traitement était la même qu'au cours du traitement, mais limitée à 24 mois.

Les tests de grossesse ont été identifiés à partir des codes de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) : code 7402 hCG ou β -hCG (sang), code 7317 Sous unité ou β -hCG libre (dosage) (sang), code 7401 hCG ou β -hCG (urines).

² Exception justifiée par la censure de l'information et la fin de la cohorte au 31 décembre 2012.

³ Au sens de personne-cure et non pas de personne physique

3.5. Mesure du nombre de grossesse

Les grossesses étaient identifiées par la présence d'un séjour hospitalier associé à une grossesse (grossesse avec accouchement, interruption médicale de grossesse, interruption volontaire de grossesse, fausse couche spontanée, grossesse extra-utérine) ou par la réalisation d'une interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse en ambulatoire. Les grossesses sélectionnées pour leur risque tératogène étaient celles en cours au moment d'une délivrance d'acitrétine ou ayant débuté dans les deux années suivant la dernière délivrance.

La présence d'une grossesse était étudiée en fonction du nombre de délivrances d'acitrétine, du délai par rapport aux dernières délivrances et du type de grossesse (accouchement, interruption de grossesse, grossesse extra-utérine). Le nombre de grossesses a été rapporté au nombre de mois à risque de tératogénicité, c'est-à-dire durant la période du traitement et dans les deux ans suivant l'arrêt⁴.

La date de début de grossesse a été calculée à partir des informations contenues dans le PMSI (âge gestationnel et date de l'accouchement, date de l'interruption de grossesse, date de l'hospitalisation pour grossesse extra-utérine). Lorsque l'information sur l'âge gestationnel à l'accouchement était manquante dans le PMSI (jusqu'en 2008), l'âge gestationnel a été fixé à 39 semaines. Pour les interruptions de grossesse et les grossesses extra-utérines, il a été fixé à 8 semaines.

3.6. Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été réalisée chez les femmes âgées de 15 à 49 ans à l'instauration d'acitrétine (absence de délivrance d'acitrétine dans les 12 mois glissants précédents) et ayant eu au moins deux délivrances d'acitrétine entre 2007 et 2012 (exclusion des personnes avec délivrances uniques).

3.7. Extraction et analyse des données

L'extraction et l'analyse des données du SNIIRAM et du PMSI ont été réalisées au Département d'études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie.

⁴ En cas de censure de l'information, la période de suivi s'interrompait au moment du premier des événements suivants : le décès, une intervention chirurgicale entraînant une stérilité de fait, âge atteignant 50 ans, absence de recours à tous soins depuis plus de six mois après le dernier soin (sortie de la cohorte à la date du dernier soin à l'exception de la population ayant au moins un soin au dernier semestre 2012), au 31 décembre 2012.

L'utilisation du SNIIRAM par les agents habilités de la Cnamts a fait l'objet d'un avis favorable de la Cnil le 5 septembre 2011 (décision DE-2011-078) pour la réalisation d'études de cohortes rétrospectives visant à décrire d'éventuels liens statistiques entre la consommation d'une spécialité pharmaceutique et la survenue de pathologies ou d'un décès.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide version 4.3.

4. Résultats

4.1. Caractéristiques de la population de l'étude

L'acitrétine était nettement moins délivrée à des femmes qu'à des hommes entre 15 et 49 ans. Ainsi, sur les 44 659 personnes âgées de 15 à 49 ans au moment de la première délivrance entre 2006 et 2012, 73 % étaient des hommes. Ce taux atteignait 83 % pour la classe d'âge des 20-29 ans (Figure 2).

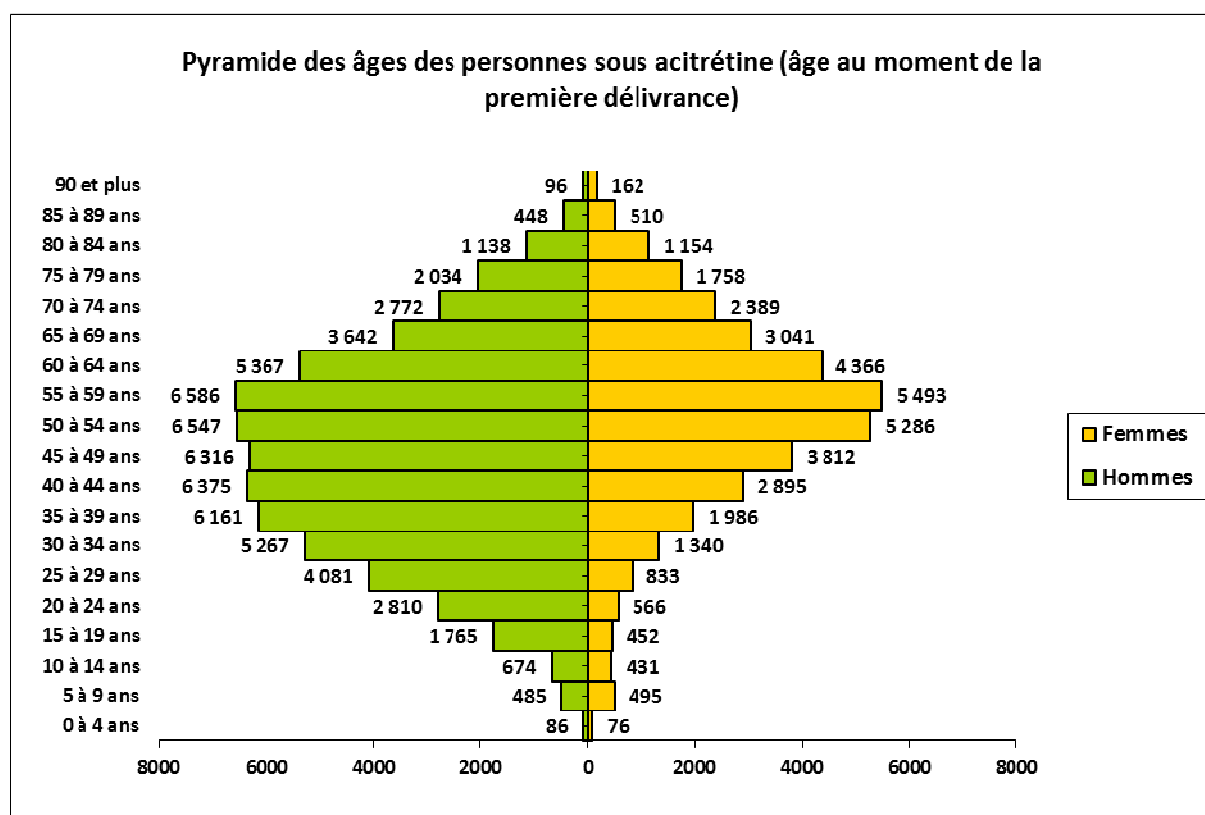


Figure 2 : Répartition de la population ayant eu des délivrances d'acitrétine entre 2006 et 2012 en fonction de l'âge et du sexe (âge à la date de la première délivrance d'acitrétine) (Données SNIIRAM, tous régimes d'assurance maladie)

Cette étude de cohorte a porté sur 7 663 femmes âgées de 15 à 49 ans, ayant reçu 8 121 cures de traitement pendant les six années de l'étude, correspondant à 14 563 personnes-années à risque de tératogénicité dont 5 429 personnes-années de traitement et 9 134 personnes-années d'exposition à risque après l'arrêt du traitement.

L'âge moyen des femmes à l'inclusion était de 39,5 ans (écart-type 8,3 ans). Plus de la moitié des femmes (56,5 %) avaient plus de 40 ans.

Le nombre moyen de cures de traitement par femme était de 1,06, avec un maximum de trois cures. Le nombre de délivrances d'acitrétine variait de 1 à 12. Un tiers des femmes n'avait reçu qu'une seule délivrance. Plus des trois quarts des femmes (79,2 %) avaient eu une délivrance d'au moins un autre traitement médicamenteux du psoriasis, dont 77,3 % un traitement local du psoriasis, 21,0 % une puvathérapie, 14,3 % de la ciclosporine ou du méthotrexate et 4,2 % un anti-TNF alpha. Un traitement corticoïde local avait été délivré chez 80,1 % des femmes. Peu de femmes avaient une affection de longue durée pour un psoriasis (ou un lichen plan) (5,8 %) ou avaient été hospitalisées avec un diagnostic (DP, DR ou DAS) de psoriasis (ou lichen plan) (9,4 %) (**Tableau 1**).

Tableau 1: Caractéristiques démographiques des patientes à la date de la première délivrance d'acitrétine et traitements associés (Données SNIIRAM, tous régimes d'assurance maladie)

Caractéristiques	Population de l'étude n = 7 663
Âge moyen, années (écart-type)	39,5 (8,3)
Âge, n (%)	
15-19	245 (3,2)
20-24	340 (4,4)
25-29	577 (7,5)
30-34	885 (11,5)
35-39	1 283 (16,7)
40-44	1 856 (24,2)
45-49	2 477 (32,3)
CMUc (%)	1 329 (17,3)
Nombre total de cures d'acitrétine ¹	8 121
Nombre moyen de cures d'acitrétine par patient	1,06
Nombre de délivrances d'acitrétine (%)	
1	2 591 (33,8)
2	1 171 (15,3)
3 à 11	2 980 (38,9)
>12	921 (12,0)
Au moins un autre traitement évoquant un psoriasis au cours de la période d'étude ² (%)	6 066 (79,2)
Comprenant :	
Traitements locaux du psoriasis	5 921 (77,3)
Photothérapie/Puvathérapie	1 621 (21,2)
Ciclosporine ou méthotrexate	1 100 (14,3)
Anti-TNF alpha	325 (4,2)
Corticoïdes locaux ³ (%)	6 136 (80,1)
Hospitalisation avec un diagnostic de psoriasis ou Lichen Plan (%)	723 (9,4)
ALD Psoriasis ou Lichen Plan (%)	442 (5,8)

CMUc = Couverture Maladie Universelle complémentaire

ALD = Affection Longue Durée

¹ cure : ensemble de prescriptions d'acitrétine pour lequel la durée entre 2 prescriptions est inférieure à 12 mois

² période d'étude : 2006-2012

³ dans l'année précédant ou suivant l'initiation d'acitrétine

4.2. Médecins prescripteurs

Entre 2007 et 2012, 49 % des prescriptions d'acitrétine ont été effectuées par un dermatologue libéral, 35 % par un médecin généraliste et 14 % par un médecin salarié d'un établissement de soins (Tableau 2).

Pour les femmes de la cohorte, ces taux passaient respectivement à 58 %, 27 % et 14 % pour l'ensemble des délivrances (Tableau 3) et à 54 %, 30 % et 14 % dans la situation d'une instauration d'acitrétine (Tableau 4). La part des prescriptions par les médecins généralistes

a augmenté chez les femmes de la cohorte entre 2007 et 2012, passant de 22 % en 2007 à 29 % en 2012 sur l'ensemble des délivrances et de 27 % en 2008 à 34 % en 2012 dans la situation des instaurations de traitement.

Tableau 2 : Répartition des délivrances d'acitrétine entre 2007 et 2012 en fonction de la spécialité du prescripteur sur toute la population (Données SNIIRAM, tous régimes d'assurance maladie)

Année	Dermatologue		Médecin généraliste		Médecin salarié		Autre spécialité ou inconnue		Ensemble
	n	%	n	%	n	%	n	%	N
Ensemble	349 518	49,0 %	246 563	34,6 %	102 382	14,4 %	14 597	2,0 %	713 060
2007	51 903	49,6 %	35 817	34,2 %	15 757	15,0 %	1 254	1,2 %	104 731
2008	52 905	50,2 %	35 819	34,0 %	15 450	14,70%	1 154	1,1 %	105 328
2009	61 255	49,7 %	42 344	34,4 %	16 741	13,6 %	2 819	2,3 %	123 159
2010	62 069	49,1 %	44 110	34,9 %	17 441	13,8 %	2 880	2,3 %	126 500
2011	60 171	48,3 %	43 548	34,9 %	17 675	14,2 %	3 228	2,6 %	124 622
2012	61 215	47,6 %	44 925	34,9 %	19 318	15,0 %	3 262	2,5 %	128 720

Tableau 3 : Répartition des délivrances d'acitrétine entre 2007 et 2012 en fonction de la spécialité du prescripteur chez les femmes de la cohorte (Données SNIIRAM, tous régimes d'assurance maladie)

Année	Dermatologue		Médecin généraliste		Médecin salarié		Autre spécialité ou inconnue		Ensemble
	n	%	n	%	n	%	n	%	N
Ensemble	22 759	57,9 %	10 500	26,7 %	5 455	13,9 %	594	1,5 %	39 308
2007	2 164	60,7 %	799	22,4 %	545	15,3 %	57	1,6 %	3 565
2008	3 452	62,0 %	1 322	23,7 %	735	13,2 %	58	1,0 %	5 567
2009	4 268	61,2 %	1 698	24,3 %	923	13,2 %	87	1,2 %	6 976
2010	4 376	56,6 %	2 154	27,8 %	1 079	13,9 %	128	1,7 %	7 737
2011	4 259	55,7 %	2 260	29,5 %	1 013	13,2 %	121	1,6 %	7 653
2012	4 240	54,3 %	2 267	29,0 %	1 160	14,9 %	143	1,8 %	7 810

Tableau 4 : Répartition des instaurations d'acitrétine entre 2007 et 2012 en fonction de la spécialité du prescripteur chez les femmes de la cohorte (Données SNIIRAM, tous régimes d'assurance maladie)

Année	Dermatologue		Médecin généraliste		Médecin salarié		Autre spécialité ou inconnue		Ensemble N
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ensemble	4 411	54,3 %	2 438	30,0 %	1 116	13,7 %	156	1,9 %	8 121
2007	721	56,4 %	359	28,1 %	181	14,2 %	17	1,3 %	1 278
2008	778	59,6 %	348	26,7 %	163	12,5 %	16	1,2 %	1 305
2009	821	59,1 %	361	26,0 %	178	12,8 %	30	2,2 %	1 390
2010	767	52,1 %	476	32,3 %	201	13,7 %	28	1,9 %	1 472
2011	677	51,2 %	436	33,0 %	181	13,7 %	27	2,0 %	1 321
2012	647	47,7 %	458	33,8 %	212	15,6 %	38	2,8 %	1 355

4.3. Tests de grossesse

La réalisation d'un test de grossesse lors de l'instauration du traitement concernait 11,0 % des femmes (J-3 à J0) (**Tableau 5**). Ce taux était légèrement plus élevé en utilisant des délais de réalisation plus larges, passant ainsi à 18,2 % lorsque le délai analysé était de J-7 à J+1 et à 21,1 % lorsque le délai analysé était de J-10 à J+3. Il existait une amélioration modeste de la fréquence des tests de grossesse au cours du temps, ces taux passant de 9,3 % en 2007 à 12,5 % en 2012 entre J-3 et J0 et de 17,8 % en 2007 à 23,5 % en 2012 entre J-10 et J+3.

Tableau 5: Pourcentage de tests de grossesse réalisés au moment de l'initiation du traitement en fonction du délai entre la réalisation du test de grossesse et la délivrance (Données SNIIRAM, tous régimes d'assurance maladie)

	Nb de cures	TG réalisés entre J-3 et J0 ¹		TG réalisés entre J-7 et J+1 ²		TG réalisés entre J-10 et J+3 ³	
		n	% [IC 95 %]	n	% [IC 95 %]	n	% [IC 95 %]
Total	8 121	891	11,0 [10,3 ; 11,7]	1 481	18,2 [17,4 ; 19,1]	1 711	21,1 [20,2 ; 22,0]
2007	1 278	119	9,3 [7,7 ; 10,9]	200	15,6 [13,7 ; 17,6]	227	17,8 [15,7 ; 19,9]
2008	1 305	136	10,4 [8,8 ; 12,1]	225	17,2 [15,2 ; 19,2]	260	19,9 [17,7 ; 22,1]
2009	1 390	149	10,7 [9,1 ; 12,3]	248	17,8 [15,8 ; 19,8]	297	21,4 [19,2 ; 23,5]
2010	1 472	176	12,0 [10,3 ; 13,6]	287	19,5 [17,5 ; 21,5]	324	22,0 [19,9 ; 24,1]
2011	1 320	141	10,7 [9,0 ; 12,3]	247	18,7 [16,6 ; 20,8]	285	21,6 [19,4 ; 23,8]
2012	1 355	170	12,5 [10,8 ; 14,3]	274	20,2 [18,1 ; 22,4]	318	23,5 [21,2 ; 25,7]

TG: Tests de grossesse

¹ TG réalisés dans les 3 jours précédant la délivrance jusqu'au jour de la délivrance

² TG réalisés dans les 7 jours précédant la délivrance jusqu'à 1 jour après la délivrance

³ TG réalisés dans les 10 jours précédant la délivrance ou dans les 3 jours la suivant

Il existait peu de différence dans le taux de réalisation des tests de grossesse selon les différentes classes d'âge, à l'exception toutefois des 45-49 ans qui avaient un taux de réalisation très inférieur (7,0 % de J-3 à J0 et 14,4 % de J-10 à J+3) (**Tableau 6**).

Les tests de grossesse étaient plus fréquemment réalisés lorsque le médecin prescripteur était un dermatologue que lorsqu'il s'agissait d'un médecin généraliste, avec des taux de réalisation respectifs de 15,0 % vs. 3,6 % entre J-3 et J0 et de 29,2 % vs. 6,8 % entre J-10 et J+3. Toutefois, ces taux restaient très faibles, même pour les dermatologues (moins d'une fois sur six).

Tableau 6: Pourcentage de premières délivrances d'acitrétine ayant été précédées ou suivies d'un test de grossesse, en fonction de l'âge des patientes et de la spécialité du prescripteur (Données SNIIRAM, tous régimes d'assurance maladie)

	Nombre de cures (n=8 121)	TG réalisés entre J-3 et J0 ¹			TG réalisés entre J-10 et J+3 ²		
		n	%	[IC 95 %]	n	%	[IC 95 %]
Âge, années							
15-19	248	26	10,5	[6,7 ; 14,3]	53	21,4	[16,3 ; 26,5]
20-24	350	49	14,0	[10,4 ; 17,6]	79	22,6	[18,2 ; 27,0]
25-29	600	77	12,8	[10,2 ; 15,5]	140	23,3	[19,9 ; 26,7]
30-34	933	112	12,0	[9,9 ; 14,1]	230	24,7	[21,9 ; 27,4]
35-39	1 361	196	14,4	[12,5 ; 16,3]	351	25,8	[23,5 ; 28,1]
40-44	1 965	244	12,4	[11,0 ; 13,9]	475	24,2	[22,3 ; 26,1]
45-49	2 664	187	7,0	[6,0 ; 8,0]	383	14,4	[13,0 ; 15,7]
Spécialité du prescripteur							
Dermatologue	4 411	661	15,0	[13,9 ; 16,1]	1 288	29,2	[27,9 ; 30,5]
Médecin salarié	1 116	126	11,3	[9,4 ; 13,2]	223	20,0	[17,6 ; 22,3]
Généraliste	2 438	89	3,6	[2,9 ; 4,3]	167	6,8	[5,8 ; 7,9]
Autre ou inconnu	156	15	9,6	[5,0 ; 14,2]	33	21,2	[14,7 ; 27,6]

TG : Tests de Grossesse

¹ TG réalisés dans les 3 jours précédant la délivrance jusqu'au jour de la délivrance

² TG réalisés dans les 10 jours précédant la délivrance ou dans les 3 jours la suivant

Au cours du traitement par acitrétine, après l'instauration et avant l'arrêt, 10,4 % des femmes avaient eu au moins un test de grossesse réalisé de façon bimensuelle. Près des deux-tiers des femmes (64,6 %) n'avaient eu aucun test de grossesse réalisé pendant cette période (**Tableau 7**).

A l'issue du traitement (phase d'arrêt), une seule femme avait effectué tous les tests de grossesse bimensuels. *A contrario*, quatre femmes sur cinq (77,2 %) n'avaient effectué aucun test de grossesse.

Tableau 7: Distribution des cures d'acitrétine en fonction du nombre de périodes de 2 mois couvertes par un test de grossesse (Données SNIIRAM, tous régimes d'assurance maladie)

	Pendant le traitement par acitrétine		Pendant les 2 ans suivant l'arrêt du traitement par acitrétine	
	Nombre de cures	%	Nombre de cures ²	%
0%	3 323	64,6	3 913	77,2
] 0 % - 20 %]	370	7,2	969	19,1
] 20 % - 40 %]	359	7,0	131	2,6
] 40 % - 60 %]	321	6,2	38	0,7
] 60 % - 80 %]	185	3,6	10	0,2
] 80 % - 100 % [47	0,9	5	0,1
100%	536	10,4	1	0,0

²pour toutes les femmes arrêtant leur traitement conformément à la définition d'arrêt de traitement du protocole

4.4. Grossesses

Durant la période de l'étude, 329 femmes avaient eu au moins une grossesse au cours du traitement ou dans les deux ans ayant suivi son arrêt, avec un total de 357 grossesses. Parmi ces grossesses, 218 avaient conduit à un accouchement avec la naissance d'un enfant (dont un enfant mort-né), 129 grossesses avaient été interrompues (interruption médicale de grossesse, interruption volontaire de grossesse ou fausse couche spontanée) et 10 étaient des grossesses extra-utérines (**Tableau 8**).

La moyenne d'âge des femmes à la date de début de leur grossesse était de 31,9 ans (écart-type 5,7). Dix pour cent des femmes enceintes avaient plus de 40 ans. Plus de la moitié des grossesses (58,3 %) survenaient chez des femmes ayant eu une seule délivrance d'acitrétine remboursée par l'assurance maladie. Le nombre de délivrances d'acitrétine variait de 1 à 23 (7 femmes avec plus de 11 délivrances).

Plus de sept fois sur dix (72,3 %), la grossesse était survenue dans les 2 à 24 mois ayant suivi l'arrêt du traitement. Cependant, pour 53 grossesses (14,8 %), une délivrance d'acitrétine avait été réalisée pendant la grossesse. Pour 46 grossesses (12,9 %), la grossesse était survenue dans les deux mois ayant suivi l'arrêt du traitement. Il est possible, dans ces cas, que l'arrêt de l'acitrétine ait été directement lié à la survenue de la grossesse.

Tableau 8: Description des grossesses survenues à la suite d'un traitement par acitrétine (Données SNIIRAM, tous régimes d'assurance maladie)

	Accouchement¹ n = 218	Avortement ou fausse couche n = 129	Grossesse extra- utérine n = 10	Total n = 357
Âge moyen, année (sd)	31,2 (5,2)	33,0 (6,2)	32,4 (5,6)	31,9 (5,7)
Âge, y (%)				
15-19	2 (0,9)	2 (1,6)	0 (0,0)	4 (1,1)
20-24	19 (8,7)	10 (7,8)	1 (10,0)	30 (8,4)
25-29	63 (28,9)	30 (23,3)	2 (20,0)	95 (26,6)
30-34	76 (34,9)	28 (21,7)	4 (40,0)	108 (30,3)
35-39	44 (20,2)	38 (29,5)	2 (20,0)	84 (23,5)
40-44	13 (6,0)	20 (15,5)	1 (10,0)	34 (9,5)
45-49	1 (0,5)	1 (0,8)	0(0,0)	2 (0,6)
Année				
2007	2	5	1	8
2008	19	15	0	34
2009	31	30	4	65
2010	35	20	1	56
2011	70	36	2	108
2012	61	23	2	86
Nombre de délivrances d'acitrétine (%)				
1	137 (62,8)	66 (51,2)	5 (50,0)	208 (58,3)
2	30 (13,8)	21 (16,3)	0 (0,0)	51 (14,3)
3	19 (8,7)	9 (7,0)	0 (0,0)	28 (7,8)
4	11 (5,0)	6 (4,7)	2 (20,0)	19 (5,3)
5	4 (1,8)	9 (7,0)	0 (0,0)	13 (3,6)
6 to 10	14 (6,4)	14 (10,9)	3 (30,0)	31 (8,7)
>11	3 (1,4)	4 (3,1)	0 (0,0)	7 (2,0)
Délai écoulé entre la dernière délivrance d'acitrétine et le début de la grossesse (%)				
Traitement en cours	35 (16,1)	16 (12,4)	2 (20,0)	53 (14,8)
Entre 0 et 2 mois	27(12,4)	17(13,2)	2 (20,0)	46 (12,9)
Entre 2 et 12 mois	94 (43,1)	55 (42,6)	3 (30,0)	152 (42,6)
Entre12 et 24 mois	62 (28,4)	41 (31,8)	3 (30,0)	106 (29,7)

¹ un enfant mort-né inclus

Au total, les 357 grossesses observées correspondaient à 25 grossesses pour 1 000 personnes-années à risque de tératogénicité au cours et après la consommation d'acitrétine.

4.5. Analyse de sensibilité

Cette analyse de sensibilité a porté sur le sous-groupe des femmes ayant eu au moins deux délivrances d'acitrétine entre 2007 et 2012, soit 5 072 femmes, correspondant à 10 612 personnes-années à risque de tératogénicité. L'âge moyen des femmes à l'inclusion était de 40,1 ans (écart-type 8,0 ans), 34 % des femmes ayant entre 45 et 49 ans. Elles étaient significativement plus âgées et semblaient avoir un psoriasis plus sévère que les femmes ayant eu une seule délivrance d'acitrétine (Tableau 9).

Tableau 9: Caractéristiques cliniques en fonction du nombre de délivrances d'acitrétine (une délivrance versus au moins deux délivrances) (Données SNIIRAM, tous régimes d'assurance maladie)

Caractéristiques	Une délivrance d'acitrétine n = 2 591	Au moins 2 délivrances d'acitrétine n = 5072	P values
Âge moyen, années (écart-type)	38,2 (8,9)	40,1 (8,0)	<0,0001 ³
Âge, y (%)			0,0001 ⁴
15-19	109 (4,2)	136 (2,7)	
20-24	168 (6,5)	172 (3,4)	
25-29	243 (9,4)	334 (6,6)	
30-34	342 (13,2)	543 (10,7)	
35-39	410 (15,8)	873 (17,2)	
40-44	566 (21,8)	1 290 (25,4)	
45-49	753 (29,1)	1 724 (34,0)	
CMUc(%)	635 (24,5)	694 (13,7)	<0,0001 ⁴
Au moins un autre traitement évoquant un psoriasis¹ (%)	1 986 (76,7)	4 080 (80,4)	0,0001 ⁴
Comprenant :			
Traitement locaux du psoriasis	1 944 (75,0)	3 977 (78,4)	0,0008 ⁴
Photothérapie/Puvathérapie	385 (14,9)	1 236 (24,4)	<0,0001 ⁴
Ciclosporine ou méthotrexate	262 (10,1)	838 (16,5)	<0,0001 ⁴
Anti-TNF alpha	82 (3,2)	243 (4,8)	0,0008 ⁴
Corticoïdes locaux²(%)	2 122 (81,9)	4 014 (79,1)	0,0042 ⁴
Hospitalisation avec un diagnostic de psoriasis (%)	170 (6,6)	553 (10,9)	<0,0001 ⁴
ALD Psoriasis ou Lichen Plan (%)	104 (4,0)	338 (6,7)	<0,0001 ⁴

CMUc = Couverture Maladie Universelle complémentaire

ALD = Affection Longue Durée

¹ période d'étude : 2006-2012

² dans l'année précédant ou suivant l'initiation d'acitrétine

Cette analyse de sensibilité retrouvait des résultats similaires à ceux de l'analyse principale. La fréquence des tests de grossesse lors de l'instauration du traitement était à peine plus élevée chez les femmes ayant eu au moins deux délivrances d'acitrétine que dans l'ensemble de la cohorte (25 % vs. 21 % entre J-10 et J+3, 13 % vs. 11 % entre J-3 et J0).

L'analyse par classes d'âge et spécialité du prescripteur donnait des résultats proches de ceux de l'analyse principale.

Durant la période de l'étude, 166 femmes avaient eu au moins une grossesse au cours du traitement ou dans les deux ans ayant suivi l'arrêt, avec un total de 182 grossesses. Avec 17 grossesses pour 1 000 personnes-années à risque de tératogénicité (vs. 25 dans l'analyse principale), la fréquence des grossesses était moins élevée que dans l'analyse principale. La répartition des grossesses en fonction de leur issue était très proche de celle observée dans l'analyse principale : 103 accouchements, 73 interruptions de grossesse et 6 grossesses extra-utérines.

5. Discussion

Les résultats de cette étude ont montré que les conditions de prescription et de délivrance (CPD) de l'acitrétine chez les femmes en âge de procréer en France n'étaient pas respectées. Un test de grossesse n'était réalisé que dans 11 % des instaurations de traitement, très rarement en cours de traitement ou dans les 24 mois suivant l'arrêt du traitement. Le constat de 357 grossesses identifiées pendant la période de l'étude, correspondant à 25 grossesses pour 1 000 personnes-années à risque de tératogénicité, est alarmant.

Les conditions réglementaires de prescription étaient encore moins bien respectées par les médecins généralistes que par les dermatologues, avec 4 % des instaurations de traitement pour lesquelles un test de grossesse avait été réalisé (vs. 15 % pour les dermatologues).

A notre connaissance, cette étude est la première qui évalue les conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine en France. Il n'existe pas de données comparables à l'étranger. Les programmes de prévention de grossesses mis en place pour l'isotrétinoïne, un autre rétinoïde d'utilisation plus fréquente et prescrit dans le traitement de l'acné, ont par contre été largement étudiés aux États-Unis et en Europe. En comparant avec des études évaluant le respect de la réalisation d'un test de grossesse avant la prescription d'isotrétinoïne, nos résultats ont mis en évidence qu'un test de grossesse était moins souvent réalisé avant l'instauration d'acitrétine. Une récente étude conduite aux Pays-Bas a montré que les dermatologues déclaraient prescrire des tests de grossesses dans 65 % des prescriptions. Ce taux de réalisation de tests de grossesse atteignait 90 % au moment de l'initiation du traitement (13). Un biais déclaratif pourrait toutefois surestimer ce résultat.

Dans une étude canadienne, 44 % des femmes déclaraient qu'un test de grossesse leur avait été prescrit avant l'initiation d'isotrétinoïne et 13 % déclaraient en avoir un prescrit

mensuellement pendant le traitement (14). Dans l'étude de cohorte conduite sur la base de données médico-administrative de Californie du Sud (Kaiser Permanente Southern California), le taux de réalisation d'un test de grossesse était de 68 %, avant l'instauration du programme de prévention des grossesses. Il atteignait 96 % après la mise en place du programme (15). Comme dans notre étude, les tests de grossesses étaient plus fréquemment réalisés à l'instauration du traitement qu'en cours de traitement.

Dans notre étude, le taux de grossesses était de 25 pour 1 000 personnes-années à risque de tératogénicité. Les taux de grossesses estimés dans les études évaluant l'isotrétinoïne variaient de 0,4 à 12,6 pour 1 000 cures de traitement en fonction des auteurs et des méthodologies utilisées (15, 16, 17, 18, 19, 20). Le taux de grossesses rapporté dans notre étude semble être plus élevé que ceux rapportés dans les études conduites avec l'isotrétinoïne, même si les divergences de définition des cures de traitement rendent la comparaison difficile.

La moins bonne compliance retrouvée dans notre étude, comparativement aux études concernant l'isotrétinoïne, pourrait s'expliquer par le profil très différent des utilisatrices et de la durée des mesures de prévention de grossesse. En effet, l'isotrétinoïne est un rétinoïde indiqué dans le traitement de l'acné sévère. Les femmes traitées par isotrétinoïne sont plus jeunes, avec un âge moyen de 26 ans (15, 20, 21). Les médecins pourraient être plus vigilants en traitant une population de femmes plus jeunes. Cependant, dans notre étude, le taux de réalisation des tests de grossesse n'était pas différent chez les jeunes femmes. Par ailleurs, le psoriasis est une maladie chronique avec un traitement au long cours, alors que l'isotrétinoïne est généralement prescrite pour une durée de traitement plus courte. Enfin, le risque de tératogénicité lié à l'isotrétinoïne disparaissant un mois après l'arrêt du traitement, la durée des mesures de prévention de grossesses est bien inférieure à celle à respecter lors d'un traitement par acitrétine. Ainsi, les mesures de prévention de grossesse dans le cadre d'un traitement par acitrétine sont plus contraignantes et donc plus difficiles à respecter.

Notre schéma d'étude a permis d'inclure l'ensemble des femmes résidant en France pour lesquelles une délivrance d'acitrétine avait été effectuée pendant la période de l'étude. Cependant, comme dans toutes les études réalisées à partir de bases de données médico-administratives, il est impossible de savoir si le médicament a effectivement été consommé. La question se pose d'autant plus dans le cas de délivrances uniques, puisque l'on peut supposer que certaines femmes aient décidé, à la lecture des recommandations de prévention de grossesses, de ne pas commencer le traitement. Cela n'aurait cependant pas

dû influencer la réalisation des tests de grossesses d'initiation, qui doivent être faits préalablement à la délivrance.

L'hypothèse que certaines femmes n'aient pas commencé le traitement d'acitrétine est confortée par nos résultats qui montrent un plus grand nombre de grossesses par personne-année à risque de tératogénicité chez les femmes n'ayant eu qu'une seule délivrance que chez celles en ayant eu au moins deux. Cependant, même si les femmes ayant eu une délivrance d'acitrétine étaient plus jeunes et atteintes d'un psoriasis un peu moins sévère, les résultats de l'analyse de sensibilité n'ont pas mis en évidence de différence majeure entre ces deux groupes de femmes et permettaient d'asseoir les résultats de notre étude.

Les études conduites sur les bases de données médico-administratives offrent de nombreux avantages par rapport aux enquêtes déclaratives : une population d'étude importante et bien définie, des données d'exposition à un traitement fiables, l'absence de biais de mémoire pour la mesure de l'exposition et du critère d'intérêt et la possibilité de mener à bien des études dans des délais courts. Le SNIIRAM et le PMSI sont en utilisation croissante dans les études pharmaco-épidémiologiques (22, 23, 24). Le chaînage entre le SNIIRAM et le PMSI est une approche prometteuse pour étudier l'utilisation des médicaments, mais également le risque d'évènements indésirables conduisant à une hospitalisation suite à l'administration d'un médicament. Dans notre étude, le chaînage avec le PMSI a permis de calculer la date de début de la grossesse et donc de pouvoir classer les grossesses en fonction du délai par rapport aux délivrances d'acitrétine.

Notre étude a des limites. Seuls les tests de grossesses remboursés par l'assurance maladie ont pu être identifiés dans le SNIIRAM, ce qui exclut donc de l'analyse les tests de grossesse urinaires, en vente libre en pharmacie. Cependant le Résumé des Caractéristiques du Produit stipule que le test de grossesse à effectuer doit être un dosage β -hCG plasmatique. De plus, compte tenu du prix d'un test de grossesse urinaire (environ 10 € l'unité) et de la durée de traitement, il est peu probable que les personnes sous acitrétine effectuent régulièrement des tests urinaires à la place des tests plasmatiques. Par ailleurs, la présence d'un moyen de contraception n'a pas été vérifiée. Cette information n'étant pas exhaustive dans le SNIIRAM, en l'absence d'information sur les moyens de contraception non remboursés (certaines pilules œstroprogestatives, préservatifs, etc.), nous avons estimé préférable de ne pas l'étudier.

Compte tenu de certaines limites relatives aux tests de grossesses, la survenue d'une grossesse est un critère de jugement secondaire permettant d'évaluer le respect des mesures de préventions des grossesses. Néanmoins, certaines interruptions volontaires de grossesse étant effectués de manière anonyme (25) et n'étant pas identifiables dans le SNIIRAM et le PMSI, le nombre de grossesses est probablement sous-estimé.

Notre étude n'évalue pas les malformations fœtales. Bien que le chainage entre la mère et l'enfant soit disponible depuis 2011 dans le PMSI pour les hôpitaux publics, la codification des diagnostics d'hospitalisation (CIM-10) n'est pas assez spécifique pour identifier la présence d'une anomalie fœtale.

Les conditions de prescription ou de délivrance de l'acitrétine ont été renforcées en mars 2012 afin d'être alignées avec celles en vigueur pour les autres rétinoïdes (isotrétinoïne et alitrétinoïne) avec la mise en place notamment d'un Programme de Prévention des Grossesses, obligatoire depuis le 1^{er} octobre 2012. Ce Programme de Prévention des Grossesses prévoit notamment un carnet-patient, remis par le médecin à la patiente au moment de l'instauration d'acitrétine, et sur lequel le médecin doit reporter la date de réalisation du test de grossesse. Le pharmacien est tenu de vérifier la mention d'un test de grossesse négatif dans le carnet-patient avant la délivrance du traitement. Cependant, les résultats de notre étude, disponibles pour les derniers mois de l'année 2012, après la mise en place du programme de prévention, ne montraient aucune amélioration du taux de réalisation des tests de grossesses, et ce malgré la nouvelle procédure.

6. Conclusion

Les conditions de prescriptions et de délivrances de l'acitrétine chez les femmes en âge de procréer en France n'étaient pas respectées entre 2006 et 2012. Un test de grossesse n'a été réalisé que dans 11 % des instaurations de traitement et il était très rarement réalisé en cours de traitement ou dans les 24 mois suivant l'arrêt du traitement. De plus, 357 grossesses ont été identifiées pendant la période de l'étude, correspondant à 25 pour 1 000 personnes-années à risque de tératogénicité. Il est important que les médecins, les pharmaciens et les patientes soient mieux informés du risque tératogène de l'acitrétine, des mesures de prévention de grossesses et appliquent la réglementation en vigueur.

Références bibliographiques

1. Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2006;47:151-159.
2. Howard WB WC. Toxicology of retinoids in humans and animals. *J Toxicol Toxin Rev.* 1986;5:55-64.
3. Willhite CC, Hill RM, Irving DW. Isotretinoin-induced craniofacial malformations in humans and hamsters. *J Craniofac Genet Dev Biol Suppl.* 1986;2:193-209.
4. Barbero P, Lotersztein V, Bronberg R, Perez M, Alba L. Acitretin embryopathy: a case report. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004;70:831-833.
5. Turton JA, Willars GB, Haselden JN et al. Comparative teratogenicity of nine retinoids in the rat. *Int J Exp Path.* 1992 ;73 : 551-563.
6. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med.* 1985;313:837-841.
7. Berbis P. [Systemic retinoids (acitretin, isotretinoin)]. *Ann Dermatol Venereol.* Dec 2007;134:935-941.
8. Wiegand UW, Jensen BK. Pharmacokinetics of acitretin in humans. In *Retinoids 10 years on.* Saurat JH eds Basel:Karger. 1991 ; 192-203
9. Larsen FG, Jakobsen P, Knudsen J, Weismann K, Kragballe K, Nielsen-Kudsk F. Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol. *J Invest Dermatol.* 1993;100:623-627.
10. Lambert WE, Meyer E, De Leenheer AP, De Bersaques J, Kint AH. Pharmacokinetics and drug interactions of etretinate and acitretin. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:S19-22.
11. Meyer E, De Bersaques J, Lambert WE, De Leenheer AP, Kint AH. Skin adipose tissue and plasma levels of acitretin with rare occurrence of esterified acitretin during long-term treatment. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993 ; 73:113-115
12. DiGiovanna JJ, Zech LA, Ruddel ME, Gantt G, Peck GL. Etretinate. Persistent serum levels after long-term therapy. *Arch Dermatol.* 1989;125:246-251.
13. Crijns I, Mantel-Teeuwisse A, Bloemberg R, Pinas E, Straus S, de Jong-van den Berg L. Healthcare professional surveys to investigate the implementation of the isotretinoin Pregnancy Prevention Programme: a descriptive study. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12:29-38.
14. Boucher N, Beaulac-Baillargeon L. Pregnancy prevention among women taking isotretinoin: failure to comply with the recommendations. *Can Fam Physician.* 2006;52:338-339.
15. Cheetham TC, Wagner RA, Chiu G, Day JM, Yoshinaga MA, Wong L. A risk management program aimed at preventing fetal exposure to isotretinoin: retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:442-448.
16. Mitchell AA, Van Bennekom CM. Accutane and pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:1201-1202.
17. Chan A, Keane RJ, Hanna M, Abbott M. Terminations of pregnancy for exposure to oral retinoids in South Australia, 1985-1993. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995;35:422-426.
18. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, et al. Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:196-207.
19. Autret-Leca E, Kreft-Jais C, Elefant E, et al. Isotretinoin exposure during pregnancy: assessment of spontaneous reports in France. *Drug Saf.* 2010;33:659-665.

20. Berard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:196-205.
21. Shin J, Cheetham TC, Wong L, et al. The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:1117-1125.
22. Weill A, Paita M, Tuppin P, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:1256-1262.
23. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012;55:1953-1962.
24. Fagot JP, Blotiere PO, Ricordeau P, Weill A, Alla F, Allemand H. Does insulin glargine increase the risk of cancer compared with other basal insulins?: A French nationwide cohort study based on national administrative databases. *Diabetes Care*. 2013;36:294-301.
25. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports - Direction générale de la santé. Interruption volontaire de grossesse - Dossier – guide. Novembre 2007. 44 pages ; http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_interruption_volontaire_de_grossesse.pdf; accessed October 10th 2013, 2013.