

# Conditions de prescriptions et de délivrance de l'acitrétine (Soriatane®) chez les femmes en âge de procréer : Étude d'impact du renforcement de la réglementation

Rapport final - Février 2017

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, Joël Coste

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

Fanny Raguideau, Rosemary Dray-Spira, Mahmoud Zureik

## Table des matières

Résumé.....	3
Glossaire des abréviations .....	5
1. Contexte .....	6
2. Objectifs .....	9
3. Méthode.....	9
3.1. Source des données .....	9
3.2. Sélection de la population .....	9
3.3. Durée du suivi .....	10
3.4. Indicateurs utilisés pour l'évaluation de la réglementation .....	10
3.4.1. Respect de la réglementation n'ayant pas trait aux tests de grossesse.....	10
3.4.2. Mesure de la réalisation des tests de grossesse.....	11
3.4.3. Mesure du respect « complet » de la réglementation propre à la première délivrance	11
3.4.4. Survenue de grossesses .....	11
3.5. Analyse de sensibilité.....	12
3.6. Extraction et analyse des données .....	12
4. Résultats.....	13
4.1. Eléments de contexte concernant la population consommatrice d'acitrétine .....	13
4.2. Respect des conditions de prescription et de délivrance n'ayant pas trait aux tests de grossesse .....	15
4.3. Tests de grossesses et respect de la réglementation au moment de l'initiation du traitement .....	22
4.3.1. Résultats globaux .....	22
4.3.2. Tests de grossesses au moment de l'initiation du traitement, en fonction de l'année de délivrance et de l'âge .....	23
4.3.3. Tests de grossesses au moment de l'initiation du traitement, en fonction du mois et de l'année de délivrance.....	27
4.3.4. Tests de grossesses au moment de l'initiation du traitement, en fonction de la spécialité du médecin prescripteur .....	28
4.4. Tests de grossesse au cours du traitement (toutes délivrances à l'exception de la première) .....	30
4.4.1. Résultats synthétiques.....	30
4.4.2. Tests de grossesses au cours du traitement, en fonction du mois et de l'année de délivrance.....	31
4.4.1. Tests de grossesses au cours du traitement, en fonction de l'année de délivrance et de la spécialité du prescripteur.....	32
4.5. Grossesses.....	33
4.5.1. Analyse principale .....	33
4.5.2. Résultats de l'analyse de sensibilité : restriction aux personnes ayant eu au moins deux délivrances d'acitrétine.....	36
4.5.3. Grossesses ayant commencé entre juillet 2014 et mars 2015.....	39
5. Conclusion.....	41

## 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 en dermatologie dans le traitement des formes sévères de psoriasis. Comme tous les rétinoïdes systémiques, l'acitrétine est tératogène mais, en raison de la transestérification de l'acitrétine en étrétinate, un métabolite de plus longue demi-vie formé en présence d'alcool, la grossesse est contre-indiquée 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 ainsi nécessaire. Avant mars 2012, la prescription d'acitrétine nécessitait chez la femme en âge de procréer un test de grossesse négatif datant de moins de 3 jours. En mars 2012, la prescription de l'acitrétine a été limitée à un mois de traitement non renouvelable. Elle a aussi été conditionnée par le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patient complété, par le résultat d'un test sérologique de grossesse négatif qui doit être réalisé tous les mois au cours du traitement. La délivrance devait enfin se faire au plus tard 7 jours après la prescription. Une étude réalisée en 2014 par la CNAMTS et l'ANSM a montré la survenue de 470 grossesses sur la période 2007-2013 et un respect très insuffisant de la réglementation concernant les tests de grossesses avant la prescription et au cours du suivi. A la suite de cette étude, les conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine ont été une nouvelle fois renforcées en 2014, limitant l'instauration aux seuls dermatologues et imposant qu'une prescription par un dermatologue soit effectuée chaque année. Les conditions concernant la réalisation des tests de grossesse et le délai entre prescription et délivrance sont demeurées inchangées.

**Objectif :** Évaluer le respect de la réglementation concernant la prévention de la grossesse et les potentielles améliorations par rapport à la période 2007-2013, par la description de la réalisation de tests de grossesse, par la description des instaurations en fonction de la spécialité du médecin prescripteur ainsi que par l'étude de la survenue de grossesses.

**Méthodes :** Une cohorte de 10 402 femmes âgées de 15 à 49 ans, débutant un traitement par acitrétine entre janvier 2007 et décembre 2015, 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 ( $\beta$ ) hCG, et leur fréquence a été étudiée selon différents délais par rapport à la prescription et 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 :** Le nombre d'instaurations d'acitrétine chez les femmes âgées de 15 à 49 ans a diminué à partir de 2012, passant de 1 407 en 2012 à 929 en 2015 soit une diminution de 34%. Le taux de réalisation des tests de grossesse à l'initiation du traitement a augmenté entre 2012 et 2015, passant de 19 % en 2012 à 37 % en 2015 pour les tests effectués entre 10 jours avant la délivrance et le jour de la délivrance. En 2015, 20 % des prescripteurs au moment de l'initiation sont des généralistes, ne respectant pas la réglementation de 2014. Or, les tests de grossesse continuent à être nettement moins bien effectués lorsque le prescripteur est un médecin généraliste que lorsqu'il s'agit d'un dermatologue (12 % vs. 53 % en 2015 au moment de l'initiation pour un test

réalisé entre 10 jours avant la délivrance et le jour de la délivrance). En outre, 694 grossesses ont été observées au cours de la période d'étude dont 92 ont commencé en 2014 et 17 ont commencé au premier trimestre 2015. Parmi celles-ci, 376 sont intervenues chez des patientes ayant eu au moins deux délivrances d'acitrétine remboursées par l'assurance maladie au cours de la période d'étude.

**Conclusion :** Cette nouvelle étude montre une baisse des instaurations d'acitrétine chez les femmes en âge de procréer et une augmentation de la réalisation des tests de grossesses à l'initiation du traitement à la suite du renforcement de la réglementation en 2012 et 2014. Toutefois, les tests de grossesses demeurent insuffisamment effectués, une part encore significative des initiations est effectuée par des médecins généralistes et des grossesses surviennent toujours, trop nombreuses, en période à risque tératogène.

## **Glossaire des abréviations**

ALD : Affection de longue durée

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

CCAM : Classification commune des actes médicaux

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10ème version

CMU-C = Couverture Maladie Universelle complémentaire

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPD : Conditions de prescription et de délivrance

DAS : Diagnostic associé

DP : Diagnostic principal

DR : Diagnostic relié

IMG : Interruption médicale de grossesse

IVG : Interruption volontaire de grossesse

NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PPG : Programme de prévention de la grossesse

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SA : Semaine d'aménorrhée

SNIIRAM : Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie

## 1. Contexte

L'acitrétine, commercialisée sous le nom de Soriatane<sup>®</sup>, est un rétinoïde aromatique de synthèse de deuxième génération qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché français en 1988. Elle est indiquée en dermatologie, principalement pour les formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associée à la puvathérapie, et plus rarement 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. 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 (Lee MR et al., 2006).

Comme tous les rétinoïdes systémiques, l'acitrétine 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 (Howard WB, Willhite CC, 1986). En effet, l'acide rétinoïque est un intervenant clef de l'organogenèse. La prise de rétinoïdes exogènes altère l'action de l'acide rétinoïque et perturbe le développement normal de l'embryon. Les malformations fœtales associées au traitement par des rétinoïdes 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 (Barbero P et al., 2004). Des études expérimentales chez l'animal ont mis en évidence les mêmes anomalies que celles rapportées chez l'homme (Turton JA et al., 1992). 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 [95 %CI ; 11,4-57,5] par rapport à la population générale (Lammer EJ et al., 1985). Il existe également une augmentation du risque d'avortement spontané (Berbis et al., 2007).

L'acitrétine présente ainsi un risque important supplémentaire pour les patientes de sexe féminin en âge de procréer et le traitement par l'acitrétine ne peut être envisagé dans cette population que sous certaines conditions de prescription et de délivrance (CPD). Ces CPD 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 de la grossesse (PPG), obligatoire depuis le 1er octobre 2012.

Avant mars 2012, la prescription d'acitrétine était envisageable chez la femme en âge de procréer si un test de grossesse ( $\beta$ -hCG plasmatique) négatif datant de moins de 3 jours était présenté avant la mise en route du traitement. Un contrôle de la négativité du test de grossesse devait être effectué tous les 2 mois pendant le traitement et régulièrement pendant les 2 années après l'arrêt du traitement. Il n'y avait pas de limitation de la durée de prescription autre que celle de la réglementation en vigueur pour les médicaments sur liste 1 (prescription non renouvelable et d'une durée limitée à 1 an) (Cf. Tableau 1 récapitulatif).

Depuis mars 2012, la prescription d'acitrétine est conditionnée préalablement par le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patient complété (Cf. annexe) ; elle est limitée à 1 mois de traitement non renouvelable et la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription.

La prescription est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse ( $\beta$ -hCG plasmatique), qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription. La patiente doit réaliser un test de grossesse 2 mois après l'arrêt du traitement puis régulièrement

aux dates convenues avec le médecin pendant les 2 ans suivant la prise de la dernière dose (Cf. Tableau 1 récapitulatif).

Dans tous les cas, une contraception doit être mise en place un mois avant l'initiation, pendant le traitement et jusqu'à deux ans après arrêt.

Une première étude, visant à décrire les conditions de prescription et de délivrance de l'acitrétine, a été réalisée en 2014 par la CNAMTS et l'ANSM et a donné lieu à la publication d'un rapport (CNAMTS et ANSM, 2014) et d'un article (Raguideau *et al.*, 2015). Cette étude montrait qu'un test de grossesse n'était réalisé entre trois jours avant la date de délivrance et le jour de la délivrance que dans 12 % des initiations. Par ailleurs, elle montrait que les tests de grossesse étaient mieux réalisés quand la prescription d'acitrétine avait été faite par un dermatologue que par un médecin d'une autre spécialité (16 % pour les dermatologues contre 4 % pour les médecins généralistes). En outre, 470 grossesses avaient été identifiées, correspondant à 27 grossesses pour 1 000 personnes-années à risque de tératogénicité.

A la suite de cette étude, les conditions de prescriptions et de délivrance de l'acitrétine ont été une nouvelle fois renforcées, limitant notamment la première prescription aux seuls dermatologues et imposant qu'une prescription par un dermatologue soit effectuée chaque année. Les conditions concernant la réalisation des tests de grossesse et le délai entre prescription et délivrance demeurent inchangées (Tableau 1).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de 2014 clarifie la population à laquelle s'adresse la réglementation, par rapport au RCP 2012. Ainsi, dans le RCP de 2012, dans la description du Programme de prévention de la grossesse, il était écrit : « Ces conditions concernent également les femmes qui déclarent n'avoir aucune activité sexuelle, sauf lorsque le prescripteur estime qu'il existe des raisons convaincantes indiquant l'absence de tout risque de grossesse ». La deuxième partie de la phrase (à partir du « sauf ») a été supprimée dans le RCP 2014.

Dans le RCP 2012, quelques lignes avant la phrase ci-dessus, il est écrit dans le paragraphe décrivant les mesures de contraception : « Cette contraception doit être mise en place chez toute femme susceptible de procréer, même si une infertilité ou une absence d'activité sexuelle sont déclarées ».

**Tableau 1 - Évolution des conditions réglementaires en France de prescription et de délivrance de l'acitrétine**

	RCP* (1999 à mars 2012)	RCP* (à partir de mars 2012)	RCP* (à partir de février 2014)
Conditions de prescription et de délivrance (CPD)	Liste 1  Durée de prescription : limitée à 1 an	Liste 1  Durée de prescription : limitée à 1 mois  Délivrance dans les 7 jours suivant la prescription	Liste 1  Durée de prescription : limitée à 1 mois  Délivrance dans les 7 jours suivant la prescription  Prescription initiale réservée aux dermatologues Renouvellement de la prescription par tout médecin dans la limite d'un an, puis nouvelle prescription par un dermatologue nécessaire
Tests de grossesse	Initiation : 3 jours avant la délivrance  Pendant traitement : tous les 2 mois  Arrêt : régulièrement pendant 2 ans	Initiation : 3 jours avant la prescription  Pendant traitement : tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription**  Arrêt : 2 mois après l'arrêt puis régulièrement pendant 2 ans	Initiation : 3 jours avant la prescription  Pendant traitement : tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription  Arrêt : 2 mois après l'arrêt puis régulièrement pendant 2 ans
Contraception	Contraception mise en place 1 mois avant initiation, pendant le traitement et jusque 2 ans après arrêt	Contraception mise en place 1 mois avant initiation, pendant le traitement et jusque 2 ans après arrêt	Contraception mise en place 1 mois avant initiation, pendant le traitement et jusque 2 ans après arrêt

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

\*\* Dans la partie « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP de 2012, il est indiqué : « Des consultations de suivi doivent être régulièrement programmées tous les 28 jours. La nécessité de pratiquer chaque mois un test de grossesse médicalement supervisé devra être déterminée en tenant compte notamment de l'activité sexuelle de la patiente et du déroulement des cycles menstruels (troubles des règles, spanioménorrhée, aménorrhée). Lorsqu'ils sont indiqués, les tests de grossesse des visites de suivi devront être effectués le jour de la visite ou dans les 3 jours qui précèdent. »

Dans les conditions de prescription et de délivrance, il est indiqué : « la prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription »

## 2. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer si la réglementation mise en place en février 2014 a été appliquée et a permis une amélioration par rapport à la période 2007-2013. Il s'agit, d'une part, d'observer si la fréquence des tests de grossesse a augmenté à la suite de la réglementation de février 2014 et, d'autre part, d'observer si le nombre de grossesses à la suite de délivrances d'acitrétine a diminué. Il s'agit également d'observer si la nouvelle réglementation visant à limiter la prescription initiale aux seuls dermatologues a été respectée.

## 3. Méthode

La méthode utilisée dans cette étude est proche de celle de l'étude CNAMTS-ANSM de janvier 2014.

### 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 est une étude de cohorte de patientes en âge de procréer débutant un traitement par acitrétine entre 2007 et 2015. 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 2015 ;
- ou une seule délivrance d'acitrétine entre 2007 et 2015 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 2015 : diagnostic principal (DP), diagnostic relié (DR) ou diagnostic associé (DAS) ;

- \* une affection de longue durée (ALD)<sup>1</sup> 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 2015 ;

---

<sup>1</sup> 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.

- \* 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 2015.

Afin de s'assurer de l'absence de censure à gauche de l'information (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.

### **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'exception<sup>2</sup> de la population ayant au moins un soin au dernier semestre 2015) ;
5. deux ans après l'arrêt de l'acitrétine ;
6. au 31 décembre 2015 (en l'absence de données exhaustives pour l'année 2016, notamment en ce qui concerne les hospitalisations).

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. Indicateurs utilisés pour l'évaluation de la réglementation**

#### **3.4.1. Respect de la réglementation n'ayant pas trait aux tests de grossesse**

Afin de mesurer le respect de la règle imposant que la première délivrance soit systématiquement effectuée par un dermatologue, la spécialité du médecin prescripteur à l'initiation du traitement a été étudiée. La spécialité n'étant identifiable que pour les médecins libéraux, ceux-ci ont été classés en trois catégories :

- Dermatologues
- Généralistes
- Spécialité inconnue ou autre spécialité

Les médecins salariés forment une catégorie séparée.

---

<sup>2</sup> Exception justifiée par la censure de l'information et la fin de la cohorte au 31 décembre 2015.

Le délai entre prescription et délivrance lors de l'instauration du traitement a été calculé afin de mesurer le respect du délai maximum de 7 jours imposé par la réglementation.

### **3.4.2. Mesure de la réalisation des tests de grossesse**

A l'instauration du traitement (premier jour de délivrance = J0), la fréquence de réalisation des tests de grossesse a été étudiée dans un délai de 3 jours avant la prescription jusqu'au jour de la délivrance (J-3 prescription à J0 délivrance), ce qui correspond à la réglementation en vigueur depuis le mois de février 2014.

Secondairement, la fréquence de réalisation des tests a été étudiée en utilisant d'autres délais de réalisation :

- 10 jours avant la délivrance jusqu'au jour de la délivrance (J-10 à J0) ;
- 10 jours avant la délivrance jusqu'à 3 jours après (J-10 à J+3).

Ces deux mesures complémentaires sont justifiées par le fait que le test de grossesse doit être effectué dans les 3 jours précédant la prescription, qui doit elle-même précéder d'une semaine maximum la délivrance.

La même méthode a été mise en œuvre pour les autres délivrances d'acitrétine, puisque la nouvelle réglementation est la même lors de la première délivrance et lors des délivrances suivantes.

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

### **3.4.3. Mesure du respect « complet » de la réglementation propre à la première délivrance**

La première délivrance était considérée comme respectant parfaitement la réglementation lorsque toutes les règles identifiables dans le SNIIRAM ou le PMSI étaient respectées, c'est-à-dire :

- test de grossesse dans les trois jours précédant la prescription
- délivrance ayant eu lieu dans les 7 jours suivant la prescription
- prescription initiale effectuée par un dermatologue ou un médecin salarié

Par ailleurs, une autre mesure moins stricte du respect de la réglementation (intitulée « Respect de la réglementation (tests J-3 prescription à J0 délivrance) ») a été effectuée, en remplaçant le premier critère (test de grossesse dans les trois jours précédant la prescription) par un critère plus large (test de grossesse dans les trois jours précédant la prescription jusqu'au jour de la délivrance). Les deux autres critères demeurent inchangés.

### **3.4.4. Survenue de grossesses**

Les grossesses étaient identifiées par la présence d'un séjour hospitalier associé à une grossesse (grossesse avec accouchement, interruption médicale de grossesse (IMG), interruption volontaire de grossesse (IVG), fausse couche spontanée, grossesse extra-utérine) ou par la réalisation d'une 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 de l'année de début de grossesse, du délai par rapport à la dernière délivrance et du type de grossesse (accouchement, IMG après 22 semaines d'aménorrhée (SA), IVG ou IMG avant 22 SA, autre).

La date de début de grossesse a été calculée selon un algorithme précis 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), il a été fixé à 39 semaines, ce qui correspond à une durée de grossesse de 37 semaines. Pour les interruptions de grossesse et les grossesses extra-utérines, l'âge gestationnel a été fixé à 8 semaines, ce qui correspond à une durée de grossesse de 6 semaines.

Pour l'année 2015, la période d'étude des grossesses a été limitée aux mois de janvier à mars, qui sont les seuls mois pour lesquels l'exhaustivité des grossesses est disponible, en l'absence des données exhaustives d'hospitalisation issues du PMSI 2016.

### **3.5. Analyse de sensibilité**

Une analyse de sensibilité concernant la survenue de grossesses 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 2015 (exclusion des personnes avec délivrances uniques).

### **3.6. 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.

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. Eléments de contexte concernant la population consommatrice d'acitrétine

L'acitrétine est nettement moins délivrée à des femmes en âge de procréer qu'à des hommes du même âge. Ainsi, sur les 9 654 personnes âgées de 15 à 49 ayant eu au moins une délivrance d'acitrétine en 2015, 80 % étaient des hommes. Ce taux atteignait 91 % pour la classe d'âge des 20-29 ans (Figure 1).

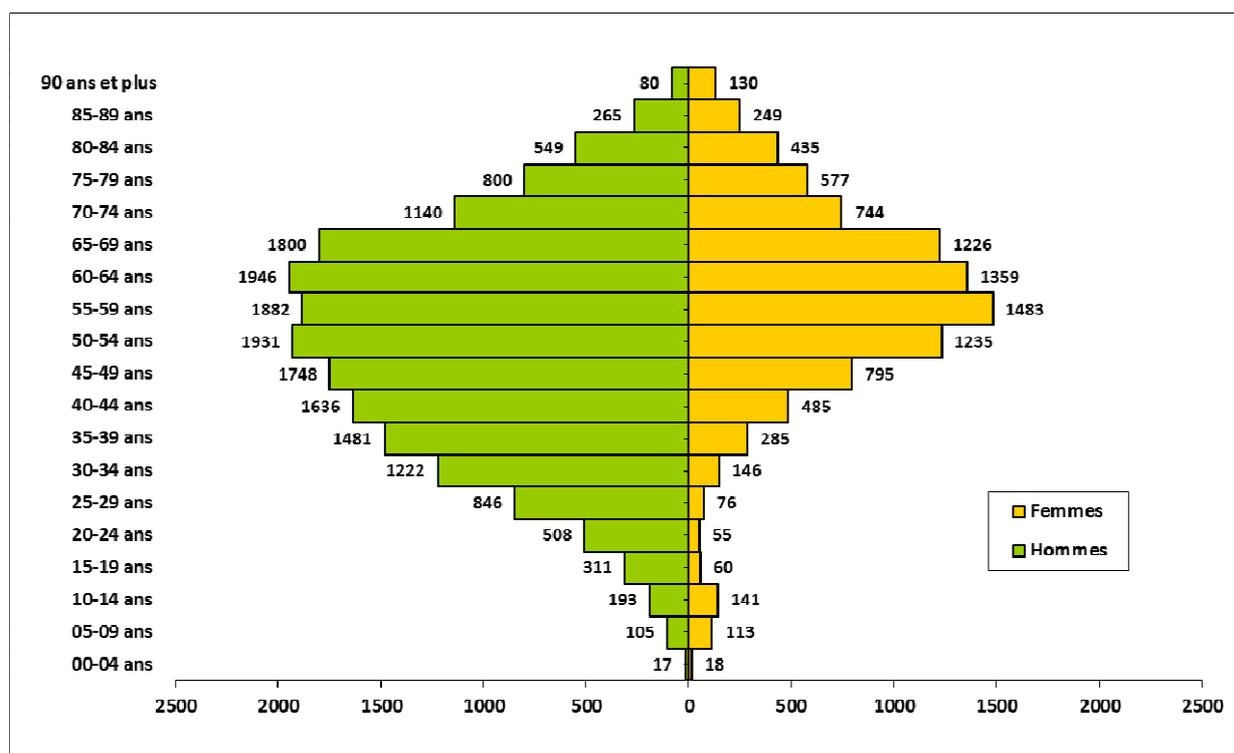


Figure 1 – Pyramide des âges des personnes ayant eu au moins une délivrance d'acitrétine en 2015 (âge en 2015)

La cohorte étudiée compte 10 402 femmes de 15 à 49 ans ayant eu une instauration d'acitrétine entre 2007 et 2015. Durant la période de l'étude, les 10 402 femmes ont eu 11 273 séquences de traitement. L'âge moyen à l'entrée des femmes dans la cohorte est de 39,6 ans (40,8 ans pour celles incluses en 2015) et 33 % de ces femmes sont âgées de 45 à 49 ans (Tableau 2).

Parmi les femmes de la cohorte, 18 % sont bénéficiaires de la CMU-C et 25 % vivent dans une commune appartenant au 5<sup>ème</sup> quintile de défavorisation (quand celui-ci est connu). Un tiers des femmes de la cohorte n'a eu qu'une délivrance d'acitrétine sur toute la période d'étude.

**Tableau 2 – Caractéristiques à l’inclusion des femmes de la cohorte**

Caractéristiques	Population de l'étude N = 10 402		Population de l'étude Moins de 45 ans N = 6 935		Instaurations en 2015 N = 802		Instaurations en 2015 Moins de 45 ans N = 489	
<b>Âge</b>								
Âge moyen, années (écart-type)	39,6 (8,4)		35,6 (7,5)		40,8 (8,0)		36,4 (7,3)	
Âge, n (%)								
15-19	351	3,4%	351	5,1%	24	3,0%	24	4,9%
20-24	443	4,3%	443	6,4%	27	3,4%	27	5,5%
25-29	750	7,2%	750	10,8%	38	4,7%	38	7,8%
30-34	1 168	11,2%	1 168	16,8%	66	8,2%	66	13,5%
35-39	1 704	16,4%	1 704	24,6%	135	16,8%	135	27,6%
40-44	2 519	24,2%	2 519	36,3%	199	24,8%	199	40,7%
45-49	3 467	33,3%			313	39,0%		
<b>Défavorisation</b>								
CMU-C	1 855	17,8%	1 410	20,3%	131	16,3%	92	18,8%
Indice de défavorisation								
1	1 523	14,6%	988	14,2%	131	16,3%	77	15,7%
2	1 807	17,4%	1 213	17,5%	162	20,2%	92	18,8%
3	1 848	17,8%	1 225	17,7%	128	16,0%	75	15,3%
4	1 958	18,8%	1 292	18,6%	153	19,1%	97	19,8%
5	2 343	22,5%	1 625	23,4%	181	22,6%	118	24,1%
manquant	923	8,9%	592	8,5%	47	5,9%	30	6,1%
Indice de défavorisation, hors valeurs manquantes								
1	1 523	16,1%	988	15,6%	131	17,4%	77	16,8%
2	1 807	19,1%	1 213	19,1%	162	21,5%	92	20,0%
3	1 848	19,5%	1 225	19,3%	128	17,0%	75	16,3%
4	1 958	20,7%	1 292	20,4%	153	20,3%	97	21,1%
5	2 343	24,7%	1 625	25,6%	181	24,0%	118	25,7%
<b>Délivrances d'acitrétine</b>								
Nombre total de cures d'acitrétine <sup>1</sup>	11 273		7 456					
Nombre moyen de cures d'acitrétine par patient	1,08		1,08					
Nombre de délivrances d'acitrétine (%)								
1	3 452	33,2%	2 423	34,9%	333	41,5%	200	40,9%
2	1 524	14,7%	1 016	14,7%	153	19,1%	92	18,8%
3 à 11	3 905	37,5%	2 528	36,5%	313	39,0%	196	40,1%

>12	1 521	14,6%	968	14,0%	3	0,4%	1	0,2%
<b>Psoriasis</b>								
Au moins un autre traitement évoquant un psoriasis au cours de la période d'étude <sup>2</sup> (%)	8 386	80,6%	5 580	80,5%	608	75,8%	366	74,8%
Comprenant :						0,0%		0,0%
Traitements locaux du psoriasis	8 161	78,5%	5 444	78,5%	587	73,2%	353	72,2%
Photothérapie/Puvathérapie	2 429	23,4%	1 686	24,3%	168	20,9%	113	23,1%
Ciclosporine ou méthotrexate	2 055	19,8%	1 400	20,2%	121	15,1%	87	17,8%
Anti-TNF alpha	791	7,6%	546	7,9%	35	4,4%	25	5,1%
Corticoïdes locaux <sup>3</sup>	8 376	80,5%	5 503	79,4%	658	82,0%	395	80,8%
Hospitalisation avec un diagnostic de psoriasis ou Lichen Plan	1 111	10,7%	732	10,6%	39	4,9%	22	4,5%
ALD Psoriasis ou Lichen Plan (%)	774	7,4%	501	7,2%	28	3,5%	16	3,3%

CMU-C = 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 : 2006-2015

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

#### 4.2. Respect des conditions de prescription et de délivrance n'ayant pas trait aux tests de grossesse

Le nombre d'instaurations d'acitrétine chez les femmes âgées de 15 à 49 ans a diminué à partir de 2012, passant de 1407 en 2012 à 929 en 2015 soit une baisse de 34 % (Tableau 3). Cette diminution est encore plus marquée chez les 15 - 44 ans (- 40 %, Tableau 7).

##### Règle 1 : Première délivrance effectuée par un dermatologue

La proportion de médecins généralistes parmi les prescripteurs ayant initié un traitement par acitrétine a diminué, passant de 35 % en 2012 à 20 % en 2015, mais reste très élevé au vu de la réglementation en vigueur. La plus grande partie de cette diminution a eu lieu entre 2012 et 2014, soit avant la publication de la règle interdisant aux médecins généralistes d'effectuer la première prescription.

**Tableau 3 : Répartition des premières délivrances d'acitrétine en fonction de l'année et de la spécialité du médecin prescripteur (population de la cohorte)**

Année	Médecin généraliste		Dermatologue		Valeur inconnue ou autre spécialité		Médecin salarié		Ensemble
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	
2007	366	28,4%	727	56,3%	18	1,4%	180	13,9%	1 291
2008	350	26,6%	784	59,7%	16	1,2%	164	12,5%	1 314
2009	368	26,2%	824	58,6%	32	2,3%	183	13,0%	1 407
2010	491	32,7%	780	51,9%	27	1,8%	204	13,6%	1 502
2011	454	33,5%	684	50,5%	29	2,1%	187	13,8%	1 354
2012	486	34,5%	663	47,1%	39	2,8%	219	15,6%	1 407
2013	323	28,4%	595	52,3%	23	2,0%	197	17,3%	1 138
2014	220	23,7%	482	51,8%	33	3,5%	195	21,0%	930
2015	189	20,3%	526	56,6%	21	2,3%	193	20,8%	929
<b>Ensemble</b>	<b>3 247</b>	<b>28,8%</b>	<b>6 065</b>	<b>53,8%</b>	<b>238</b>	<b>2,1%</b>	<b>1 722</b>	<b>15,3%</b>	<b>11 272</b>

Les médecins généralistes ayant initié un traitement par acitrétine entre les mois de juillet 2014 et de décembre 2015, c'est-à-dire après l'interdiction aux médecins généralistes d'effectuer une première prescription, sont plus souvent des hommes (77 % vs. 65 %) et sont plus âgés que la population des médecins généralistes en activité en 2015 (Tableau 4). Ils sont plus souvent installés dans des villes pour lesquelles l'indice de défavorisation est élevé (31 % vs. 20 % dans le 5<sup>ème</sup> quintile). Ils sont sous-représentés à Paris, alors qu'ils sont surreprésentés en Seine-Saint-Denis, dans le Val-de-Marne et dans les Bouches-du-Rhône, notamment.

**Tableau 4 : Caractéristiques des médecins généralistes ayant effectué une instauration d'acitrétine entre juillet 2014 et décembre 2015 et comparaison avec les médecins généralistes en activité en décembre 2015**

	Instauration chez les 15-49 ans		Instauration chez les 15-44 ans		Ensemble des médecins généralistes en activité	
	Effectif (N=257)	Pourcentage	Effectif (N=190)	Pourcentage	Effectif (N=61104)	Pourcentage
<b>Nombre de femmes concernées</b>						
1	244	94,9%	181	95,3%		
2	10	3,9%	7	3,7%		
3 et plus	3	1,2%	2	1,1%		
<b>Sexe</b>						
Homme	198	77,0%	148	77,9%	39 625	64,8%
Femme	55	21,4%	38	20,0%	21 336	34,9%
Non renseigné	4	1,6%	4	2,1%	143	0,2%
<b>Âge en 2015</b>						
Âge moyen (écart-type)	56,4 (9,7)		56,9 (9,2)		53,4 (10,4)	
25-34 ans	5	1,9%	3	1,6%	3 890	6,4%
35-39 ans	12	4,7%	7	3,7%	4 274	7,0%
40-44 ans	16	6,2%	11	5,8%	4 874	8,0%
45-49 ans	21	8,2%	16	8,4%	6 021	9,9%
50-54 ans	41	16,0%	29	15,3%	8 997	14,7%
55-59 ans	59	23,0%	40	21,1%	12 970	21,2%
60-64 ans	51	19,8%	43	22,6%	12 690	20,8%

	Instauration chez les 15-49 ans		Instauration chez les 15-44 ans		Ensemble des médecins généralistes en activité	
	Effectif (N=257)	Pourcentage	Effectif (N=190)	Pourcentage	Effectif (N=61104)	Pourcentage
65-69 ans	35	13,6%	27	14,2%	5 841	9,6%
70-74 ans	11	4,3%	9	4,7%	1 018	1,7%
75 ans et plus	2	0,8%	1	0,5%	386	0,6%
Manquant	4	1,6%	4	2,1%	143	0,2%
<b>Année d'obtention de la thèse</b>						
1945 à 1970	7	2,7%	6	3,2%	443	0,7%
1971 à 1980	57	22,2%	41	21,6%	10 141	16,6%
1981 à 1990	100	38,9%	78	41,1%	22 112	36,2%
1991 à 2000	55	21,4%	37	19,5%	14 103	23,1%
2001 à 2010	32	12,5%	24	12,6%	9 893	16,2%
2011 à 2015	4	1,6%	2	1,1%	4 308	7,1%
Manquante	2	0,8%	2	1,1%	104	0,2%
<b>Région d'obtention de la thèse</b>						
Alsace	4	1,6%	2	1,1%	2 237	3,7%
Aquitaine	12	4,7%	7	3,7%	3 503	5,7%
Auvergne	2	0,8%	1	0,5%	1 153	1,9%
Bourgogne	1	0,4%	1	0,5%	1 114	1,8%
Bretagne	5	1,9%	5	2,6%	2 478	4,1%
Centre	5	1,9%	5	2,6%	1 385	2,3%
Champagne-Ardenne	9	3,5%	6	3,2%	1 238	2,0%
Franche-Comté	6	2,3%	4	2,1%	1 180	1,9%
Île-de-France	57	22,2%	43	22,6%	12 210	20,0%
Languedoc-Roussillon	16	6,2%	15	7,9%	2 756	4,5%
Limousin	4	1,6%	3	1,6%	1 016	1,7%
Lorraine	8	3,1%	7	3,7%	2 599	4,3%
Midi-Pyrénées	14	5,4%	10	5,3%	2 905	4,8%
Nord-Pas-de-Calais	13	5,1%	9	4,7%	4 640	7,6%
Basse-Normandie	1	0,4%	0	0,0%	1 097	1,8%
Haute-Normandie	4	1,6%	2	1,1%	1 534	2,5%
Pays de la Loire	8	3,1%	6	3,2%	2 638	4,3%
Picardie	10	3,9%	10	5,3%	1 298	2,1%
Poitou-Charentes	2	0,8%	2	1,1%	1 144	1,9%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	36	14,0%	23	12,1%	4 707	7,7%
Rhône-Alpes	22	8,6%	15	7,9%	5 658	9,3%
DOM	0	0,0%	0	0,0%	79	0,1%
Manquant	18	7,0%	14	7,4%	2 535	4,1%
<b>Région d'installation</b>						
Alsace	6	2,3%	3	1,6%	1 878	3,1%
Aquitaine	6	2,3%	5	2,6%	3 570	5,8%
Auvergne	4	1,6%	3	1,6%	1 267	2,1%
Bourgogne	1	0,4%	1	0,5%	1 375	2,3%
Bretagne	5	1,9%	5	2,6%	3 099	5,1%
Centre	6	2,3%	5	2,6%	2 023	3,3%
Champagne-Ardenne	7	2,7%	4	2,1%	1 174	1,9%
Corse	3	1,2%	3	1,6%	315	0,5%
Franche-Comté	4	1,6%	2	1,1%	1 110	1,8%
Île-de-France	55	21,4%	43	22,6%	9 461	15,5%
Languedoc-Roussillon	18	7,0%	14	7,4%	3 052	5,0%
Limousin	2	0,8%	2	1,1%	818	1,3%

	Instauration chez les 15-49 ans		Instauration chez les 15-44 ans		Ensemble des médecins généralistes en activité	
	Effectif (N=257)	Pourcentage	Effectif (N=190)	Pourcentage	Effectif (N=61104)	Pourcentage
Lorraine	8	3,1%	7	3,7%	2 132	3,5%
Midi-Pyrénées	13	5,1%	8	4,2%	3 087	5,1%
Nord-Pas-de-Calais	10	3,9%	7	3,7%	3 995	6,5%
Basse-Normandie	2	0,8%	1	0,5%	1 284	2,1%
Haute-Normandie	5	1,9%	2	1,1%	1 586	2,6%
Pays de la Loire	7	2,7%	5	2,6%	3 242	5,3%
Picardie	10	3,9%	9	4,7%	1 561	2,6%
Poitou-Charentes	2	0,8%	1	0,5%	1 690	2,8%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	48	18,7%	34	17,9%	5 755	9,4%
Rhône-Alpes	23	8,9%	17	8,9%	6 037	9,9%
Guadeloupe	7	2,7%	4	2,1%	328	0,5%
Martinique	0	0,0%	0	0,0%	292	0,5%
Guyane	1	0,4%	1	0,5%	112	0,2%
La Réunion	3	1,2%	3	1,6%	836	1,4%
Mayotte	1	0,4%	1	0,5%	25	0,0%
<b>Département d'installation</b>						
01 - Ain	2	0,8%	2	1,1%	440	0,7%
02 - Aisne	4	1,6%	4	2,1%	407	0,7%
03 - Allier	2	0,8%	1	0,5%	315	0,5%
04 - Alpes-de-Haute-Provence	0	0,0%	0	0,0%	196	0,3%
05 - Hautes-Alpes	0	0,0%	0	0,0%	167	0,3%
06 - Alpes-Maritimes	6	2,3%	3	1,6%	1 329	2,2%
07 - Ardèche	0	0,0%	0	0,0%	291	0,5%
08 - Ardennes	2	0,8%	1	0,5%	244	0,4%
09 - Ariège	1	0,4%	0	0,0%	151	0,2%
10 - Aube	2	0,8%	1	0,5%	234	0,4%
11 - Aude	3	1,2%	2	1,1%	357	0,6%
12 - Aveyron	0	0,0%	0	0,0%	248	0,4%
13 - Bouches-du-Rhône	35	13,6%	27	14,2%	2 395	3,9%
14 - Calvados	1	0,4%	0	0,0%	664	1,1%
15 - Cantal	1	0,4%	1	0,5%	142	0,2%
16 - Charente	0	0,0%	0	0,0%	297	0,5%
17 - Charente-Maritime	0	0,0%	0	0,0%	688	1,1%
18 - Cher	0	0,0%	0	0,0%	221	0,4%
19 - Corrèze	1	0,4%	1	0,5%	237	0,4%
21 - Côte-d'Or	0	0,0%	0	0,0%	517	0,8%
22 - Côtes-d'Armor	2	0,8%	2	1,1%	517	0,8%
23 - Creuse	0	0,0%	0	0,0%	111	0,2%
24 - Dordogne	1	0,4%	0	0,0%	366	0,6%
25 - Doubs	4	1,6%	2	1,1%	541	0,9%
26 - Drôme	2	0,8%	2	1,1%	452	0,7%
27 - Eure	1	0,4%	0	0,0%	429	0,7%
28 - Eure-et-Loir	2	0,8%	2	1,1%	285	0,5%
29 - Finistère	1	0,4%	1	0,5%	895	1,5%
2A - Corse-du-Sud	1	0,4%	1	0,5%	146	0,2%
2B - Haute-Corse	2	0,8%	2	1,1%	169	0,3%
30 - Gard	4	1,6%	3	1,6%	730	1,2%
31 - Haute-Garonne	7	2,7%	6	3,2%	1 474	2,4%
32 - Gers	0	0,0%	0	0,0%	197	0,3%
33 - Gironde	3	1,2%	3	1,6%	1 759	2,9%

	Instauration chez les 15-49 ans		Instauration chez les 15-44 ans		Ensemble des médecins généralistes en activité	
	Effectif (N=257)	Pourcentage	Effectif (N=190)	Pourcentage	Effectif (N=61104)	Pourcentage
34 - Hérault	3	1,2%	2	1,1%	1 317	2,2%
35 - Ille-et-Vilaine	2	0,8%	2	1,1%	966	1,6%
36 - Indre	0	0,0%	0	0,0%	169	0,3%
37 - Indre-et-Loire	2	0,8%	2	1,1%	591	1,0%
38 - Isère	5	1,9%	5	2,6%	1 195	2,0%
39 - Jura	0	0,0%	0	0,0%	236	0,4%
40 - Landes	1	0,4%	1	0,5%	413	0,7%
41 - Loir-et-Cher	1	0,4%	1	0,5%	268	0,4%
42 - Loire	3	1,2%	1	0,5%	716	1,2%
43 - Haute-Loire	0	0,0%	0	0,0%	199	0,3%
44 - Loire-Atlantique	2	0,8%	2	1,1%	1 320	2,2%
45 - Loiret	1	0,4%	0	0,0%	489	0,8%
46 - Lot	1	0,4%	0	0,0%	170	0,3%
47 - Lot-et-Garonne	1	0,4%	1	0,5%	265	0,4%
48 - Lozère	1	0,4%	1	0,5%	62	0,1%
49 - Maine-et-Loire	2	0,8%	0	0,0%	777	1,3%
50 - Manche	0	0,0%	0	0,0%	402	0,7%
51 - Marne	2	0,8%	1	0,5%	539	0,9%
52 - Haute-Marne	1	0,4%	1	0,5%	157	0,3%
53 - Mayenne	0	0,0%	0	0,0%	216	0,4%
54 - Meurthe-et-Moselle	2	0,8%	2	1,1%	748	1,2%
55 - Meuse	0	0,0%	0	0,0%	157	0,3%
56 - Morbihan	0	0,0%	0	0,0%	721	1,2%
57 - Moselle	6	2,3%	5	2,6%	897	1,5%
58 - Nièvre	0	0,0%	0	0,0%	161	0,3%
59 - Nord	8	3,1%	5	2,6%	2 632	4,3%
60 - Oise	3	1,2%	2	1,1%	597	1,0%
61 - Orne	1	0,4%	1	0,5%	218	0,4%
62 - Pas-de-Calais	2	0,8%	2	1,1%	1 363	2,2%
63 - Puy-de-Dôme	1	0,4%	1	0,5%	611	1,0%
64 - Pyrénées-Atlantiques	0	0,0%	0	0,0%	767	1,3%
65 - Hautes-Pyrénées	0	0,0%	0	0,0%	250	0,4%
66 - Pyrénées-Orientales	7	2,7%	6	3,2%	586	1,0%
67 - Bas-Rhin	5	1,9%	2	1,1%	1 211	2,0%
68 - Haut-Rhin	1	0,4%	1	0,5%	667	1,1%
69 - Rhône	9	3,5%	5	2,6%	1 738	2,8%
70 - Haute-Saône	0	0,0%	0	0,0%	214	0,4%
71 - Saône-et-Loire	0	0,0%	0	0,0%	443	0,7%
72 - Sarthe	1	0,4%	1	0,5%	408	0,7%
73 - Savoie	0	0,0%	0	0,0%	482	0,8%
74 - Haute-Savoie	2	0,8%	2	1,1%	723	1,2%
75 - Paris	2	0,8%	2	1,1%	2 470	4,0%
76 - Seine-Maritime	4	1,6%	2	1,1%	1 157	1,9%
77 - Seine-et-Marne	3	1,2%	2	1,1%	947	1,5%
78 - Yvelines	5	1,9%	4	2,1%	1 107	1,8%
79 - Deux-Sèvres	1	0,4%	0	0,0%	287	0,5%
80 - Somme	3	1,2%	3	1,6%	557	0,9%
81 - Tarn	3	1,2%	1	0,5%	372	0,6%
82 - Tarn-et-Garonne	1	0,4%	1	0,5%	225	0,4%
83 - Var	2	0,8%	2	1,1%	1 120	1,8%

	Instauration chez les 15-49 ans		Instauration chez les 15-44 ans		Ensemble des médecins généralistes en activité	
	Effectif (N=257)	Pourcentage	Effectif (N=190)	Pourcentage	Effectif (N=61104)	Pourcentage
84 - Vaucluse	5	1,9%	2	1,1%	548	0,9%
85 - Vendée	2	0,8%	2	1,1%	521	0,9%
86 - Vienne	1	0,4%	1	0,5%	418	0,7%
87 - Haute-Vienne	1	0,4%	1	0,5%	470	0,8%
88 - Vosges	0	0,0%	0	0,0%	330	0,5%
89 - Yonne	1	0,4%	1	0,5%	254	0,4%
90 - Territoire de Belfort	0	0,0%	0	0,0%	119	0,2%
91 - Essonne	2	0,8%	2	1,1%	920	1,5%
92 - Hauts-de-Seine	4	1,6%	4	2,1%	1 188	1,9%
93 - Seine-Saint-Denis	18	7,0%	13	6,8%	1 009	1,7%
94 - Val-de-Marne	16	6,2%	13	6,8%	947	1,5%
95 - Val-d'Oise	5	1,9%	3	1,6%	873	1,4%
971 - Guadeloupe	7	2,7%	4	2,1%	328	0,5%
972 - Martinique	0	0,0%	0	0,0%	292	0,5%
973 - Guyane	1	0,4%	1	0,5%	112	0,2%
974 - La Réunion	3	1,2%	3	1,6%	836	1,4%
976 - Mayotte	1	0,4%	1	0,5%	25	0,0%
<b>Taille de l'unité urbaine (en nombre d'habitants)</b>						
Rural	19	7,4%	14	7,4%	8 069	13,2%
de 2 000 à 4 999	11	4,3%	8	4,2%	4 879	8,0%
de 5 000 à 9 999	11	4,3%	7	3,7%	3 999	6,5%
de 10 000 à 19 999	12	4,7%	8	4,2%	3 240	5,3%
de 20 000 à 49 999	11	4,3%	10	5,3%	4 416	7,2%
de 50 000 à 99 999	26	10,1%	19	10,0%	4 983	8,2%
de 100 000 à 199 999	21	8,2%	18	9,5%	4 753	7,8%
de 200 000 à 1 999 999	91	35,4%	62	32,6%	18 055	29,5%
Agglomération de Paris	53	20,6%	42	22,1%	8 539	14,0%
Manquant	2	0,8%	2	1,1%	171	0,3%
<b>Quintile de l'indice de défavorisation</b>						
1	40	15,6%	34	17,9%	11 668	19,1%
2	41	16,0%	30	15,8%	12 124	19,8%
3	39	15,2%	28	14,7%	11 966	19,6%
4	45	17,5%	33	17,4%	11 690	19,1%
5	80	31,1%	56	29,5%	11 948	19,6%
Manquant	12	4,7%	9	4,7%	1 708	2,8%

Les lignes surlignées en vert ou rouge correspondent aux cas où il y a un écart de plus de 100 % entre le pourcentage de médecins généralistes dans le département ou la région et le pourcentage de médecins généralistes ayant initié un traitement d'acitrétine. Certains cas où l'écart est particulièrement important en valeur absolue, bien qu'inférieur à 100 %, ont également été surlignés. Les lignes sont surlignées en rouge en cas de « surprescription » d'acitrétine et en vert en cas de « sous-prescription ».

## Règle 2 : Délivrance dans les 7 jours suivant la prescription

La majorité des premières délivrances d'acitrétine est associée à une prescription effectuée le jour même (53 % sur l'ensemble de la période, Tableau 5). Près de 90 % des premières délivrances sont, quant à elles, associées à une prescription réalisée au cours de la semaine précédente, ce qui correspond au délai réglementaire.

**Tableau 5 : Répartition des premières délivrances d'acitrétine en fonction de l'année et du délai entre la date de la prescription et celle de la délivrance**

Délai entre prescription et délivrance	2007			2008			2009			2010			2011		
	Fréq.	%	% cumulé												
<b>0 jour</b>	645	50,0%	50,0%	664	50,5%	50,5%	736	52,3%	52,3%	798	53,1%	53,1%	777	57,4%	57,4%
<b>1 jour</b>	237	18,4%	68,3%	224	17,0%	67,6%	211	15,0%	67,3%	225	15,0%	68,1%	202	14,9%	72,3%
<b>2 jours</b>	98	7,6%	75,9%	83	6,3%	73,9%	90	6,4%	73,7%	96	6,4%	74,5%	75	5,5%	77,8%
<b>3 jours</b>	49	3,8%	79,7%	60	4,6%	78,5%	62	4,4%	78,1%	76	5,1%	79,6%	50	3,7%	81,5%
<b>4 à 7 jours</b>	102	7,9%	87,6%	124	9,4%	87,9%	131	9,3%	87,4%	143	9,5%	89,1%	112	8,3%	89,8%
<b>8 à 10 jours</b>	40	3,1%	90,7%	36	2,7%	90,6%	42	3,0%	90,4%	44	2,9%	92,0%	42	3,1%	92,9%
<b>11 à 15 jours</b>	30	2,3%	93,0%	36	2,7%	93,4%	37	2,6%	93,0%	42	2,8%	94,8%	29	2,1%	95,1%
<b>16 à 20 jours</b>	23	1,8%	94,8%	23	1,8%	95,1%	17	1,2%	94,2%	15	1,0%	95,8%	18	1,3%	96,4%
<b>21 à 60 jours</b>	55	4,3%	99,1%	54	4,1%	99,2%	59	4,2%	98,4%	41	2,7%	98,5%	37	2,7%	99,1%
<b>plus de 60 jours</b>	12	0,9%	100,0%	10	0,8%	100,0%	22	1,6%	100,0%	22	1,5%	100,0%	12	0,9%	100,0%
<b>Total</b>	<b>1291</b>			<b>1314</b>			<b>1407</b>			<b>1502</b>			<b>1354</b>		

Délai entre prescription et délivrance	2012			2013			2014			2015			Toutes années		
	Fréq.	%	% cumulé	Fréq.	%	% cumulé	Fréq.	%	% cumulé	Fréq.	%	% cumulé	Fréq.	%	% cumulé
<b>0 jour</b>	796	56,6%	56,6%	605	53,2%	53,2%	447	48,1%	48,1%	481	51,8%	51,8%	5949	52,8%	52,8%
<b>1 jour</b>	206	14,6%	71,2%	173	15,2%	68,4%	137	14,7%	62,8%	135	14,5%	66,3%	1750	15,5%	68,3%
<b>2 jours</b>	86	6,1%	77,3%	73	6,4%	74,8%	72	7,7%	70,5%	66	7,1%	73,4%	739	6,6%	74,9%
<b>3 jours</b>	51	3,6%	81,0%	52	4,6%	79,3%	47	5,1%	75,6%	60	6,5%	79,9%	507	4,5%	79,4%
<b>4 à 7 jours</b>	114	8,1%	89,1%	95	8,3%	87,7%	114	12,3%	87,8%	100	10,8%	90,6%	1035	9,2%	88,5%
<b>8 à 10 jours</b>	35	2,5%	91,5%	36	3,2%	90,9%	33	3,5%	91,4%	26	2,8%	93,4%	334	3,0%	91,5%
<b>11 à 15 jours</b>	34	2,4%	94,0%	34	3,0%	93,8%	17	1,8%	93,2%	21	2,3%	95,7%	280	2,5%	94,0%
<b>16 à 20 jours</b>	19	1,4%	95,3%	14	1,2%	95,1%	14	1,5%	94,7%	6	0,6%	96,3%	149	1,3%	95,3%
<b>21 à 60 jours</b>	48	3,4%	98,7%	42	3,7%	98,8%	37	4,0%	98,7%	27	2,9%	99,2%	400	3,5%	98,9%
<b>plus de 60 jours</b>	18	1,3%	100,0%	14	1,2%	100,0%	12	1,3%	100,0%	7	0,8%	100,0%	129	1,1%	100,0%
<b>Total</b>	<b>1407</b>			<b>1138</b>			<b>930</b>			<b>929</b>			<b>11272</b>		

### 4.3. Tests de grossesses et respect de la réglementation au moment de l'initiation du traitement

#### 4.3.1. Résultats globaux

La réalisation des tests de grossesse et le taux de respect de la réglementation ont augmenté après 2012, quel que soit le critère utilisé pour décrire le respect de la réglementation. Ainsi, en 2015, 37 % des premières délivrances chez les femmes âgées de 15 à 49 ans étaient associées à un test de grossesse réalisé dans un délai de dix jours avant la délivrance jusqu'au jour de la délivrance, alors qu'elles n'étaient que 14 % en 2007 et 19 % en 2012 (Tableau 6). En ce qui concerne le respect complet de la réglementation (test de grossesse dans les trois jours précédant la prescription, délivrance dans les 7 jours suivant la prescription, prescription effectuée par un dermatologue ou un médecin salarié), il était de 17 % en 2015 contre 4 % en 2007. Cette différence s'explique en partie par le fait que la réglementation n'était pas la même en 2007, à la fois en ce qui concerne la période au cours de laquelle le test de grossesse devait être effectué, le délai entre la prescription et la délivrance et la spécialité du médecin prescripteur.

Cette augmentation des taux de réalisation des tests de grossesse et, plus généralement, du respect de la réglementation, a été particulièrement nette entre 2012 et 2014, après l'instauration des conditions de prescription et de délivrance de 2012, mais a été moins importante entre 2014 et 2015.

**Tableau 6 : Pourcentage de premières délivrances ayant été précédées ou suivies d'un test de grossesse, en fonction de l'année de délivrance et du critère utilisé**

	Total	J-10 à J+3		J-10 à J0		J-3 prescription à J0 délivrance		Respect complet de la réglementation <sup>1</sup>		Respect de la réglementation (tests J-3 prescription à J0 délivrance) <sup>2</sup>	
		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
<b>2007</b>	<b>1 291</b>	228	17,7%	184	14,3%	166	12,9%	50	3,9%	116	9,0%
<b>2008</b>	<b>1 314</b>	260	19,8%	208	15,8%	200	15,2%	65	4,9%	136	10,4%
<b>2009</b>	<b>1 407</b>	304	21,6%	244	17,3%	207	14,7%	76	5,4%	144	10,2%
<b>2010</b>	<b>1 502</b>	330	22,0%	282	18,8%	257	17,1%	91	6,1%	175	11,7%
<b>2011</b>	<b>1 354</b>	288	21,3%	234	17,3%	199	14,7%	82	6,1%	137	10,1%
<b>2012</b>	<b>1 407</b>	327	23,2%	272	19,3%	240	17,1%	101	7,2%	169	12,0%
<b>2013</b>	<b>1 138</b>	348	30,6%	306	26,9%	270	23,7%	139	12,2%	198	17,4%
<b>2014</b>	<b>930</b>	349	37,5%	307	33,0%	271	29,1%	131	14,1%	211	22,7%
<b>2015</b>	<b>929</b>	368	39,6%	340	36,6%	298	32,1%	156	16,8%	241	25,9%
<b>Ensemble</b>	<b>11 272</b>	<b>2 802</b>	<b>24,9%</b>	<b>2 377</b>	<b>21,1%</b>	<b>2 108</b>	<b>18,7%</b>	<b>891</b>	<b>7,9%</b>	<b>1 527</b>	<b>13,5%</b>

1 test de grossesse dans les trois jours précédant la prescription, délivrance dans les 7 jours suivant la prescription, prescription effectuée par un dermatologue ou un médecin salarié

2 test de grossesse réalisé entre trois jours avant la prescription et le jour de la délivrance, délivrance dans les 7 jours suivant la prescription, prescription effectuée par un dermatologue ou un médecin salarié

Les taux de réalisation des tests de grossesse dans la sous-population des femmes âgées de 15 à 44 ans sont plus élevés que dans l'ensemble de la cohorte. En 2015, 42 % des instaurations sont associées à un test de grossesse entre 10 jours avant la délivrance et le jour de la délivrance et 21 % des instaurations sont réalisées dans un respect complet de la

réglementation (Tableau 7). Comme pour l'ensemble de la cohorte, une augmentation nette apparaît à partir de 2012.

Malgré cette augmentation, la réalisation des tests de grossesse en 2015 demeure insuffisante au regard de la réglementation.

**Tableau 7 : Pourcentage de premières délivrances ayant été précédées ou suivies d'un test de grossesse, en fonction de l'année de délivrance et de la « fenêtre » considérée – restriction aux moins de 45 ans**

	Total	J-10 à J+3		J-10 à J0		J-3 prescription à J0 délivrance		Respect complet de la réglementation		Respect de la réglementation (tests J-3 prescription à J0 délivrance)	
		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
2007	867	173	20,0%	140	16,1%	123	14,2%	40	4,6%	86	9,9%
2008	884	205	23,2%	161	18,2%	153	17,3%	49	5,5%	105	11,9%
2009	969	247	25,5%	202	20,8%	170	17,5%	60	6,2%	119	12,3%
2010	998	248	24,8%	214	21,4%	199	19,9%	70	7,0%	136	13,6%
2011	938	234	24,9%	191	20,4%	160	17,1%	66	7,0%	112	11,9%
2012	931	245	26,3%	208	22,3%	176	18,9%	72	7,7%	122	13,1%
2013	715	256	35,8%	228	31,9%	200	28,0%	105	14,7%	146	20,4%
2014	594	247	41,6%	221	37,2%	194	32,7%	97	16,3%	155	26,1%
2015	560	256	45,7%	234	41,8%	207	37,0%	115	20,5%	171	30,5%
Ensemble	7 456	2 111	28,3%	1 799	24,1%	1 582	21,2%	674	9,0%	1 152	15,5%

#### 4.3.2. Tests de grossesses au moment de l'initiation du traitement, en fonction de l'année de délivrance et de l'âge

Quel que soit le critère utilisé pour déterminer le niveau de conformité à la réglementation, c'est dans la classe d'âge des 45-49 ans que la réglementation est la moins bien respectée ( Tableau 8 à Tableau 12). Cela s'explique certainement par le fait que certaines femmes ne sont alors plus effectivement en situation de procréer.

A l'inverse, en 2014 et 2015, c'est le plus souvent pour la classe d'âge des 15-19 ans que la réglementation est la mieux respectée. C'est également dans cette classe d'âge que l'augmentation des taux de réalisation des tests de grossesse après 2012 a été la plus nette (passage de 16 % en 2012 à 50 % en 2015 pour des tests effectués entre 3 jours avant la prescription et le jour de la délivrance, par exemple, Tableau 10). Il semble que les médecins aient été plus vigilants avec des jeunes femmes qu'avec des femmes plus âgées.

Les deux autres classes d'âge pour lesquelles les tests sont les mieux réalisés et la réglementation la mieux respectée sont le plus souvent celles des 20-24 ans et des 35-39 ans. Néanmoins, il existe des différences notables selon le critère utilisé. Ainsi, en 2015, pour le critère « test de grossesse entre 10 jours avant la délivrance et le jour de la délivrance », la classe d'âge des 20-24 ans est celle pour laquelle les tests sont les moins bien réalisés, après celle des 45-49 ans (Tableau 12).

Les faibles effectifs au sein des différentes classes d'âge expliquent probablement ces variations.

**Tableau 8 : Pourcentage de premières délivrances respectant la réglementation de 2014, en fonction de l'année de délivrance et de l'âge**

	2007			2008			2009			2010			2011		
	Tot.	Eff.	%												
15-19	49	3	6,1%	52	1	1,9%	55	4	7,3%	43	5	11,6%	31	2	6,5%
20-24	54	2	3,7%	54	2	3,7%	55	4	7,3%	63	3	4,8%	76	7	9,2%
25-29	68	3	4,4%	96	4	4,2%	111	8	7,2%	114	12	10,5%	108	10	9,3%
30-34	142	7	4,9%	152	9	5,9%	170	9	5,3%	168	12	7,1%	167	14	8,4%
35-39	231	17	7,4%	222	15	6,8%	233	15	6,4%	255	25	9,8%	232	13	5,6%
40-44	323	8	2,5%	308	18	5,8%	345	20	5,8%	355	13	3,7%	324	20	6,2%
45-49	424	10	2,4%	430	16	3,7%	438	16	3,7%	504	21	4,2%	416	16	3,8%
<b>Ensemble</b>	<b>1 291</b>	<b>50</b>	<b>3,9%</b>	<b>1 314</b>	<b>65</b>	<b>4,9%</b>	<b>1 407</b>	<b>76</b>	<b>5,4%</b>	<b>1 502</b>	<b>91</b>	<b>6,1%</b>	<b>1 354</b>	<b>82</b>	<b>6,1%</b>

	2012			2013			2014			2015			Toutes années		
	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%
15-19	45	3	6,7%	30	9	30,0%	28	7	25,0%	24	6	25,0%	357	40	11,2%
20-24	68	6	8,8%	36	7	19,4%	34	3	8,8%	29	9	31,0%	469	43	9,2%
25-29	116	6	5,2%	71	8	11,3%	62	8	12,9%	41	8	19,5%	787	67	8,5%
30-34	147	17	11,6%	136	25	18,4%	98	14	14,3%	83	13	15,7%	1 263	120	9,5%
35-39	215	15	7,0%	159	25	15,7%	153	30	19,6%	154	36	23,4%	1 854	191	10,3%
40-44	340	25	7,4%	283	31	11,0%	219	35	16,0%	229	43	18,8%	2 726	213	7,8%
45-49	476	29	6,1%	423	34	8,0%	336	34	10,1%	369	41	11,1%	3 816	217	5,7%
<b>Ensemble</b>	<b>1 407</b>	<b>101</b>	<b>7,2%</b>	<b>1 138</b>	<b>139</b>	<b>12,2%</b>	<b>930</b>	<b>131</b>	<b>14,1%</b>	<b>929</b>	<b>156</b>	<b>16,8%</b>	<b>11 272</b>	<b>891</b>	<b>7,9%</b>

**Tableau 9 : Pourcentage de premières délivrances respectant la réglementation de 2014 (avec marge sur les tests de grossesse : 3 jours avant la prescription jusqu'au jour de la délivrance), en fonction de l'année de délivrance et de l'âge**

	2007			2008			2009			2010			2011		
	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%
15-19	49	6	12,2%	52	4	7,7%	55	4	7,3%	43	6	14,0%	31	3	9,7%
20-24	54	4	7,4%	54	5	9,3%	55	8	14,5%	63	6	9,5%	76	9	11,8%
25-29	68	8	11,8%	96	7	7,3%	111	12	10,8%	114	17	14,9%	108	13	12,0%
30-34	142	12	8,5%	152	17	11,2%	170	17	10,0%	168	19	11,3%	167	20	12,0%
35-39	231	27	11,7%	222	33	14,9%	233	30	12,9%	255	42	16,5%	232	25	10,8%
40-44	323	29	9,0%	308	39	12,7%	345	48	13,9%	355	46	13,0%	324	42	13,0%
45-49	424	30	7,1%	430	31	7,2%	438	25	5,7%	504	39	7,7%	416	25	6,0%
<b>Ensemble</b>	<b>1 291</b>	<b>116</b>	<b>9,0%</b>	<b>1 314</b>	<b>136</b>	<b>10,4%</b>	<b>1 407</b>	<b>144</b>	<b>10,2%</b>	<b>1 502</b>	<b>175</b>	<b>11,7%</b>	<b>1 354</b>	<b>137</b>	<b>10,1%</b>

	2012			2013			2014			2015			Toutes années		
	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%
15-19	45	4	8,9%	30	11	36,7%	28	8	28,6%	24	10	41,7%	357	56	15,7%
20-24	68	9	13,2%	36	9	25,0%	34	5	14,7%	29	10	34,5%	469	65	13,9%
25-29	116	14	12,1%	71	11	15,5%	62	15	24,2%	41	12	29,3%	787	109	13,9%
30-34	147	19	12,9%	136	31	22,8%	98	21	21,4%	83	20	24,1%	1 263	176	13,9%
35-39	215	31	14,4%	159	34	21,4%	153	46	30,1%	154	53	34,4%	1 854	321	17,3%
40-44	340	45	13,2%	283	50	17,7%	219	60	27,4%	229	66	28,8%	2 726	425	15,6%
45-49	476	47	9,9%	423	52	12,3%	336	56	16,7%	369	70	19,0%	3 816	375	9,8%
<b>Ensemble</b>	<b>1 407</b>	<b>169</b>	<b>12,0%</b>	<b>1 138</b>	<b>198</b>	<b>17,4%</b>	<b>930</b>	<b>211</b>	<b>22,7%</b>	<b>929</b>	<b>241</b>	<b>25,9%</b>	<b>11 272</b>	<b>1 527</b>	<b>13,5%</b>

**Tableau 10 : Pourcentage de premières délivrances ayant été précédées d'un test de grossesse dans un délai de 3 jours avant la prescription jusqu'au jour de la délivrance, en fonction de l'année de délivrance et de l'âge**

	2007			2008			2009			2010			2011		
	Tot.	Eff.	%												
15-19	49	8	16,3%	52	7	13,5%	55	5	9,1%	43	9	20,9%	31	4	12,9%
20-24	54	8	14,8%	54	9	16,7%	55	17	30,9%	63	9	14,3%	76	11	14,5%
25-29	68	11	16,2%	96	12	12,5%	111	21	18,9%	114	25	21,9%	108	17	15,7%
30-34	142	18	12,7%	152	29	19,1%	170	24	14,1%	168	28	16,7%	167	30	18,0%
35-39	231	36	15,6%	222	45	20,3%	233	44	18,9%	255	60	23,5%	232	36	15,5%
40-44	323	42	13,0%	308	51	16,6%	345	59	17,1%	355	68	19,2%	324	62	19,1%
45-49	424	43	10,1%	430	47	10,9%	438	37	8,4%	504	58	11,5%	416	39	9,4%
<b>Ensemble</b>	<b>1 291</b>	<b>166</b>	<b>12,9%</b>	<b>1 314</b>	<b>200</b>	<b>15,2%</b>	<b>1 407</b>	<b>207</b>	<b>14,7%</b>	<b>1 502</b>	<b>257</b>	<b>17,1%</b>	<b>1 354</b>	<b>199</b>	<b>14,7%</b>

	2012			2013			2014			2015			Toutes années		
	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%
15-19	45	7	15,6%	30	14	46,7%	28	11	39,3%	24	12	50,0%	357	77	21,6%
20-24	68	11	16,2%	36	12	33,3%	34	8	23,5%	29	12	41,4%	469	97	20,7%
25-29	116	19	16,4%	71	19	26,8%	62	17	27,4%	41	13	31,7%	787	154	19,6%
30-34	147	31	21,1%	136	39	28,7%	98	22	22,4%	83	27	32,5%	1 263	248	19,6%
35-39	215	42	19,5%	159	44	27,7%	153	58	37,9%	154	63	40,9%	1 854	428	23,1%
40-44	340	66	19,4%	283	72	25,4%	219	78	35,6%	229	80	34,9%	2 726	578	21,2%
45-49	476	64	13,4%	423	70	16,5%	336	77	22,9%	369	91	24,7%	3 816	526	13,8%
<b>Ensemble</b>	<b>1 407</b>	<b>240</b>	<b>17,1%</b>	<b>1 138</b>	<b>270</b>	<b>23,7%</b>	<b>930</b>	<b>271</b>	<b>29,1%</b>	<b>929</b>	<b>298</b>	<b>32,1%</b>	<b>11 272</b>	<b>2 108</b>	<b>18,7%</b>

**Tableau 11 : Pourcentage de premières délivrances ayant été précédées ou suivies d'un test de grossesse dans un délai de 10 jours avant la délivrance et 3 jours après, en fonction de l'année de délivrance et de l'âge**

	2007			2008			2009			2010			2011		
	Tot.	Eff.	%												
15-19	49	8	16,3%	52	10	19,2%	55	9	16,4%	43	12	27,9%	31	8	25,8%
20-24	54	12	22,2%	54	11	20,4%	55	20	36,4%	63	10	15,9%	76	13	17,1%
25-29	68	15	22,1%	96	21	21,9%	111	27	24,3%	114	28	24,6%	108	26	24,1%
30-34	142	24	16,9%	152	32	21,1%	170	41	24,1%	168	48	28,6%	167	45	26,9%
35-39	231	48	20,8%	222	56	25,2%	233	64	27,5%	255	73	28,6%	232	59	25,4%
40-44	323	66	20,4%	308	75	24,4%	345	86	24,9%	355	77	21,7%	324	83	25,6%
45-49	424	55	13,0%	430	55	12,8%	438	57	13,0%	504	82	16,3%	416	54	13,0%
<b>Ensemble</b>	<b>1 291</b>	<b>228</b>	<b>17,7%</b>	<b>1 314</b>	<b>260</b>	<b>19,8%</b>	<b>1 407</b>	<b>304</b>	<b>21,6%</b>	<b>1 502</b>	<b>330</b>	<b>22,0%</b>	<b>1 354</b>	<b>288</b>	<b>21,3%</b>

	2012			2013			2014			2015			Toutes années		
	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%
15-19	45	11	24,4%	30	16	53,3%	28	14	50,0%	24	14	58,3%	357	102	28,6%
20-24	68	16	23,5%	36	14	38,9%	34	11	32,4%	29	10	34,5%	469	117	24,9%
25-29	116	24	20,7%	71	24	33,8%	62	17	27,4%	41	18	43,9%	787	200	25,4%
30-34	147	43	29,3%	136	47	34,6%	98	39	39,8%	83	37	44,6%	1 263	356	28,2%
35-39	215	57	26,5%	159	63	39,6%	153	68	44,4%	154	77	50,0%	1 854	565	30,5%
40-44	340	94	27,6%	283	92	32,5%	219	98	44,7%	229	100	43,7%	2 726	771	28,3%
45-49	476	82	17,2%	423	92	21,7%	336	102	30,4%	369	112	30,4%	3 816	691	18,1%
<b>Ensemble</b>	<b>1 407</b>	<b>327</b>	<b>23,2%</b>	<b>1 138</b>	<b>348</b>	<b>30,6%</b>	<b>930</b>	<b>349</b>	<b>37,5%</b>	<b>929</b>	<b>368</b>	<b>39,6%</b>	<b>11 272</b>	<b>2 802</b>	<b>24,9%</b>

**Tableau 12 : Pourcentage de premières délivrances ayant été précédées ou suivies d'un test de grossesse dans un délai de 10 jours avant la délivrance ou le jour de la délivrance, en fonction de l'année de délivrance et de l'âge**

	2007			2008			2009			2010			2011		
	Tot.	Eff.	%												
<b>15-19</b>	49	8	16,3%	52	8	15,4%	55	5	9,1%	43	9	20,9%	31	6	19,4%
<b>20-24</b>	54	8	14,8%	54	10	18,5%	55	17	30,9%	63	10	15,9%	76	12	15,8%
<b>25-29</b>	68	12	17,6%	96	14	14,6%	111	26	23,4%	114	27	23,7%	108	21	19,4%
<b>30-34</b>	142	20	14,1%	152	27	17,8%	170	31	18,2%	168	37	22,0%	167	38	22,8%
<b>35-39</b>	231	40	17,3%	222	43	19,4%	233	51	21,9%	255	62	24,3%	232	44	19,0%
<b>40-44</b>	323	52	16,1%	308	59	19,2%	345	72	20,9%	355	69	19,4%	324	70	21,6%
<b>45-49</b>	424	44	10,4%	430	47	10,9%	438	42	9,6%	504	68	13,5%	416	43	10,3%
<b>Ensemble</b>	<b>1 291</b>	<b>184</b>	<b>14,3%</b>	<b>1 314</b>	<b>208</b>	<b>15,8%</b>	<b>1 407</b>	<b>244</b>	<b>17,3%</b>	<b>1 502</b>	<b>282</b>	<b>18,8%</b>	<b>1 354</b>	<b>234</b>	<b>17,3%</b>

	2012			2013			2014			2015			Toutes années		
	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%
<b>15-19</b>	45	8	17,8%	30	14	46,7%	28	14	50,0%	24	14	58,3%	357	86	24,1%
<b>20-24</b>	68	15	22,1%	36	12	33,3%	34	10	29,4%	29	10	34,5%	469	104	22,2%
<b>25-29</b>	116	22	19,0%	71	23	32,4%	62	17	27,4%	41	17	41,5%	787	179	22,7%
<b>30-34</b>	147	39	26,5%	136	43	31,6%	98	31	31,6%	83	32	38,6%	1 263	298	23,6%
<b>35-39</b>	215	50	23,3%	159	53	33,3%	153	62	40,5%	154	71	46,1%	1 854	476	25,7%
<b>40-44</b>	340	74	21,8%	283	83	29,3%	219	87	39,7%	229	90	39,3%	2 726	656	24,1%
<b>45-49</b>	476	64	13,4%	423	78	18,4%	336	86	25,6%	369	106	28,7%	3 816	578	15,1%
<b>Ensemble</b>	<b>1 407</b>	<b>272</b>	<b>19,3%</b>	<b>1 138</b>	<b>306</b>	<b>26,9%</b>	<b>930</b>	<b>307</b>	<b>33,0%</b>	<b>929</b>	<b>340</b>	<b>36,6%</b>	<b>11 272</b>	<b>2 377</b>	<b>21,1%</b>

La suite des résultats est présentée pour la population des 15-44 ans et en ne retenant le plus souvent qu'un critère d'évaluation : celui d'un test de grossesse réalisé entre 10 jours avant la délivrance et le jour de la délivrance.

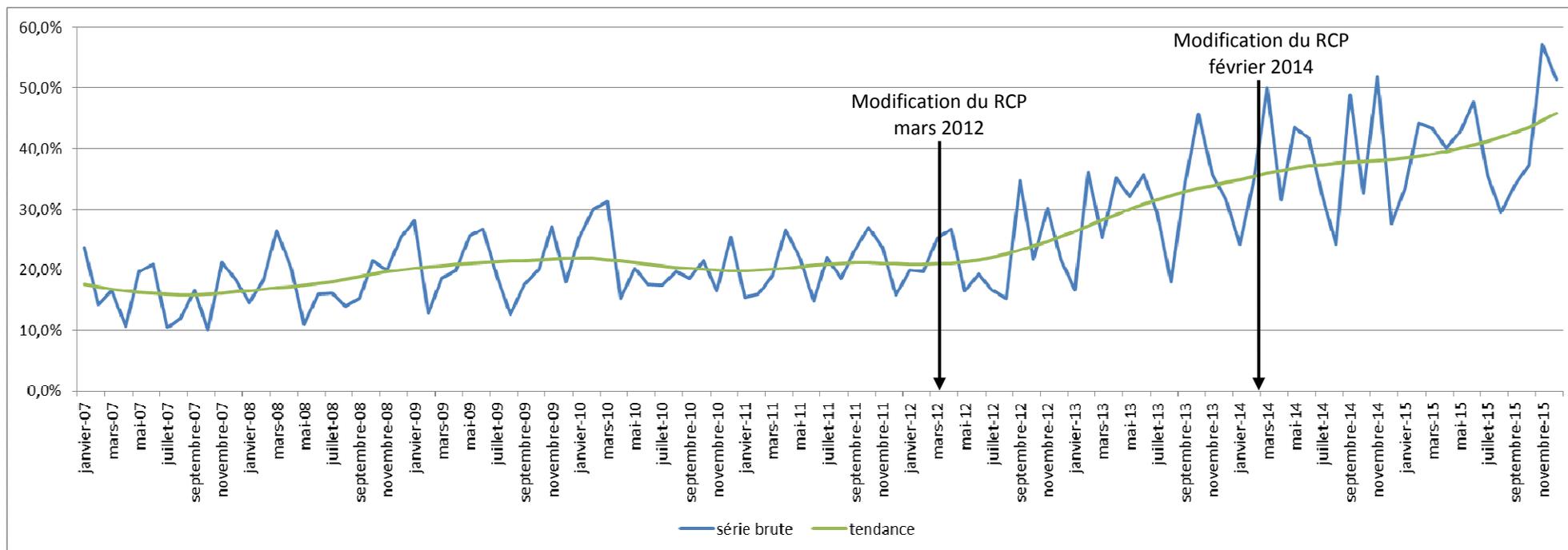
### 4.3.3. Tests de grossesses au moment de l'initiation du traitement, en fonction du mois et de l'année de délivrance

Une augmentation de la réalisation des tests de grossesse apparaît à partir de mi-2012 et perdure à peu près selon la même tendance après le mois de février 2014 (Tableau 13 et Figure 2). On n'observe pas de « pic » dans la réalisation des tests de grossesse à l'instauration du traitement, que ce soit après la mise en place de la réglementation de 2012 ou de celle de 2014.

**Tableau 13 : Pourcentage de premières délivrances ayant été précédées ou suivies d'un test de grossesse dans un délai de 10 jours avant la délivrance ou le jour de la délivrance, en fonction du mois et de l'année de délivrance – restriction aux moins de 45 ans**

	2007			2008			2009			2010			2011		
	Tot.	Eff.	%												
Janvier	76	18	23,7%	82	12	14,6%	89	25	28,1%	67	17	25,4%	84	13	15,5%
Février	70	10	14,3%	82	15	18,3%	86	11	12,8%	80	24	30,0%	69	11	15,9%
Mars	85	14	16,5%	72	19	26,4%	86	16	18,6%	96	30	31,3%	84	16	19,0%
Avril	93	10	10,8%	83	17	20,5%	86	17	19,8%	92	14	15,2%	79	21	26,6%
Mai	71	14	19,7%	82	9	11,0%	82	21	25,6%	89	18	20,2%	91	20	22,0%
Juin	91	19	20,9%	69	11	15,9%	90	24	26,7%	91	16	17,6%	81	12	14,8%
Juillet	67	7	10,4%	81	13	16,0%	69	13	18,8%	86	15	17,4%	77	17	22,1%
Août	50	6	12,0%	50	7	14,0%	55	7	12,7%	56	11	19,6%	59	11	18,6%
Septembre	72	12	16,7%	72	11	15,3%	74	13	17,6%	97	18	18,6%	78	18	23,1%
Octobre	80	8	10,0%	70	15	21,4%	95	19	20,0%	84	18	21,4%	78	21	26,9%
Novembre	52	11	21,2%	70	14	20,0%	85	23	27,1%	85	14	16,5%	76	18	23,7%
Décembre	60	11	18,3%	71	18	25,4%	72	13	18,1%	75	19	25,3%	82	13	15,9%
<b>Ensemble</b>	<b>867</b>	<b>140</b>	<b>16,1%</b>	<b>884</b>	<b>161</b>	<b>18,2%</b>	<b>969</b>	<b>202</b>	<b>20,8%</b>	<b>998</b>	<b>214</b>	<b>21,4%</b>	<b>938</b>	<b>191</b>	<b>20,4%</b>

	2012			2013			2014			2015		
	Tot.	Eff.	%									
Janvier	80	16	20,0%	54	9	16,7%	66	16	24,2%	36	12	33,3%
Février	81	16	19,8%	72	26	36,1%	43	15	34,9%	43	19	44,2%
Mars	111	28	25,2%	63	16	25,4%	62	31	50,0%	53	23	43,4%
Avril	71	19	26,8%	57	20	35,1%	54	17	31,5%	45	18	40,0%
Mai	91	15	16,5%	78	25	32,1%	46	20	43,5%	49	21	42,9%
Juin	88	17	19,3%	56	20	35,7%	48	20	41,7%	63	30	47,6%
Juillet	78	13	16,7%	51	15	29,4%	50	16	32,0%	45	16	35,6%
Août	59	9	15,3%	50	9	18,0%	33	8	24,2%	34	10	29,4%
Septembre	75	26	34,7%	67	23	34,3%	47	23	48,9%	53	18	34,0%
Octobre	78	17	21,8%	70	32	45,7%	46	15	32,6%	51	19	37,3%
Novembre	73	22	30,1%	56	20	35,7%	52	27	51,9%	49	28	57,1%
Décembre	46	10	21,7%	41	13	31,7%	47	13	27,7%	39	20	51,3%
<b>Ensemble</b>	<b>931</b>	<b>208</b>	<b>22,3%</b>	<b>715</b>	<b>228</b>	<b>31,9%</b>	<b>594</b>	<b>221</b>	<b>37,2%</b>	<b>560</b>	<b>234</b>	<b>41,8%</b>



**Figure 2 : Evolution du pourcentage de premières délivrances ayant été précédées ou suivies d'un test de grossesse dans un délai de 10 jours avant la délivrance ou le jour de la délivrance entre 2007 et 2015 – restriction aux moins de 45 ans**

#### **4.3.4. Tests de grossesses au moment de l'initiation du traitement, en fonction de la spécialité du médecin prescripteur**

Entre 2007 et 2015, les instaurations effectuées par des dermatologues ont toujours été associées à un plus grand pourcentage de tests de grossesse que celles effectuées par les médecins généralistes (Tableau 14). Par ailleurs, le nombre de tests de grossesses a nettement augmenté entre 2012 et 2015 lorsque la première délivrance était associée à la prescription d'un dermatologue. L'augmentation était beaucoup plus faible pour les médecins généralistes (Tableau 14 et Figure 3).

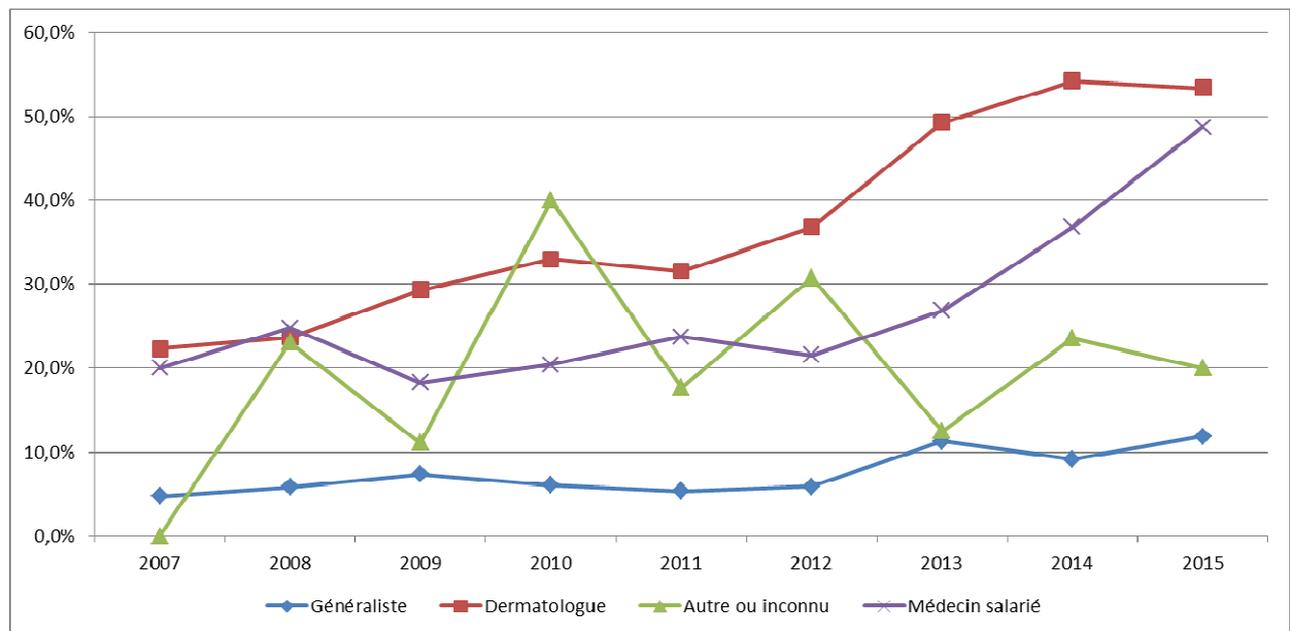
Quand le prescripteur est un dermatologue, on perçoit une stabilisation des tests de grossesse entre 2014 et 2015. Néanmoins, le nombre de tests augmente quand le prescripteur est un médecin salarié, et on peut penser qu'un certain nombre des médecins salariés de cette étude sont dermatologues.

**Tableau 14 : Pourcentage de premières délivrances ayant été précédées ou suivies d'un test de grossesse dans un délai de 10 jours avant la délivrance ou le jour de la délivrance, en fonction de l'année de la délivrance et de la spécialité du prescripteur – restriction aux moins de 45 ans**

	2007			2008			2009			2010			2011		
	Tot.	Eff.	%												
<b>Généraliste</b>	274	13	4,7%	276	16	5,8%	300	22	7,3%	365	22	6,0%	356	19	5,3%
<b>Dermatologue</b>	466	104	22,3%	494	117	23,7%	536	157	29,3%	476	157	33,0%	447	141	31,5%
<b>Autre ou inconnu</b>	12	0	0,0%	13	3	23,1%	18	2	11,1%	15	6	40,0%	17	3	17,6%
<b>Médecin salarié</b>	115	23	20,0%	101	25	24,8%	115	21	18,3%	142	29	20,4%	118	28	23,7%
<b>Ensemble</b>	<b>867</b>	<b>140</b>	<b>16,1%</b>	<b>884</b>	<b>161</b>	<b>18,2%</b>	<b>969</b>	<b>202</b>	<b>20,8%</b>	<b>998</b>	<b>214</b>	<b>21,4%</b>	<b>938</b>	<b>191</b>	<b>20,4%</b>

	2012			2013			2014			2015			Toutes années		
	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%									
<b>Généraliste</b>	373	22	5,9%	239	27	11,3%	164	15	9,1%	135	16	11,9%	2 482	172	6,9%
<b>Dermatologue</b>	416	153	36,8%	337	166	49,3%	288	156	54,2%	300	160	53,3%	3 760	1 311	34,9%
<b>Autre ou inconnu</b>	26	8	30,8%	16	2	12,5%	17	4	23,5%	10	2	20,0%	144	30	20,8%
<b>Médecin salarié</b>	116	25	21,6%	123	33	26,8%	125	46	36,8%	115	56	48,7%	1 070	286	26,7%
<b>Ensemble</b>	<b>931</b>	<b>208</b>	<b>22,3%</b>	<b>715</b>	<b>228</b>	<b>31,9%</b>	<b>594</b>	<b>221</b>	<b>37,2%</b>	<b>560</b>	<b>234</b>	<b>41,8%</b>	<b>7 456</b>	<b>1 799</b>	<b>24,1%</b>



**Figure 3 : Evolution du taux de réalisation des tests de grossesse à l'initiation du traitement entre 2007 et 2015, en fonction de la spécialité du prescripteur (tests effectués entre 10 jours avant la délivrance et le jour de la délivrance) – restriction aux moins de 45 ans**

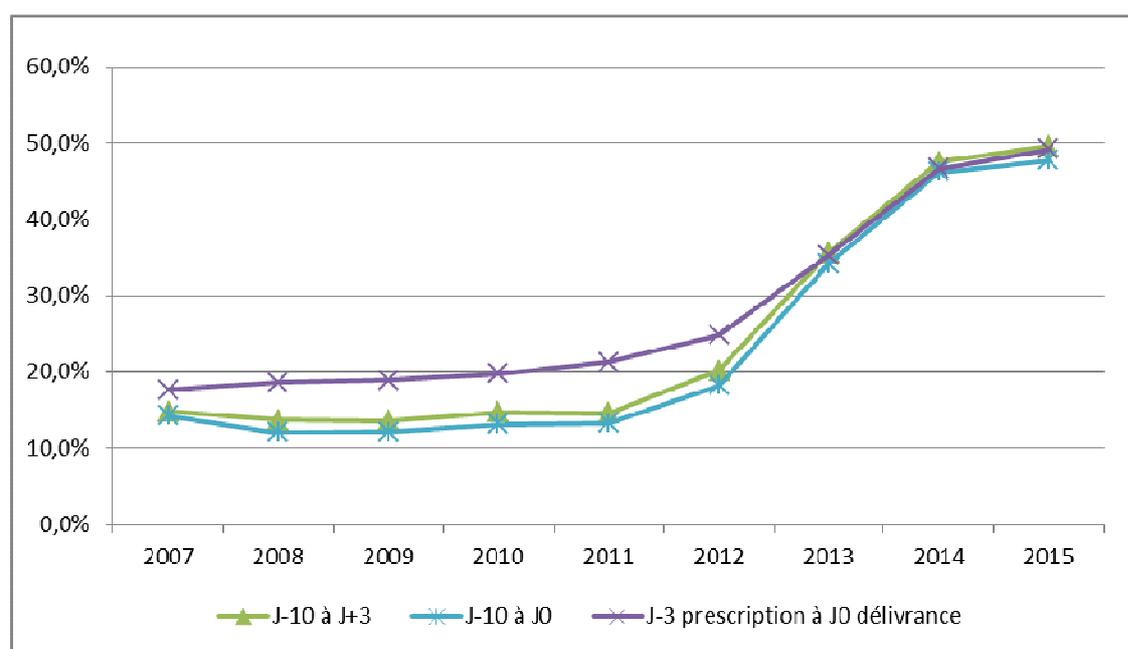
#### 4.4. Tests de grossesse au cours du traitement (toutes délivrances à l'exception de la première)

##### 4.4.1. Résultats synthétiques

En cours de traitement, les tests de grossesse réalisés à proximité de la date de délivrance ont fortement augmenté à la suite de la réglementation de 2012, passant de 18 % en 2012 à 48 % en 2015 entre 10 jours avant la délivrance et le jour de la délivrance (Tableau 15 et Figure 4). Cela peut s'expliquer par le fait que, avant 2012, les tests de grossesse au cours du traitement ne devaient pas être effectués à chaque délivrance mais uniquement tous les deux mois. Il n'y a pas d'augmentation nette entre 2014 et 2015.

**Tableau 15 : Pourcentage de délivrances (hors premières délivrances) ayant été précédées ou suivies d'un test de grossesse, en fonction de l'année de délivrance et de la « fenêtre » considérée – restriction aux moins de 45 ans**

	Total	J-10 à J+3		J-10 à J0		J-3 prescription à J0 délivrance	
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
<b>2007</b>	1 477	219	14,8%	211	14,3%	261	17,7%
<b>2008</b>	2 879	396	13,8%	348	12,1%	536	18,6%
<b>2009</b>	3 735	510	13,7%	453	12,1%	709	19,0%
<b>2010</b>	4 116	607	14,7%	542	13,2%	817	19,8%
<b>2011</b>	4 131	604	14,6%	552	13,4%	880	21,3%
<b>2012</b>	4 040	817	20,2%	736	18,2%	1 005	24,9%
<b>2013</b>	3 744	1 337	35,7%	1 285	34,3%	1 326	35,4%
<b>2014</b>	3 380	1 608	47,6%	1 562	46,2%	1 578	46,7%
<b>2015</b>	3 195	1 585	49,6%	1 528	47,8%	1 572	49,2%
<b>Ensemble</b>	<b>30 697</b>	<b>7 683</b>	<b>25,0%</b>	<b>7 217</b>	<b>23,5%</b>	<b>8 684</b>	<b>28,3%</b>



**Figure 4 : Evolution du taux de réalisation des tests de grossesse au cours du traitement entre 2007 et 2015, en fonction du critère utilisé – restriction aux moins de 45 ans**

#### 4.4.2. Tests de grossesses au cours du traitement, en fonction du mois et de l'année de délivrance

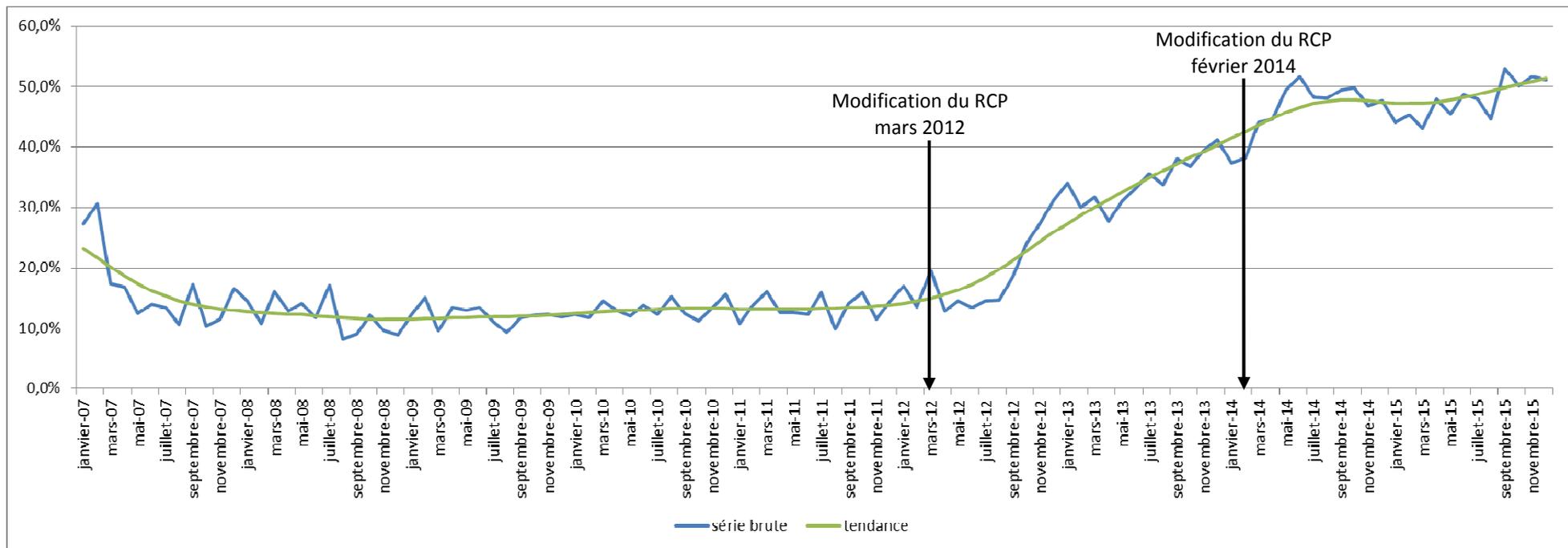
Lors de l'analyse de l'évolution du taux de réalisation des tests de grossesse mois par mois, l'augmentation des tests de grossesse à la suite des la mise en place de la réglementation de 2012 apparait très clairement. La période qui suit le mois de février 2014 apparait comme une période de stabilisation, ce qui s'explique certainement par le fait que la réglementation concernant les tests de grossesse est alors demeurée inchangée (

Tableau 16 et Figure 5).

**Tableau 16 : Pourcentage de délivrances (hors premières délivrances) ayant été précédées ou suivies d'un test de grossesse dans un délai de 10 jours avant la délivrance ou le jour de la délivrance, en fonction du mois et de l'année de délivrance – restriction aux moins de 45 ans**

	2007			2008			2009			2010			2011		
	Tot.	Eff.	%												
Janvier	11	3	27,3%	193	28	14,5%	280	34	12,1%	291	36	12,4%	343	37	10,8%
Février	36	11	30,6%	194	21	10,8%	264	40	15,2%	296	35	11,8%	309	43	13,9%
Mars	92	16	17,4%	225	36	16,0%	312	30	9,6%	377	55	14,6%	354	57	16,1%
Avril	83	14	16,9%	234	30	12,8%	321	43	13,4%	369	48	13,0%	357	45	12,6%
Mai	128	16	12,5%	262	37	14,1%	344	45	13,1%	366	44	12,0%	371	47	12,7%
Juin	157	22	14,0%	246	29	11,8%	320	43	13,4%	382	53	13,9%	381	47	12,3%
Juillet	163	22	13,5%	269	46	17,1%	350	39	11,1%	372	46	12,4%	357	57	16,0%
Août	149	16	10,7%	231	19	8,2%	267	25	9,4%	309	47	15,2%	324	32	9,9%
Septembre	150	26	17,3%	254	23	9,1%	305	36	11,8%	336	42	12,5%	354	50	14,1%
Octobre	173	18	10,4%	262	32	12,2%	319	39	12,2%	349	39	11,2%	320	51	15,9%
Novembre	166	19	11,4%	250	24	9,6%	301	37	12,3%	316	42	13,3%	329	38	11,6%
Décembre	169	28	16,6%	259	23	8,9%	352	42	11,9%	353	55	15,6%	332	48	14,5%
<b>Ensemble</b>	<b>1 477</b>	<b>211</b>	<b>14,3%</b>	<b>2 879</b>	<b>348</b>	<b>12,1%</b>	<b>3 735</b>	<b>453</b>	<b>12,1%</b>	<b>4 116</b>	<b>542</b>	<b>13,2%</b>	<b>4 131</b>	<b>552</b>	<b>13,4%</b>

	2012			2013			2014			2015		
	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%
Janvier	353	60	17,0%	352	120	34,1%	303	113	37,3%	259	114	44,0%
Février	309	42	13,6%	296	89	30,1%	275	105	38,2%	238	108	45,4%
Mars	368	72	19,6%	325	103	31,7%	290	128	44,1%	271	117	43,2%
Avril	348	45	12,9%	325	90	27,7%	311	139	44,7%	290	139	47,9%
Mai	350	51	14,6%	325	101	31,1%	293	145	49,5%	255	116	45,5%
Juin	386	52	13,5%	316	105	33,2%	298	154	51,7%	279	136	48,7%
Juillet	378	55	14,6%	337	120	35,6%	322	155	48,1%	317	152	47,9%
Août	299	44	14,7%	281	95	33,8%	233	112	48,1%	224	100	44,6%
Septembre	310	58	18,7%	273	104	38,1%	267	132	49,4%	253	134	53,0%
Octobre	338	81	24,0%	310	114	36,8%	267	133	49,8%	287	144	50,2%
Novembre	309	85	27,5%	301	119	39,5%	250	117	46,8%	254	131	51,6%
Décembre	292	91	31,2%	303	125	41,3%	271	129	47,6%	268	137	51,1%
<b>Ensemble</b>	<b>4 040</b>	<b>736</b>	<b>18,2%</b>	<b>3 744</b>	<b>1 285</b>	<b>34,3%</b>	<b>3 380</b>	<b>1 562</b>	<b>46,2%</b>	<b>3 195</b>	<b>1 528</b>	<b>47,8%</b>



**Figure 5 : Evolution du taux de réalisation des tests de grossesse au cours du traitement entre janvier 2007 et décembre 2015 (tests effectués entre 10 jours avant la délivrance et le jour de la délivrance) – restriction aux moins de 45 ans**

#### 4.4.1. Tests de grossesses au cours du traitement, en fonction de l'année de délivrance et de la spécialité du prescripteur

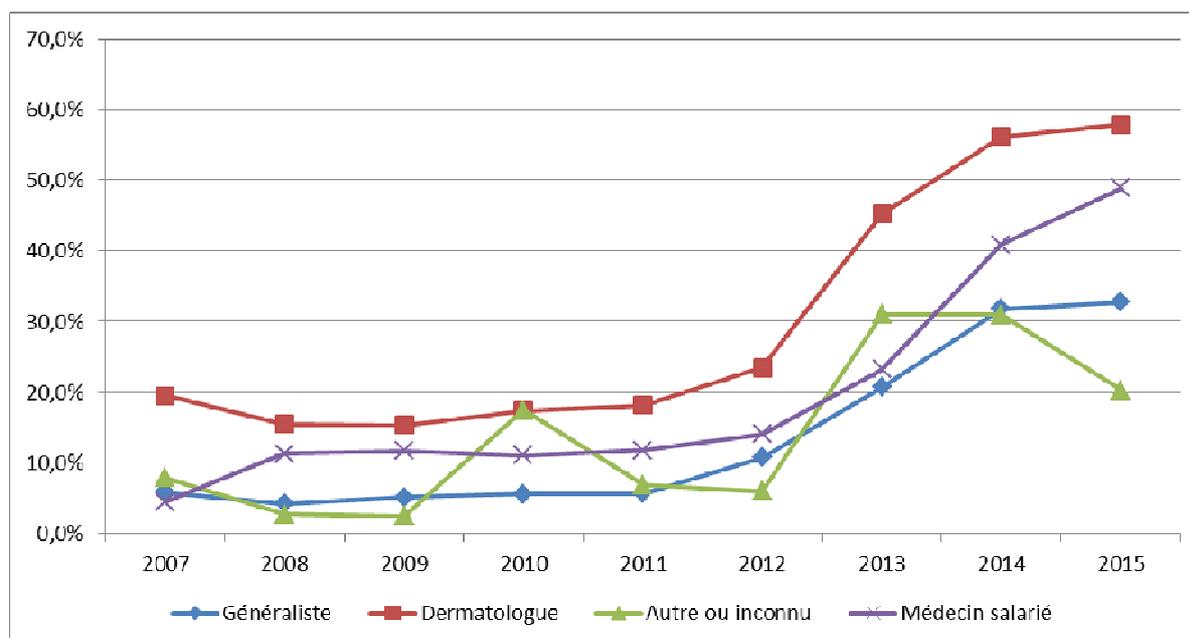
Comme pour les instaurations, les tests ont été plus fréquemment réalisés lorsque la prescription a été effectuée par un dermatologue que lorsqu'elle a été effectuée par un médecin généraliste (58 % vs. 33 % en 2015, Tableau 17). Le taux de réalisation des tests augmente après 2012 dans les deux spécialités, bien que cette augmentation soit plus marquée chez les dermatologues que chez les médecins généralistes (Tableau 17 et Figure 6).

Il est à noter que, contrairement aux instaurations de traitement, les autres prescriptions ne sont pas restreintes aux dermatologues.

**Tableau 17 : Pourcentage de délivrances (hors premières délivrances) ayant été précédées ou suivies d'un test de grossesse dans un délai de 10 jours avant la délivrance ou le jour de la délivrance, en fonction de l'année de la délivrance et de la spécialité du prescripteur – restriction aux moins de 45 ans**

	2007			2008			2009			2010			2011		
	Tot.	Eff.	%												
<b>Généraliste</b>	291	17	5,8%	688	29	4,2%	944	48	5,1%	1 143	64	5,6%	1 283	73	5,7%
<b>Dermatologue</b>	927	181	19,5%	1 766	274	15,5%	2 255	346	15,3%	2 304	400	17,4%	2 281	415	18,2%
<b>Autre ou inconnu</b>	38	3	7,9%	36	1	2,8%	40	1	2,5%	63	11	17,5%	58	4	6,9%
<b>Médecin salarié</b>	221	10	4,5%	389	44	11,3%	496	58	11,7%	606	67	11,1%	509	60	11,8%
<b>Ensemble</b>	<b>1 477</b>	<b>211</b>	<b>14,3%</b>	<b>2 879</b>	<b>348</b>	<b>12,1%</b>	<b>3 735</b>	<b>453</b>	<b>12,1%</b>	<b>4 116</b>	<b>542</b>	<b>13,2%</b>	<b>4 131</b>	<b>552</b>	<b>13,4%</b>

	2012			2013			2014			2015			Toutes années		
	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%	Tot.	Eff.	%
<b>Généraliste</b>	1 213	130	10,7%	1 222	253	20,7%	1 029	327	31,8%	1 023	335	32,7%	8 836	1 276	14,4%
<b>Dermatologue</b>	2 269	533	23,5%	2 015	911	45,2%	1 836	1 030	56,1%	1 663	961	57,8%	17 316	5 051	29,2%
<b>Autre ou inconnu</b>	67	4	6,0%	42	13	31,0%	55	17	30,9%	59	12	20,3%	458	66	14,4%
<b>Médecin salarié</b>	491	69	14,1%	465	108	23,2%	460	188	40,9%	450	220	48,9%	4 087	824	20,2%
<b>Ensemble</b>	<b>4 040</b>	<b>736</b>	<b>18,2%</b>	<b>3 744</b>	<b>1 285</b>	<b>34,3%</b>	<b>3 380</b>	<b>1 562</b>	<b>46,2%</b>	<b>3 195</b>	<b>1 528</b>	<b>47,8%</b>	<b>30 697</b>	<b>7 217</b>	<b>23,5%</b>



**Figure 6 : Evolution du taux de réalisation des tests de grossesse au cours du traitement entre 2007 et 2015, en fonction de la spécialité du prescripteur (tests effectués entre 10 jours avant la délivrance et le jour de la délivrance) – restriction aux moins de 45 ans**

## 4.5. Grossesses

### 4.5.1. Analyse principale

Durant la période de l'étude, 616 femmes ont eu au moins une grossesse en cours de traitement ou dans les deux ans ayant suivi l'arrêt, avec un total de 694 grossesses. Parmi ces grossesses, 449 se sont terminées par un accouchement, 188 ont été interrompues avant 22 semaines d'aménorrhée (IMG avant 22 semaines d'aménorrhée ou IVG), 7 ont

conduit à une IMG après 22 semaines d'aménorrhée ou à un enfant mort-né et 50 ont été classées comme « autre » (en majorité des grossesses extra-utérines et des avortements spontanés) (Tableau 18).

Les années au cours desquelles le plus grand nombre de grossesses ont débuté étaient les années 2011 à 2013, avec respectivement 117, 113 et 125 grossesses. Une légère baisse a eu lieu en 2014, avec 92 grossesses. Au cours du premier trimestre 2015, 17 grossesses ont été identifiées, ce qui laisse présager d'une diminution du nombre de grossesses sur l'année 2015 par rapport à l'année 2014.

**Tableau 18 : Nombre de grossesses exposées à l'acitrétine en fonction de l'année de début de grossesse et de l'issue de la grossesse**

Année de début de la grossesse	Accouchement	IMG après 22 SA ou mort-né	IVG ou IMG avant 22 SA	Autre	Ensemble
2006	1	0	0	0	1
2007	15	0	5	2	22
2008	30	0	16	2	48
2009	39	0	29	6	74
2010	62	0	17	6	85
2011	74	2	32	9	117
2012	75	3	27	8	113
2013	81	1	34	9	125
2014	60	1	24	7	92
2015 (janvier à mars)	12	0	4	1	17
<b>Ensemble</b>	<b>449</b>	<b>7</b>	<b>188</b>	<b>50</b>	<b>694</b>

Pour 84 des 694 grossesses, des délivrances d'acitrétine ont eu lieu au cours de la grossesse. La grossesse est survenue entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance dans 68 cas. Dans 273 cas, la grossesse est survenue entre 2 mois et un an après la dernière délivrance et, dans 269 cas, plus d'un an après l'arrêt du traitement. Parmi les grossesses ayant eu pour issue un accouchement, 58 sont associées à des délivrances d'acitrétine au cours de la grossesse (Tableau 19 et Tableau 20).

Bien que la majorité des grossesses aient commencé plusieurs mois après l'arrêt du traitement par acitrétine, ce délai d'arrêt est insuffisant au regard de la réglementation en vigueur et du risque tératogène.

**Tableau 19 : Nombre de grossesses exposées à l'acitrétine en fonction de la dernière délivrance et de l'issue de la grossesse**

Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine	Accouchement	IMG après 22 SA ou mort-né	IVG ou IMG avant 22 SA	Autre	Ensemble
Délivrances pendant la grossesse	58	2	17	7	84
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	44	1	21	2	68
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	175	2	75	21	273
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	172	2	75	20	269
<b>Ensemble</b>	<b>449</b>	<b>7</b>	<b>188</b>	<b>50</b>	<b>694</b>

**Tableau 20 : Nombre de grossesses exposées à l'acitrétine en fonction de la dernière délivrance, de l'issue de la grossesse et de l'année de début de grossesse**

<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2007</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivances pendant la grossesse	3	0	0	0	<b>3</b>
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	4	0	2	1	<b>7</b>
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	8	0	3	1	<b>12</b>
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>Ensemble</b>	<b>15</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>22</b>
<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2008</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivances pendant la grossesse	7	0	3	0	<b>10</b>
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	7	0	2	0	<b>9</b>
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	10	0	5	2	<b>17</b>
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	6	0	6	0	<b>12</b>
<b>Ensemble</b>	<b>30</b>	<b>0</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>48</b>
<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2009</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivances pendant la grossesse	6	0	5	1	<b>12</b>
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	2	0	3	1	<b>6</b>
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	12	0	14	2	<b>28</b>
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	19	0	7	2	<b>28</b>
<b>Ensemble</b>	<b>39</b>	<b>0</b>	<b>29</b>	<b>6</b>	<b>74</b>
<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2010</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivances pendant la grossesse	10	0	1	1	<b>12</b>
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	7	0	1	0	<b>8</b>
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	34	0	8	3	<b>45</b>
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	11	0	7	2	<b>20</b>
<b>Ensemble</b>	<b>62</b>	<b>0</b>	<b>17</b>	<b>6</b>	<b>85</b>
<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2011</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivances pendant la grossesse	14	1	3	2	<b>20</b>
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	8	0	6	0	<b>14</b>
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	26	0	11	4	<b>41</b>
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	26	1	12	3	<b>42</b>
<b>Ensemble</b>	<b>74</b>	<b>2</b>	<b>32</b>	<b>9</b>	<b>117</b>

<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2012</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivrances pendant la grossesse	3	1	0	1	5
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	4	0	3	0	7
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	35	1	16	3	55
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	33	1	8	4	46
<b>Ensemble</b>	<b>75</b>	<b>3</b>	<b>27</b>	<b>8</b>	<b>113</b>

<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2013</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivrances pendant la grossesse	7	0	2	1	10
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	6	0	2	0	8
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	30	1	11	3	45
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	38	0	19	5	62
<b>Ensemble</b>	<b>81</b>	<b>1</b>	<b>34</b>	<b>9</b>	<b>125</b>

<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2014</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivrances pendant la grossesse	7	0	3	1	11
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	4	1	2	0	7
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	16	0	4	2	22
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	33	0	15	4	52
<b>Ensemble</b>	<b>60</b>	<b>1</b>	<b>24</b>	<b>7</b>	<b>92</b>

<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse entre janvier et mars 2015</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivrances pendant la grossesse	0	0	0	0	0
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	2	0	0	0	2
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	4	0	3	1	8
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	6	0	1	0	7
<b>Ensemble</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>17</b>

#### **4.5.2. Résultats de l'analyse de sensibilité : restriction aux personnes ayant eu au moins deux délivrances d'acitrétine**

Lorsque l'on restreint l'analyse aux femmes ayant eu au moins deux délivrances d'acitrétine au cours de la période d'étude, le nombre de grossesses passe de 694 à 376, diminuant ainsi de près de moitié. Le nombre de grossesses ayant débuté en 2014 passe de 92 à 53, celles ayant débuté au premier trimestre 2015 de 17 à 11 (Tableau 21). Le nombre d'accouchements sur l'ensemble de la période d'étude passe de 449 à 228.

**Tableau 21 : Nombre de grossesses exposées à l’acitrétine en fonction de l’année de début de grossesse et de l’issue de la grossesse (analyse de sensibilité : restriction aux personnes ayant au moins deux délivrances d’acitrétine)**

Année de début de la grossesse	Accouchement	IMG après 22 SA ou mort-né	IVG ou IMG avant 22 SA	Autre	Ensemble
2007	8	0	2	1	11
2008	11	0	7	1	19
2009	19	0	19	2	40
2010	36	0	10	4	50
2011	34	1	21	4	60
2012	40	2	16	6	64
2013	41	0	22	5	68
2014	31	0	16	6	53
2015 (janvier à mars)	8	0	2	1	11
<b>Ensemble</b>	<b>228</b>	<b>3</b>	<b>115</b>	<b>30</b>	<b>376</b>

Pour 58 des 376 grossesses de cette analyse, des délivrances d’acitrétine ont eu lieu au cours de la grossesse. La grossesse est survenue entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance dans 32 cas. Dans 134 cas, la grossesse est survenue entre 2 mois et un an après la dernière délivrance et, dans 152 cas, plus d’un an après l’arrêt du traitement. Ainsi, la répartition des grossesses selon le délai par rapport à la dernière délivrance est proche de celle de l’analyse principale. Parmi les 228 grossesses s’étant terminées par un accouchement, 37 sont associées à des délivrances d’acitrétine au cours de la grossesse, soit un pourcentage un peu plus important que dans l’analyse principale (Tableau 22 et Tableau 23).

**Tableau 22 : Nombre de grossesses exposées à l’acitrétine en fonction de la dernière délivrance et de l’issue de la grossesse (analyse de sensibilité : restriction aux personnes ayant au moins deux délivrances d’acitrétine)**

Délai par rapport aux dernières délivrances d’acitrétine	Accouchement	IMG après 22 SA ou mort-né	IVG ou IMG avant 22 SA	Autre	Ensemble
Délivrances pendant la grossesse	37	2	13	6	58
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	18	0	14	0	32
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	78	0	43	13	134
Grossesses ayant commencé plus d’un après la dernière délivrance	95	1	45	11	152
<b>Ensemble</b>	<b>228</b>	<b>3</b>	<b>115</b>	<b>30</b>	<b>376</b>

**Tableau 23 : Nombre de grossesses exposées à l’acitrétine en fonction de la dernière délivrance, de l’issue de la grossesse et de l’année de début de grossesse (analyse de sensibilité : restriction aux personnes ayant au moins deux délivrances d’acitrétine)**

Délai par rapport aux dernières délivrances d’acitrétine - début de la grossesse en 2007	Accouchement	IMG après 22 SA ou mort-né	IVG ou IMG avant 22 SA	Autre	Ensemble
Délivrances pendant la grossesse	3	0	0	0	3
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	1	0	1	0	2
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	4	0	1	1	6
Grossesses ayant commencé plus d’un après la	0	0	0	0	0

dernière délivrance

<b>Ensemble</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>11</b>
<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2008</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivrances pendant la grossesse	5	0	3	0	8
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	3	0	1	0	4
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	1	0	3	1	5
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	2	0	0	0	2
<b>Ensemble</b>	<b>11</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>19</b>
<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2009</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivrances pendant la grossesse	3	0	4	1	8
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	1	0	2	0	3
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	5	0	9	1	15
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	10	0	4	0	14
<b>Ensemble</b>	<b>19</b>	<b>0</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	<b>40</b>
<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2010</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivrances pendant la grossesse	9	0	0	1	10
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	4	0	1	0	5
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	16	0	4	2	22
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	7	0	5	1	13
<b>Ensemble</b>	<b>36</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>50</b>
<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2011</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivrances pendant la grossesse	10	1	2	1	14
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	2	0	4	0	6
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	10	0	6	2	18
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	12	0	9	1	22
<b>Ensemble</b>	<b>34</b>	<b>1</b>	<b>21</b>	<b>4</b>	<b>60</b>
<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2012</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivrances pendant la grossesse	2	1	0	1	4
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	3	0	2	0	5
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	15	0	8	2	25
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	20	1	6	3	30
<b>Ensemble</b>	<b>40</b>	<b>2</b>	<b>16</b>	<b>6</b>	<b>64</b>

<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2013</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivrances pendant la grossesse	4	0	2	1	7
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	2	0	1	0	3
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	16	0	9	1	26
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	19	0	10	3	32
<b>Ensemble</b>	<b>41</b>	<b>0</b>	<b>22</b>	<b>5</b>	<b>68</b>

<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse en 2014</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivrances pendant la grossesse	1	0	2	1	4
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	1	0	2	0	3
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	8	0	1	2	11
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	21	0	11	3	35
<b>Ensemble</b>	<b>31</b>	<b>0</b>	<b>16</b>	<b>6</b>	<b>53</b>

<b>Délai par rapport aux dernières délivrances d'acitrétine - début de la grossesse entre janvier et mars 2015</b>	<b>Accouchement</b>	<b>IMG après 22 SA ou mort-né</b>	<b>IVG ou IMG avant 22 SA</b>	<b>Autre</b>	<b>Ensemble</b>
Délivrances pendant la grossesse	0	0	0	0	0
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	1	0	0	0	1
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	3	0	2	1	6
Grossesses ayant commencé plus d'un après la dernière délivrance	4	0	0	0	4
<b>Ensemble</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>11</b>

#### 4.5.3. Grossesses ayant commencé entre juillet 2014 et mars 2015

Les grossesses ayant commencé entre juillet 2014 et mars 2015 concernent dans plus de 80 % des cas des femmes âgées de 25 à 39 ans (Tableau 24). L'âge moyen de ces femmes est de 31 ans, soit près de 9 ans de moins que celui de l'ensemble des femmes de la cohorte (Tableau 2). Elles sont nettement plus fréquemment bénéficiaires de la CMU-C (37 % vs. 18 %) et 29 % d'entre elles vivent dans une commune appartenant au 5ème quintile de défavorisation (contre 23 % pour l'ensemble des femmes de la cohorte).

Les médecins prescripteurs au moment de la dernière délivrance ayant précédé l'issue de la grossesse sont, dans près des deux tiers des cas, des médecins généralistes et dans 64 % des cas des hommes, alors que seules 27 % des prescriptions de la période d'étude sont faites par des médecins généralistes et 50 % par des hommes. Les médecins prescripteurs lors de la délivrance ayant précédé la grossesse sont également plus âgés que l'ensemble des médecins de la cohorte (âge moyen de 57 ans contre 53 ans). Ils sont 70 % à avoir eu leur thèse avant 1990, contre 56 % pour l'ensemble des médecins prescripteurs de la cohorte.

**Tableau 24 : Caractéristiques des grossesses ayant commencé entre juillet 2014 et mars 2015**

Caractéristiques	Effectif N=63	Pourcentage
<b>Âge de la femme</b>		
Âge moyen, années (écart-type)	30,9 (5,6)	
Âge, n (%)		
15-19	2	3,2%
20-24	7	11,1%
25-29	19	30,2%
30-34	16	25,4%
35-39	16	25,4%
40-44	2	3,2%
45-49	1	1,6%
<b>Défavorisation</b>		
CMUc	23	36,5%
Indice de défavorisation		
1	6	9,5%
2	16	25,4%
3	7	11,1%
4	15	23,8%
5	18	28,6%
manquant	1	1,6%
<b>Médecins ayant effectué la prescription associée à la dernière délivrance</b>		
<b>Spécialité</b>		
Dermatologue libéral	15	23,8%
Généraliste libéral	41	65,1%
Médecin salarié	6	9,5%
Autre ou spécialité inconnue	1	1,6%
<b>Sexe</b>		
Hommes	40	63,5%
Femmes	16	25,4%
Manquant	7	11,1%
<b>Âge</b>		
30-39 ans	3	4,8%
40-49 ans	5	7,9%
50-59 ans	24	38,1%
60-69 ans	20	31,7%
70 ans et plus	4	6,3%
manquant	7	11,1%
<b>Année de thèse</b>		
1971 à 1980	12	19,0%
1981 à 1990	32	50,8%
1991 à 2000	7	11,1%
2001 à 2010	5	7,9%
Manquante	7	11,1%
<b>Délai par rapport aux délivrances et aux prescriptions</b>		
<b>Délai par rapport à la dernière délivrance</b>		
Délivrances pendant la grossesse	6	9,5%
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la dernière délivrance	5	7,9%
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la dernière délivrance	17	27,0%
Grossesses ayant commencé entre un et deux ans après la dernière délivrance	35	55,6%

<b>Délai par rapport à la prescription associée à la dernière délivrance</b>		
Prescription pendant la grossesse	6	9,5%
Grossesses ayant commencé entre 0 et 2 mois après la prescription associée à la dernière délivrance	4	6,3%
Grossesses ayant commencé entre 2 mois et un an après la prescription associée à la dernière délivrance	16	25,4%
Grossesses ayant commencé entre un et deux ans après la prescription associée à la dernière délivrance	37	58,7%

CMUc = Couverture Maladie Universelle complémentaire

## 5. Conclusion

Malgré le renforcement, à deux reprises en mars 2012 et février 2014, de la réglementation concernant la prescription d'acitrétine chez les femmes en âge de procréer, la survenue de grossesse commençant en 2014 (92 grossesses) et au premier semestre 2015 (17 grossesses) montre que le problème de santé publique représenté par la tératogénicité de l'acitrétine demeure incomplètement résolu en France.

Si les renforcements de la réglementation ont eu pour conséquence une baisse des instaurations d'acitrétine chez les femmes en âge de procréer et une augmentation des tests de grossesses, ceux-ci demeurent néanmoins insuffisamment effectués. L'augmentation des tests, plus importante entre 2012 et 2014 qu'entre 2014 et 2015, suggère que les mesures visant à informer les femmes, le recueil de leur consentement et la mise en place du carnet-patiente ont été les actions les plus efficaces. La mesure de février 2014 restreignant l'instauration d'acitrétine aux seuls médecins dermatologues a eu une efficacité beaucoup plus limitée, puisque 20 % des instaurations de 2015 ont été effectuées par un médecin généraliste (contre 28 % en 2013).

Par ailleurs, des connaissances récentes tendent à montrer que le risque tératogène se prolonge plus de deux ans après l'arrêt du traitement, et le rapport final de la procédure PSUR worksharing (DK/H/PSUR/0024/03), s'appuyant sur des données de pharmacovigilance recueillies entre le 31 octobre 2012 et le 30 octobre 2013, préconise que la durée de contraception après l'arrêt du traitement soit portée de deux à trois ans.

Dans ces conditions, au vu de la difficulté manifeste de faire respecter en France la réglementation actuelle, qui se traduit par des dizaines de grossesses survenant chaque année dans une période à risque tératogène, le problème de la sécurité des prescriptions à des femmes en âge de procréer reste entier.

## Références bibliographiques

- 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.
- Berbis P. [Systemic retinoids (acitretin, isotretinoïn)]. *Ann Dermatol Venereol*. Dec 2007;134:935-941.
- CNAMTS-ANSM, 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 du 27 janvier 2014. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6306f3ba1914189c5801ac6d45ae3e56.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6306f3ba1914189c5801ac6d45ae3e56.pdf)
- Howard WB WC. Toxicology of retinoids in humans and animals. *J Toxicol Toxin Rev*. 1986;5:55-64.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*. 1985;313:837-841.
- Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2006;47:151-159.
- Raguideau F, Mezzarobba M, Zureik M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 May;24(5):526-33.
- Turton JA, Willars GB, Haselden JN, Ward SJ, Steele CE, Hicks RM. Comparative teratogenicity of nine retinoids in the rat. *Int J Exp Pathol*. 1992 Oct;73(5):551-63.
- Willhite CC, Hill RM, Irving DW. Isotretinoïn-induced craniofacial malformations in humans and hamsters. *J Craniofac Genet Dev Biol Suppl*. 1986;2:193-209.

## **Annexe : Conditions de prescription et de délivrances issues du RCP de 2012 (partie non modifiée en 2014)**

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour les femmes en âge de procréer (voir Programme de Prévention de la Grossesse) :

- la prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patiente complété,

- la prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite nécessite une nouvelle prescription; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet-patiente,

- la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription,

- la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent dans le carnet-patiente :

- o lors de la première prescription:

- Signature de l'accord de soins et de contraception

- Mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois

- Evaluation du niveau de compréhension de la patiente

- Date du test de grossesse (hCG plasmatiques)

- o lors des prescriptions suivantes:

- Poursuite d'une contraception efficace

- Evaluation du niveau de compréhension de la patiente

- Date du test de grossesse (hCG plasmatiques)

- la date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet-patiente.