

Etude sur le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse du programme de prévention des grossesses de l'isotrétinoïne orale en France

Mars 2015

RESUME

Objectif

L'isotrétinoïne orale, traitement efficace de l'acné sévère, est un puissant tératogène. Le programme de prévention des grossesses (PPG) recommande la réalisation d'un test de grossesse (TG) dans les 3 jours précédant chaque prescription, une délivrance dans les 7 jours suivant la prescription, et un dernier TG 5 semaines après l'arrêt du traitement. Depuis mars 2010, la patiente doit également présenter un carnet consignnant le résultat à des TG lors de chaque prescription et délivrance du médicament.

L'objectif principal de cette étude était de décrire le respect des recommandations relatives aux TG chez les patientes âgées de 11 à 50 ans ayant débuté un traitement par l'isotrétinoïne orale en France entre 2007 et 2013.

Méthodes

Une cohorte de 1 367 patientes a été identifiée à partir de la base de données de l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance maladie française. Elle contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et les consommations de soins. Les TG remboursés ont été analysés selon différents intervalles de temps plus ou moins restrictifs par rapport à la prescription et à la délivrance du médicament. L'association entre les taux de tests de grossesse et les caractéristiques des patientes et du traitement a été étudiée à l'aide de modèles de régression logistique.

Résultats

Le respect des recommandations relatives à la réalisation de TG s'est globalement amélioré depuis 2007. Cependant, si elles sont d'une manière générale respectées avant l'instauration du traitement (63 à 82 %), elles le sont beaucoup moins au moment des renouvellements de prescription (32 à 59 % des patientes ont un TG identifié pour chaque prescription) et encore moins après la fin du traitement (12 %). Une prescription par un dermatologue était significativement associée à une meilleure observance qu'une prescription par un médecin généraliste (Odds Ratio = 2,83 [1,83-4,37] et 2,64 [1,70-4,08] à l'instauration et pour les renouvellements respectivement).

Conclusion

Les insuffisances observées quant au respect des recommandations relatives aux tests de grossesse lors d'un traitement par isotrétinoïne orale mettent en évidence la nécessité d'une évaluation des causes de cette faible observance et une révision des mesures du PPG en conséquence.

Introduction

L'isotrétinoïne possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis 1984 pour le traitement de l'acné sévère après échec d'une association d'antibiotiques oraux et d'un traitement local. Ce médicament très efficace¹ est, comme tout rétinoïde aromatique synthétique systémique, un puissant tératogène²⁻⁴. Le risque demeure tant que l'isotrétinoïne ou ses métabolites sont présents dans l'organisme de la mère, soit environ 15 jours après la fin de la prise du médicament. L'isotrétinoïne peut provoquer des avortements spontanés et des malformations du système nerveux central, du cœur et du thymus, ainsi que cranio-faciales telles que dysmorphie faciale, fente palatine, anomalies touchant l'oreille externe ou l'œil du fœtus⁵. L'incidence de malformations liées à une exposition *in utero* est difficile à évaluer en raison de la fréquence élevée des interruptions de grossesse spontanées ou volontaires ; elle serait vraisemblablement comprise entre 6 et 36 %^{4,6-8}.

Dans ce contexte, un programme de prévention des grossesses (PPG) a été mis en place en Europe et dans la plupart des pays où l'isotrétinoïne par voie orale a une AMM⁹⁻¹². En France, le PPG repose sur des mesures d'information et des conditions spécifiques de prescription et de délivrance, notamment :

- une contraception efficace avec préférentiellement deux méthodes complémentaires, débutant au moins 1 mois avant le début du traitement et se poursuivant tout au long du traitement et au moins 1 mois après l'arrêt du traitement ;
- un test de grossesse (TG) dans les 3 jours précédant chaque prescription (initiation et renouvellements) et 5 semaines après la fin du traitement ;
- une délivrance du médicament dans les 7 jours suivant la prescription.

Un carnet-patient consignait la date et le résultat de chaque TG doit être présenté par la patiente avant chaque prescription et chaque délivrance du médicament depuis mars 2010.

Dans le cadre du suivi du bon usage de l'isotrétinoïne orale, il est essentiel d'évaluer le respect de ces recommandations dans la pratique courante. En France, les principales études publiées portent sur le suivi dans le cadre de la pharmacovigilance, des signalements spontanés de grossesses exposées entre 1987 et 2011^{7,13-16} et ont montré une persistance de celles-ci. Aucune étude de cohorte évaluant l'observance par rapport au PPG n'est disponible. Seules trois enquêtes de taille limitée ont été réalisées entre 1997 et 2003 auprès de patientes interrogées soit par le pharmacien^{14,16} soit par les auteurs de l'étude¹⁷. Les résultats ont mis en évidence des lacunes en matière de pratiques de prescription, en particulier en ce qui concerne les tests de grossesse et l'information délivrée aux patientes. Une quatrième enquête a été réalisée auprès de dermatologues¹⁸.

L'objectif principal de cette étude était de décrire le respect des recommandations relatives à la réalisation de TG chez les patientes en âge de procréer ayant débuté un traitement par isotrétinoïne orale en France entre 2007 et 2013. L'objectif secondaire était d'identifier des déterminants prédictifs d'une faible observance.

Méthodes

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte longitudinale rétrospective.

Source de données

La cohorte a été identifiée à partir de la base de données de l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), échantillon permanent représentatif des bénéficiaires protégés par l'Assurance maladie, résultant d'un sondage au 1/97^{ème} sur le numéro de sécurité sociale (NIR)¹⁹. L'EGB a reçu l'agrément de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) et compte actuellement plus de 600 000 bénéficiaires²⁰. La méthode d'échantillonnage permet de réaliser des études longitudinales puisque le NIR reste le même tout au long de la vie du bénéficiaire. La base de données contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales et sur la consommation de soins. Ces informations peuvent être chaînées avec la base de données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) qui fournit des informations médicales pour les patients hospitalisés. Les informations suivantes ont été extraites : le sexe, l'année de naissance, la date de prescription d'isotrétinoïne orale, la spécialité du prescripteur et son mode d'exercice (ambulatoire, établissement hospitalier public ou privé), la date de délivrance, le nom du médicament délivré et la quantité, la date du TG (sérique ou urinaire), certains actes médicaux se traduisant par une infertilité et l'indice de défavorisation. Ce dernier se divise en quintiles : Q1 représente les 20 % de la population les plus favorisés, Q5 les 20 % les moins favorisés²¹.

Sélection de la population

Toutes les femmes et jeunes filles de l'EGB âgées de 11 à 50 ans, ayant débuté un traitement par isotrétinoïne orale pendant la période d'étude (1^{er} janvier 2007 - 31 décembre 2013) pouvaient être incluses dans l'étude. Un traitement était défini par au moins 2 remboursements d'isotrétinoïne orale espacés de moins de 3 mois. L'instauration du traitement était définie par l'absence de remboursement d'isotrétinoïne orale pendant au moins 12 mois. Afin de s'assurer de l'absence de censure de l'information à gauche, seules les patientes couvertes par l'Assurance maladie depuis au moins 1 an avant la première délivrance d'isotrétinoïne orale ont été incluses. Une cure de traitement était définie comme un groupe de prescriptions d'isotrétinoïne avec un délai inférieur à 3 mois entre deux délivrances consécutives. Un intervalle entre deux délivrances dépassant 3 mois marquait le début d'une nouvelle cure.

Les patientes identifiées comme ayant eu une hystérectomie chirurgicale, une ovariectomie ou une ligature des trompes identifiée ont été exclues.

Les patientes avec uniquement des délivrances d'isotrétinoïne isolées, soit espacées d'au moins 3 mois de toute autre délivrance, n'ont pas été incluses dans l'étude. Les patientes ne bénéficiant que de 2 délivrances, espacées de moins de 20 jours, ont été assimilées à celles avec une délivrance isolée et ont également été exclues.

Durée de suivi

La survenue du premier de l'un des événements suivants déterminait la date de fin de suivi : décès, chirurgie entraînant l'infertilité, âge révolu de 50 ans, ou fin de la période d'étude.

Mesure de la réalisation des tests de grossesse (TG)

Les TG ont été identifiés à partir des remboursements de dosage de (β)HCG sérique ou urinaire effectué en laboratoire. L'unité d'analyse était la cure de traitement.

La réalisation des TG a été analysée pour chaque cure de traitement :

- au moment de l'instauration du traitement et de chaque renouvellement :
 - sur la base des recommandations du PPG : dans les 3 jours précédant la prescription, avec une délivrance du médicament dans les 7 jours suivant la prescription ;
 - sur la base de critères moins restrictifs : de 10 jours avant la délivrance à 3 jours après la délivrance du médicament (J-10 J+3) ;
- entre 4 semaines et 6 semaines après la fin du traitement (pour les patientes ayant au moins 6 semaines de suivi dans l'étude après la fin du traitement).

Analyses statistiques

Les caractéristiques des patientes et des cures de traitements ont fait l'objet d'une analyse statistique descriptive.

Ces caractéristiques ont ensuite été comparées selon le nombre de cures (une cure ou plus) à l'aide des tests du chi² et de Student.

L'association entre ces caractéristiques et le taux de TG pendant la première cure a été estimée par des modèles de régression logistique univariés ou multivariés. Les variables suivantes ont été incluses dans le modèle : l'âge au moment de l'inclusion, l'indice de défavorisation à l'inclusion, l'année d'inclusion, le nombre de cures de traitement (une ou plus d'une), la quantité totale d'isotrétinoïne délivrée pendant la cure, la posologie initiale d'isotrétinoïne, le mois d'instauration du traitement, la spécialité du prescripteur et le médicament délivré. La procédure pas-à-pas descendante a été utilisée pour sélectionner les variables constituant le modèle final (p sortie du modèle $\geq 10\%$). Le même modèle mais sans l'année d'inclusion a été mis en place pour mesurer l'impact de l'instauration du carnet-patient ; de même pour la durée de la cure et pour le nombre de délivrances pour lesquels le modèle de départ n'incluait pas la quantité totale d'isotrétinoïne délivrée pendant la cure.

Les valeurs p bilatérales $\leq 0,05$ ont été jugées statistiquement significatives.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de la version 9.3 du logiciel SAS (SAS institute, Cary, Caroline du Nord, États-Unis).

Résultats

Population de l'étude

Cette étude de cohorte a inclus 1 367 femmes ou jeunes filles qui ont suivi au total 1 536 cures correspondant à 8 671 prescriptions délivrées (Figure 1). Près de 90 % d'entre elles n'ont reçu qu'une seule cure de traitement, et 9 % en ont reçu deux. Le nombre d'inclusions a diminué entre 2007 et 2011 puis est resté stable avec une légère tendance à l'augmentation (Figure 2).

L'âge moyen à l'inclusion était $25,4 \pm 9,0$ ans (Figure 3, Tableau I). La sous-population ayant reçu plusieurs cures de traitement tendait à être plus jeune que la sous-population n'en ayant reçu qu'une.

Figure 2. Distribution de la population en fonction de l'année d'inclusion

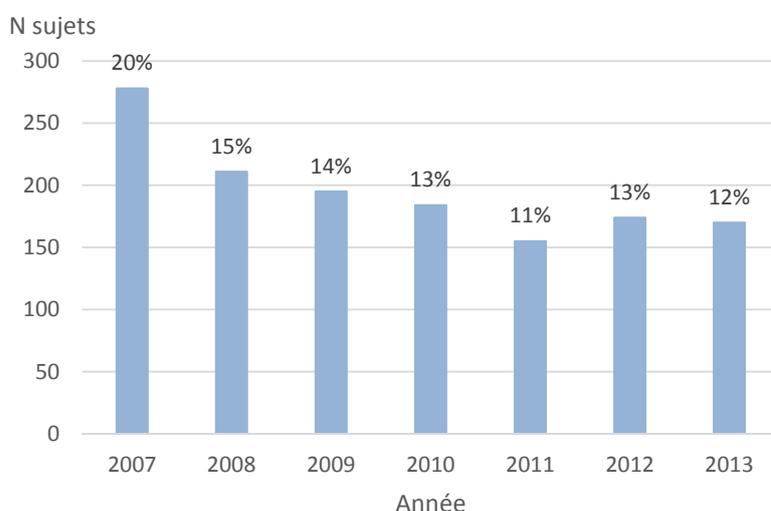


Figure 3. Distribution de la population en fonction de l'âge à l'inclusion

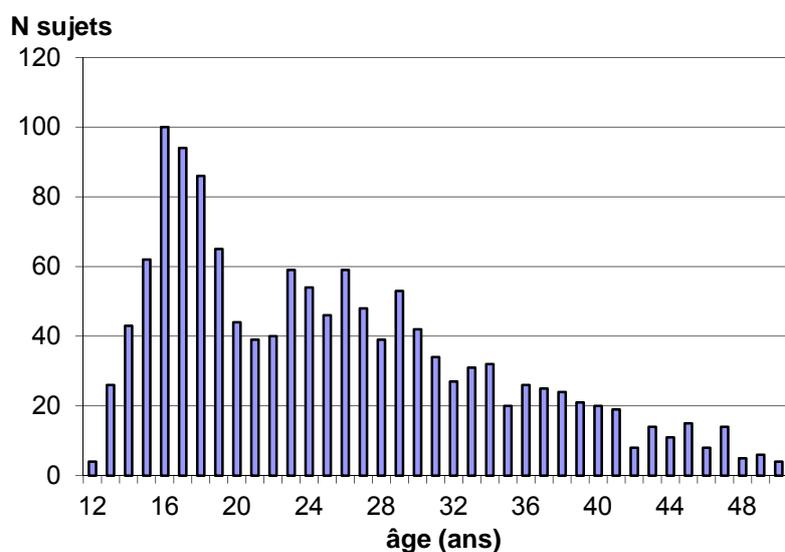


Figure 1. Sélection de la population incluse dans l'étude - arbre de décision

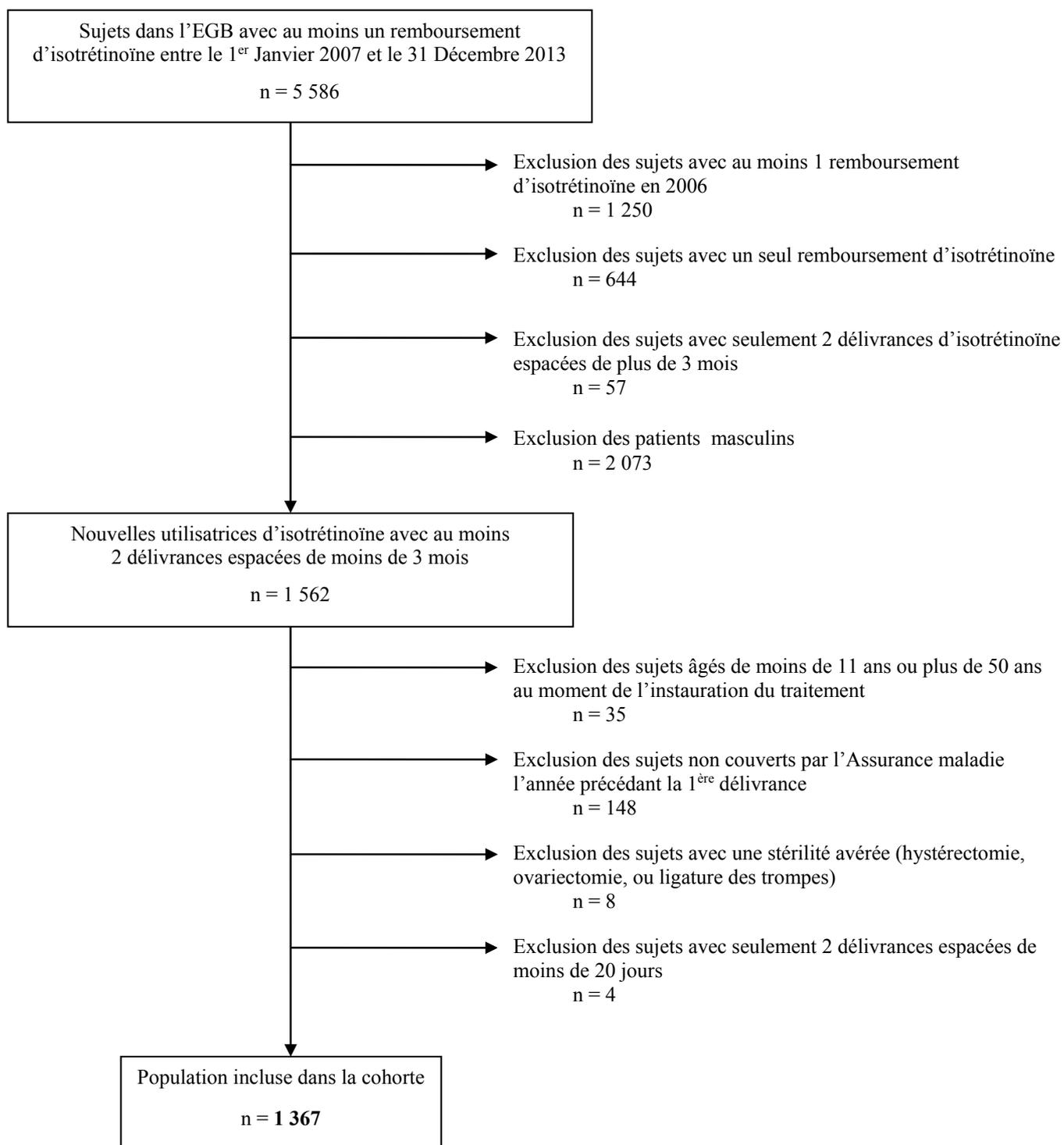


Tableau I. Caractéristiques des patientes et des cures de traitement

	Population	Totale	Avec 1 seule cure	Avec plusieurs cures	P ^(a)
N sujets		1 367	1 224 (89,5%)	143 (10,5%)	
Age à l'inclusion*					
Âge moyen ± E.T. (années)		25,4 ± 9,0	25,6 ± 9,0	23,9 ± 8,9	0,029
Âge moyen [min - max] (années)		24 [12 - 50]	24 [12 - 50]	24 [12 - 48]	
Classe d'âge (%)					
11-14 ans		5,3	4,5	12,6	0,007
15-18 ans		25,0	25,1	24,5	
19-25 ans		25,4	25,2	26,6	
26-35 ans		28,2	28,8	23,1	
36-50 ans		16,1	16,4	13,3	
Indice de défavorisation à l'inclusion*					
moyenne ± E.T.		2,7 ± 1,4	2,7 ± 1,4	2,7 ± 1,6	0,68
Cure (n)					
Durée, moyenne ± E.T. (mois)		1 536	1 224	312	
		6,2 ± 2,9	6,3 ± 2,8	1 ^{ère} cure 6,0 ± 3,0 2 ^{ème} cure 5,1 ± 2,8	0,22 ^(b) 0,005 ^(c)
N dispensations, moyenne ± E.T.		5,6 ± 2,6	5,8 ± 2,5	1 ^{ère} cure 5,4 ± 2,5 2 ^{ème} cure 4,6 ± 2,6	0,04 ^(b) 0,004 ^(c)
Dose totale, moyenne ± E.T. (g)		5,4 ± 2,8	5,6 ± 2,7	1 ^{ère} cure 5,0 ± 2,7 2 ^{ème} cure 4,4 ± 2,9	0,02 ^(b) 0,04 ^(c)
Posologie initiale, moyenne ± E.T. (mg/j)		27,0 ± 9,3	27,3 ± 9,1	1 ^{ère} cure 25,6 ± 9,8 2 ^{ème} cure 29,2 ± 11,5	0,03 ^(b) <,0001 ^(c)
Période d'instauration du traitement					
Septembre - Février		71%	73,0%	65,4%	0,008
Mars - Août		29%	27,0%	34,6%	
Délai entre la dernière dispensation d'une cure et la 1^{ère} dispensation de la cure suivante					
moyenne ± E.T.		602 ± 485 jours	≈ 20 ± 16 mois		
médiane [min-max]		480 [93-2204] jours	≈ 16 [3-73] mois		
Prescripteur (n [%])					
(% prescriptions)		8 179 [94,3%[†]]	7 474 [94,6%[†]]	705 [91,3%[†]]	
Dermatologue		89,2	90,0	85,3	<0,0001
Médecin généraliste		10,3	9,5	14,1	
Gynécologue-obstétricien		0,09	0,09	0,07	
Pédiatre		0,04	0,04	0	
Autre		0,4	0,4	0,5	
Médicament délivré (n)					
(% dispensations)		8 801^{††}	7 243^{††}	1 558^{††}	
Curacné[®]		60,3	60,0	61,7	0,0008
Procuta[®]		34,1	34,5	32,2	
Isotrétinoïne Teva[®]		2,5	2,3	3,3	
Contracné[®]		2,0	2,2	1,2	
Roaccutane[®]‡		1,1	1,0	1,6	

* Date inclusion = Date de la 1^{ère} délivrance d'isotrétinoïne pendant la période d'étude

(a) Test Student ou χ^2 , population avec plusieurs cures vs population avec une seule cure

(b) Test Student, cure 1 de la population avec plusieurs cures vs cure 1 de la population avec 1 seule cure

(c) Test Student sur données appariées cure 2 vs cure 1

† Pourcentage de dispensations pour lesquelles la spécialité du prescripteur est connue

†† Quelques dispensations concernent 2 médicaments délivrés simultanément

‡ Roaccutane[®] est le médicament princeps, il a été retiré du marché en 2008

Cures de traitement

Les caractéristiques des cures sont présentées pour la population totale, pour la population avec une seule cure et pour la population avec plusieurs cures (Tableau I). En moyenne, une cure durait $6,2 \pm 2,9$ mois et la quantité totale d'isotrétinoïne délivrée pendant la cure était de $5,4 \pm 2,8$ g. Près de 71 % des cures ont débuté entre septembre et février. Le délai entre deux cures était très variable, la moyenne était de 20 ± 16 mois.

Dans la population avec plusieurs cures, la quantité totale d'isotrétinoïne délivrée pendant la cure 1 était en moyenne plus faible que dans la population avec une seule cure. La durée de la seconde cure était en moyenne plus courte que celle de la première.

La spécialité médicale du prescripteur était connue pour 94 % des prescriptions. Au total, 89,2 % des prescriptions étaient rédigées par un dermatologue et seulement 10,3 % par un médecin généraliste. La répartition était similaire pour les instaurations de traitement. Les délivrances ont concerné essentiellement deux médicaments génériques : Curacné® (60,3 %) et Procuta® (34,1 %). Le médicament princeps Roaccutane® n'est plus commercialisé depuis 2008.

Tests de grossesse

Les résultats sont présentés dans le Tableau II.

Sur la base des recommandations du PPG :

- 63 % des sujets ont eu un TG à l'instauration ;
- au moment des renouvellements, 33 % ont eu tous les TG tandis que 33 % en ont eu moins d'un sur deux ;
- seuls 12 % ont eu un TG entre 4 et 6 semaines après l'arrêt du traitement.
- Si l'on considère les 3 étapes conjointement (instauration, renouvellements, après l'arrêt du traitement), seulement 4 % des sujets ont eu tous les TG et 12 % n'en ont eu aucun.

Sur la base du délai moins restrictif (de 10 jours avant à 3 jours après la délivrance) :

- 81 % des sujets ont eu un TG à l'instauration ;
- au moment des renouvellements, 59 % ont eu tous les TG tandis que 18 % en ont eu moins d'un sur deux.

Tableau II. Tests de grossesse remboursés à l'instauration et pendant les cures de traitement

(n = 1 536 cures)	PPG*	J-10 J+3**
Instauration	964 (63%)	1 244 (81%)
Renouvellements		
Tests réalisés : - 0% (aucun)	294 (19%)	194 (13%)
- 1 à 49% (au moins 1 mais moins de 1 sur 2)	209 (14%)	84 (5%)
- 50 à 99% (au moins 1 sur 2 mais pas tous)	531 (35%)	359 (23%)
- 100% (tous)	502 (33%)	899 (59%)
Initiation + renouvellements		
Tests réalisés : - 0% (aucun)	211 (14%)	138 (9%)
- 1 à 49% (au moins 1 mais moins de 1 sur 2)	261 (17%)	99 (6%)
- 50 à 99% (au moins 1 sur 2 mais pas tous)	655 (43%)	474 (31%)
- 100% (tous)	409 (27%)	825 (54%)

* TG analysés en fonction des critères du PPG : dans les 3 jours précédant la prescription, délivrance dans les 7 jours suivant la prescription

** TG analysés en fonction de critères moins restrictifs : de 10 jours avant à 3 jours après la délivrance

Déterminants prédictifs d'une mauvaise observance des tests de grossesse

Une prescription par un dermatologue était significativement associée à une meilleure observance qu'une prescription par un médecin généraliste, quel que soit le stade de la cure, instauration (**Tableau III**), renouvellements (**Tableau IV**) ou post-traitement (Odds Ratio = 2,83 [1,83-4,37] et 2,64 [1,70-4,08] à l'instauration et pour les renouvellements respectivement).

Le respect des recommandations relatives à la réalisation de TG s'est amélioré depuis 2007. Cependant, la mise en place du carnet-patient n'a eu qu'un effet modeste, significatif uniquement pour les renouvellements.

Le fait d'avoir suivi plus d'une cure est également ressorti comme déterminant d'une mauvaise observance à l'instauration lors de l'analyse basée sur des critères moins restrictifs (de 10 jours avant jusqu'à 3 jours après la délivrance).

Table III. Déterminants d'une mauvaise observance des tests de grossesse (TG) sur la base des critères du PPG à l'instauration de la cure 1

	Pas de TG (n = 502)	TG (n = 865)	P**	Analyse univariée O.R. [I.C. 95%][§]	Analyse multivariée O.R. [I.C. 95%][*]
Age , an (moyenne ± E.T.)	25,7 ± 9,4	25,2 ± 8,7	0,32	1,03 [0,97-1,10] [§]	-
Classe d'âge (%)					
11-14 ans	39,7	60,3	0,58	1,07 [0,64-1,80]	-
15-18 ans	35,4	64,6		0,89 [0,65-1,22]	
19-25 ans	38,0	62,0		1,0	
26-35 ans	32,7	67,3		0,79 [0,58-1,07]	
36-50 ans	42,7	57,3		1,22 [0,86-1,71]	
Indice de défavorisation (moy ± E.T.)	2,7 ± 1,4	2,7 ± 1,4	0,67	1,01 [0,93-1,10]	-
Année d'inclusion (%)					
2007	45,0	55,0	0,005	1,0	1,0
2008	42,2	57,8		0,89 [0,62-1,28]	0,75 [0,45-1,26]
2009	33,8	66,2		0,63 [0,43-0,92]	0,52 [0,31-0,87]
2010	26,1	73,9		0,43 [0,29-0,65]	0,34 [0,22-0,63]
2011	34,2	65,8		0,64 [0,42-0,96]	0,55 [0,32-0,94]
2012	35,6	64,4		0,68 [0,46-1,00]	0,59 [0,35-1,00]
2013	34,7	65,3		0,65 [0,44-0,97]	0,54 [0,32-0,92]
Carnet-patiente (%)					
Avant	39,7	60,3	0,017	1,0	†
Après	33,4	66,6		0,76 [0,61-0,95] [†]	
Nombre de cures (%)					
Une seule	36,1	63,9		1,0	-
Plusieurs	42,02	58,0	0,17	1,28 [0,90-1,82]	
Durée , mois (moy ± E.T.)	6,1 ± 2,8	6,4 ± 2,8	0,037	0,96 [0,92-1,00]	††
N dispensations (moy ± E.T.)	5,4 ± 2,5	6,0 ± 2,5	0,0001	0,92 [0,88-0,96]	0,95 [0,86-1,00] ^{†††}
Dose totale , g (moy ± E.T.)	5,1 ± 2,8	5,8 ± 2,7	<,0001	0,92 [0,88-0,96]	0,93 [0,88-0,98]
Posologie initiale , mg/j (moy ± E.T.)	27,6 ± 10,2	26,8 ± 8,5	0,15	1,10 [0,97-1,24] ^{§§}	1,21 [1,03-1,42]
Mois d'instauration (%)					
Septembre - Février	36,5	63,5	0,78	1,0	
Mars - Août	37,3	62,7		1,04 [0,81-1,32]	-
Prescripteur (%)					
Dermatologue	32,3	67,7	<,0001	1,0	1,0
Médecin généraliste	62,9	37,1		3,55 [2,47-5,11]	2,83 [1,83-4,37]
Médicament (%)					
Curacné[®]	36,8	63,2	0,028	1,0	-
Procuta[®]	36,2	63,8		0,98 [0,77-1,24]	
Isotrétinoïne Teva[®]	28,2	71,8		0,68 [0,33-1,38]	
Contracné[®]	35,0	65,0		0,98 [0,77-1,24]	
Roaccutane[®]	70,0	30,0		4,0 [1,53-10,6]	

(*) (†) (††) (†††) odds ratio et intervalles de confiance à 95 % des modèles de régression logistique – méthode pas à pas descendante pour la sélection des variables

* Variables incluses dans le modèle: classe d'âge, indice de défavorisation, année d'inclusion, nombre de cures (1 or > 1), dose totale, posologie initiale, mois d'instauration, prescripteur, médicament

† Même modèle que (*) avec carnet-patiente au lieu d'année d'inclusion

†† Même modèle que (*) avec durée de la cure au lieu de dose totale

††† Même modèle que (*) avec nombre de dispensations au lieu de dose totale

§ Pas de 5 années

§§ Pas de 10 mg

** Test de Student pour les variables quantitatives, test de χ^2 pour les variables qualitatives

Table IV. Déterminants associés à un taux de tests de grossesse (TG) inférieur à 50 % au moment des renouvellements lors de la cure 1 sur la base des critères du PPG

	TG < 50% (n = 433)	TG ≥ 50% (n=934)	P**	Analyse univariée O.R. [I.C. 95%]§	Analyse multivariée O.R. [I.C. 95%]*
Age , an (moyenne ± E.T.)	25,6 ± 9,6	25,3 ± 8,7	0,60	1,02 [0,96-1,08]§	-
Classe d'âge (%)					
11-14 ans	35,6	64,4	0,93	1,0	-
15-18 ans	30,4	69,6		1,03 [0,63-1,80]	
19-25 ans	34,3	65,7		0,74 [0,61-1,15]	
26-35 ans	27,8	72,2		0,84 [0,54-1,01]	
36-50 ans	35,0	65,0		1,06 [0,72-1,47]	
Indice de défavorisation (moy ± E.T.)	2,8 ± 1,4	2,6 ± 1,4	0,047	1,10 [1,0-1,20]	-
Année d'inclusion (%)					
2007	36,7	63,3	0,005	1,0	1,0
2008	37,0	63,0		1,01 [0,70-1,47]	0,85 [0,56-1,67]
2009	34,9	65,1		0,92 [0,63-1,35]	0,88 [0,51-1,50]
2010	19,6	80,4		0,42 [0,27-0,65]	0,43 [0,24-0,77]
2011	34,8	65,2		0,92 [0,61-1,39]	0,93 [0,53-1,62]
2012	27,6	72,4		0,66 [0,44-0,99]	0,75 [0,43-1,31]
2013	27,7	72,3		0,66 [0,44-1,0]	0,64 [0,36-1,12]
Carnet-patiente (%)					
Avant	35,4	64,6	0,002	1,0	1,0
Après	27,6	72,4		0,70 [0,55-0,88]	0,77 [0,58-1,02]†
Nombre de cures (%)					
Une seule	31,1	68,9	0,20	1,0	-
Plusieurs	36,4	63,6		1,26 [0,88-1,82]	
Durée , mois (moy ± E.T.)	6,0 ± 3,0	6,4 ± 2,7	0,006	0,93 [0,90-0,98]	0,94 [0,89-0,99]††
N dispensations (moy ± E.T.)	5,3 ± 2,7	6,0 ± 2,4	<.0001	0,88 [0,84-0,93]	0,90 [0,84-0,96]†††
Dose totale , g (moy ± E.T.)	4,9 ± 2,9	5,8 ± 2,7	<.0001	0,88 [0,85-0,92]	0,87 [0,82-0,92]
Posologie initiale , mg/j (moy ± E.T.)	27,4 ± 10,4	27,0 ± 8,5	0,45	1,05 [0,93-1,19]§§	1,16 [1,0-1,37]
Mois d'instauration (%)					
Septembre - Février	30,1	69,9	0,042	1,0	-
Mars - Août	35,8	64,2		1,29 [1,01-1,66]	
Prescripteur (%)					
Dermatologue	27,3	72,7	<.0001	1,0	1,0
Médecin généraliste	59,3	40,7		3,88 [2,70-5,57]	2,64 [1,70-4,08]
Médicament (%)					
Curacné®	32,2	67,8	0,0006	1,0	-
Procuta®	28,7	71,3		0,85 [0,66-1,09]	
Isotrétinoïne Teva®	33,3	66,7		1,05 [0,53-2,08]	
Contracné®	35,0	65,0		1,13 [0,58-2,21]	
Roaccutane®	75,0	25,0		6,32 [2,27-17,6]	

(*) (†) (††) (†††) odds ratio et intervalles de confiance à 95 % des modèles de régression logistique – méthode pas à pas descendante pour la sélection des variables

* Variables incluses dans le modèle: classe d'âge, indice de défavorisation, année d'inclusion, nombre de cures (1 or > 1), dose totale, posologie initiale, mois d'instauration, prescripteur, médicament

† Même modèle que (*) avec carnet-patiente au lieu d'année d'inclusion

†† Même modèle que (*) avec durée de la cure au lieu de dose totale

††† Même modèle que (*) avec nombre de dispensations au lieu de dose totale

§ Pas de 5 années

§§ Pas de 10 mg

** Test de Student pour les variables quantitatives, test de χ^2 pour les variables qualitatives

Discussion

Les résultats suggèrent une amélioration du respect des recommandations relatives aux tests de grossesse depuis 2007. Cependant, même si ces recommandations sont souvent respectées à l'instauration du traitement, elles ne le sont pas assez au moment des renouvellements de prescription, et encore moins après la fin du traitement.

Cette étude est la première étude de cohorte longitudinale non interventionnelle française qui évalue le respect des recommandations relatives aux TG du PPG de l'isotrétinoïne orale. La cohorte a inclus 1 367 femmes ou jeunes filles potentiellement en âge de procréer. L'âge moyen est similaire à celui observé dans les études françaises publiées, pour lesquelles il se situait entre 24 et 26 ans¹³⁻¹⁷. Le nombre de cures et la durée moyenne d'une cure n'ont pas été étudiés dans les études françaises. Dans les études canadiennes et américaines²²⁻²⁴ reposant sur des bases de données médico-administratives, la majorité des patientes ne suivait qu'une seule cure comme dans notre cohorte, par contre la durée moyenne était légèrement plus courte, de 4 mois au lieu de 6 mois dans notre étude.

Taux de tests de grossesse

Dans notre étude, le taux d'observance de réalisation du test de grossesse à l'instauration n'est que légèrement inférieur à celui rapporté dans les enquêtes françaises les plus récentes réalisées en 2001 et 2003^{16,17} : 63-82 % *versus* 77-94 %. Aux États-Unis, des programmes de prévention des grossesses renforçant encore l'implication de chaque acteur, patiente, pharmacien et prescripteur ont été instaurés. En Californie, le taux de TG à l'instauration du traitement estimé à partir d'une base de données médico-administrative après l'introduction des programmes Kaiser Permanent en 2002 puis iPLEDGE en 2006 était très élevé, environ 95 %^{23,24}.

Par contre l'observance au moment des renouvellements est très inférieure à celle rapportée dans les enquêtes françaises^{16,17} (33-59% *versus* 77-96 %). La différence est encore plus importante après la fin du traitement (12 % *versus* 62-64 %).

Ces discordances s'expliquent probablement par les différences de méthodologie. La nature exclusivement déclarative et la petite taille des enquêtes peuvent exposer à des biais de sélection et de réponse, ou encore à des imprécisions susceptibles de compromettre l'extrapolation de leurs résultats. Les études conduites sur une base de données médico-administrative nationale, permettent de recueillir une population d'étude importante et bien définie, ainsi que des données d'exposition fiables sans biais de mémoire sur l'exposition et le critère d'intérêt. Ainsi, l'incidence annuelle de grossesses exposées à l'isotrétinoïne au Québec estimée dans une étude conduite sur 3 bases de données médico-administratives était quatre fois plus élevée que celle estimée dans les enquêtes⁸.

Déterminants de l'observance

La spécialité du prescripteur a été significativement associée à l'observance. Une prescription par un dermatologue était associée à une meilleure observance qu'une prescription par un médecin généraliste, quelle que soit le stade de la cure : instauration, renouvellements ou post-traitement. Il est probable que les dermatologues, habitués à prescrire l'isotrétinoïne, ont une meilleure connaissance de ses effets indésirables et conditions d'utilisation. En effet, la plupart des prescriptions (89 %) ont été rédigées par un dermatologue, tout comme dans les enquêtes françaises¹³⁻¹⁷ et dans les études de cohorte rétrospectives sur les bases de données américaines^{24,25} ou néerlandaises²⁶.

L'année d'inclusion semble aussi affecter l'observance. Elle était plus faible pour les patientes incluses en 2007 que pour celles incluses dans les années qui ont suivi. Par ailleurs, le nombre de patientes incluses a diminué entre 2007 et 2011. Il est possible que les différentes communications sur les effets indésirables de l'isotrétinoïne et le renforcement du PPG au cours de cette période aient conduit à une meilleure sensibilisation des professionnels de santé et des patientes, et à l'utilisation de critères plus rigoureux pour sélectionner les candidates à un traitement par l'isotrétinoïne orale. La stabilisation des inclusions après 2011 est peut-être liée à l'absence de nouvelle communication sur ce sujet, exceptée la publication sur le site de l'ANSM d'une brochure à l'attention des prescripteurs destinée à les aider à

communiquer avec leurs patients sur les risques liés à l'isotrétinoïne orale. A noter qu'aux États-Unis, une réduction importante du nombre de patientes traitées par isotrétinoïne a été observée après la mise en place des programmes SMART²⁴ et iPEDGE^{23,25}. L'utilisation est cependant revenue au niveau initial dans les 10 mois suivant l'application du programme^{23,25}. Le carnet-patient n'a eu qu'une faible influence sur l'observance ; ce résultat peut être sous-tendu par une utilisation limitée en pratique.

Nos résultats ne suggèrent pas de lien entre le niveau socio-économique et l'observance des TG, cependant l'indice de défavorisation utilisé ici n'est peut-être pas suffisamment sensible. L'âge ne semble pas non plus influencer l'observance. Enfin, le taux de TG n'est apparu lié au nombre de cures que lors de l'analyse basée sur des critères moins restrictifs. Nous ne connaissons pas d'autre étude qui ait analysé ce paramètre.

Limites de l'étude

Notre étude comporte certaines limites.

Tout d'abord, il n'est pas possible de savoir si le médicament est effectivement pris. Pour limiter cet inconvénient, les sujets avec une délivrance d'isotrétinoïne isolée n'ont pas été inclus dans l'étude.

L'EGB ne contient pas de données socio-économiques, c'est pourquoi nous avons utilisé comme critère indirect, l'indice de défavorisation.

L'éventuelle utilisation de TG urinaires en vente libre dans les pharmacies n'a pas pu être identifiée. Cependant, le recours à ces tests devrait être limité étant donné d'une part leur coût et d'autre part la recommandation du PPG d'utiliser pour vérifier l'absence de grossesse la mesure de l'hormone (β)HCG sérique en laboratoire, remboursée par l'Assurance maladie,.

L'EGB ne contient pas à ce jour de données des régimes d'Assurance maladie spécifiques des étudiants, ils sont donc probablement sous-représentés dans notre étude. Cependant, l'âge moyen de notre cohorte concorde avec celui des autres études, ce qui laisse penser que nous avons pu inclure une grande partie des utilisatrices de 19-25 ans. Par ailleurs, l'âge ne semble pas interférer sur l'observance vis-à-vis des TG.

Il est à noter que les TG ne constituent qu'une des mesures du PPG, complémentaire d'une contraception efficace qui est elle-même essentielle au succès de ce programme. L'utilisation d'une contraception n'a pas été étudiée en raison de l'impossibilité de recueillir des données exhaustives. En effet, certaines méthodes contraceptives, telles que les pilules œstroprogestatives les plus récentes et les méthodes barrières non remboursées ne peuvent pas être identifiées dans l'EGB. Les femmes ménopausées ne peuvent pas non plus être identifiées.

Enfin, l'incidence de grossesses exposées à l'isotrétinoïne est estimée entre 0,32 et 0,95 pour 1 000 femmes traitées en âge de procréer⁷. Par conséquent, la taille de l'EGB est insuffisante pour étudier l'incidence de grossesses exposées et celle de malformations chez les enfants exposés *in utero*.

Conclusion

Le respect des recommandations relatives aux TG chez les femmes et les jeunes filles en âge de procréer sous isotrétinoïne orale est insuffisant, en particulier au moment des renouvellements et après l'arrêt du traitement. Une prescription rédigée par un dermatologue est associée à une meilleure observance que par un non spécialiste. L'amélioration observée dans les années qui ont suivi 2007 est probablement associée aux différentes communications sur les risques liés à l'isotrétinoïne orale qui ont vraisemblablement contribué à accroître la sensibilisation des professionnels de santé et des patientes. Elle ne semble que partiellement associée à la mise en place du carnet-patient.

La mauvaise observance observée dans notre étude appelle une évaluation attentive des mesures recommandées dans le PPG, et des raisons pour lesquelles ces recommandations ne sont pas entièrement suivies. Pour gagner l'adhésion des patientes et une efficacité optimale du PPG, il est important d'impliquer chacun des acteurs concernés dans le développement des programmes de réduction des risques.

Références bibliographiques

1. Afssaps (ANSM). Traitement de l'acné par voie locale et générale. (2007). at [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Dermatologie/\(offset\)/2#paragraph_21700](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Dermatologie/(offset)/2#paragraph_21700)
2. Rosa, F. W. Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet* **2**, 513 (1983).
3. Berbis, P. [Systemic retinoids (acitretin, isotretinoin)]. *Ann. Dermatol. Vénérologie* **134**, 935–941 (2007).
4. Lammer, E. J. *et al.* Retinoic acid embryopathy. *N. Engl. J. Med.* **313**, 837–841 (1985).
5. Guillonneau, M. & Jacqz-Aigrain, E. [Teratogenic effects of vitamin A and its derivatives]. *Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie* **4**, 867–874 (1997).
6. Dai, W. S., LaBraico, J. M. & Stern, R. S. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* **26**, 599–606 (1992).
7. Rouzès, A. & Jonville-Béra, A.-P. [Exposure to isotretinoin during pregnancy in France: 25 years of follow-up]. *Thérapie* **69**, 53–63 (2014).
8. Bérard, A. *et al.* Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **63**, 196–205 (2007).
9. Crijns, I. *et al.* Implementation of the harmonized EU isotretinoin Pregnancy Prevention Programme: a questionnaire survey among European regulatory agencies. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* **35**, 27–32 (2012).
10. Crijns, H. J. M. J., Straus, S. M., Gispen-de Wied, C. & de Jong-van den Berg, L. T. W. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review. *Br. J. Dermatol.* **164**, 238–244 (2011).
11. Maloney, M. E. & Stone, S. P. Isotretinoin and iPledge: a view of results. *J. Am. Acad. Dermatol.* **65**, 418–419 (2011).
12. Abroms, L., Maibach, E., Lyon-Daniel, K. & Feldman, S. R. What is the best approach to reducing birth defects associated with isotretinoin? *PLoS Med.* **3**, e483 (2006).
13. Autret, E., Radal, M., Jonville-Béra, A. P. & Goehrs, J. M. [Isotretinoin (Roaccutane) in women of childbearing age: failure of following prescription guidelines]. *Ann. Dermatol. Vénérologie* **124**, 518–522 (1997).
14. Autret-Leca, E. *et al.* [Isotretinoin in childbearing women: compliance with strengthen warnings]. *Ann. Dermatol. Vénérologie* **127**, 808–813 (2000).

15. Autret-Leca, E. *et al.* Isotretinoin exposure during pregnancy: assessment of spontaneous reports in France. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* **33**, 659–665 (2010).
16. Bensouda-Grimaldi, L. *et al.* [Isotretinoin: compliance with recommendations in childbearing women]. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **132**, 415–423 (2005).
17. Dutronc Y, Gresset A, Clinart F, Lambert D. Modalités de prescription et de surveillance de l'isotrétinoïne en Côte d'Or : étude prospective chez 67 femmes en âge de procréer. 589–593 (2004).
18. Jeanmougin, M., Beaulieu, P., Doutre, M.-S. & Jaramillo, C. [Guidelines for the good use of isotretinoin in private practice: a prospective observational study of 1263 acne patients]. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **136**, 54–56 (2009).
19. Tuppin, P., de Roquefeuil, L., Weill, A., Ricordeau, P. & Merlière, Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev. Épidémiologie Santé Publique* **58**, 286–290 (2010).
20. ITMO Santé publique. EGB- SNIIR-AM - Échantillon Généraliste de Bénéficiaires - SNIIR-AM. at <<https://epidemiologie-france.aviesan.fr/catalog/sheet/detail.jsp?id=2456&langSheet=fr&vid=1&readOnlyForcedContrib>>
21. Rey, G., Jouglu, E., Fouillet, A. & Hémon, D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* **9**, 33 (2009).
22. Azoulay, L., Oraichi, D. & Bérard, A. Patterns and utilization of isotretinoin for acne from 1984 to 2003: is there need for concern? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **62**, 667–674 (2006).
23. Shin, J. *et al.* The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system. *J. Am. Acad. Dermatol.* **65**, 1117–1125 (2011).
24. Cheetham, T. C. *et al.* A risk management program aimed at preventing fetal exposure to isotretinoin: retrospective cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* **55**, 442–448 (2006).
25. Pinheiro, S. P. *et al.* Concomitant use of isotretinoin and contraceptives before and after iPledge in the United States. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **22**, 1251–1257 (2013).
26. Teichert, M. *et al.* Isotretinoin use and compliance with the Dutch Pregnancy Prevention Programme: a retrospective cohort study in females of reproductive age using pharmacy dispensing data. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* **33**, 315–326 (2010).

