

**Isotrétinoïne par voie orale dans le traitement de l'acné, indication autorisée, précautions et pharmacovigilance. Une mise à jour.**

Une attention notable a été portée ces derniers temps, non seulement en Suisse, mais aussi dans d'autres pays européens, sur la prise d'isotrétinoïne par de jeunes adolescents dans le cadre d'un traitement de l'acné. Ces derniers ont présenté des troubles de type psychiatrique alors que souvent aucun signe prémonitoire n'avait pu être identifié par leurs familles et leurs proches. Ce thème a également fait l'objet d'un écho médiatique.

C'est la raison pour laquelle Swissmedic rappelle ici l'indication, l'utilisation et les précautions d'emploi de l'isotrétinoïne en rapport avec la tératogénicité et les troubles psychiatriques. Il s'agit aussi d'informer patients et professionnels de la santé sur les données actuelles de pharmacovigilance.

**A. Indication / Utilisation**

L'isotrétinoïne est autorisée pour le traitement des acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cycles thérapeutiques standard adéquats avec des antibiotiques systémiques et des produits à usage local.

Catégorie de vente: **A**, c'est-à-dire remise sur ordonnance médicale non renouvelable.

**B. Mises en garde et précautions**

***Tératogénicité et contraception***

L'isotrétinoïne est TERATOGENE

Les patientes doivent être informées en détail du risque tératogène et des mesures strictes de contraception décrites de façon exhaustive dans le programme de prévention dans le Compendium Suisse des Médicaments (1).

Les patientes doivent recevoir une information précise en matière de prévention de la grossesse et doivent être adressées à un spécialiste pour un conseil contraceptif si elles n'utilisent pas une contraception efficace. Elles doivent aussi confirmer par leur signature qu'elles connaissent les risques liés au traitement et qu'elles se tiendront aux mesures de sécurité nécessaires liées à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

***Restrictions en matière de prescription et de remise***

Chez les femmes en âge de procréer, la prescription d'isotrétinoïne doit être limitée à 30 jours de traitement; la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. La remise de l'isotrétinoïne doit intervenir 7 jours au maximum après la prescription.

L'application d'au moins une méthode efficace de contraception est une condition minimale chez les femmes à risque de grossesse. Il convient de préférence que les patientes combinent deux formes complémentaires de contraception, dont une à effet barrière. La contraception doit être poursuivie - même en cas d'aménorrhée - pendant au moins un mois après la fin du traitement par isotrétinoïne.

### *Précautions supplémentaires*

Les patientes et les patients doivent savoir qu'il ne faut jamais remettre leur médicament à d'autres personnes et qu'ils doivent restituer à leur pharmacien l'isotrétinoïne non utilisée à la fin du traitement.

## **C. Troubles psychiatriques**

### **C.1. Vigilance et rappel aux médecins prescripteurs des précautions à prendre**

Swissmedic rappelle qu'une attention particulière et une surveillance visant à détecter précocement tout signe de dépression et/ou signes apparentés est essentiel, spécialement chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques.

Un traitement approprié de la dépression doit être instauré si indiqué. Il se pourrait qu'un arrêt du traitement par isotrétinoïne ne suffise pas à atténuer les symptômes et que des mesures psychiatriques ou psychologiques doivent être mises en œuvre (1).

Les patientes et les patients doivent être avertis de l'existence des risques liés au traitement en général ainsi que des risques d'effets indésirables d'ordre psychiatrique, en particulier avant l'instauration du traitement.

Les patients doivent être également informés de la nécessité de consulter leur médecin dès l'apparition de tout symptôme évocateur d'une dépression.

A ce propos, la «British Association of Dermatologists» (5) a émis des recommandations qui stipulent les éléments suivants:

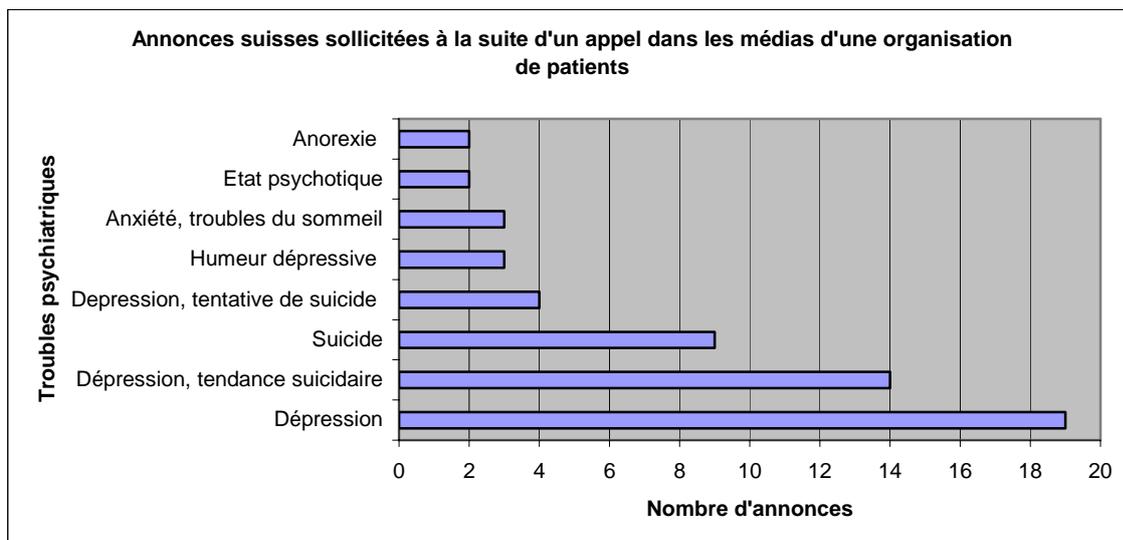
«Pour tous les patients candidats au traitement par isotrétinoïne, un interrogatoire sur leurs éventuels antécédents psychiatriques doit être mené et les données consignées dans un dossier. Tous les patients, et leurs parents dans le cas de mineurs et adolescents, devraient être avertis de la possibilité de troubles de l'humeur; il leur sera conseillé de demander à leur famille et leurs amis de surveiller l'apparition de tels symptômes. A chaque consultation, un interrogatoire doit rechercher l'existence de troubles psychologiques. Si des troubles dépressifs surviennent, le traitement par isotrétinoïne devrait être interrompu. Cependant, certains patients, après discussion, peuvent souhaiter poursuivre leur traitement. En ce cas, la collaboration d'un psychiatre serait requise. En cas de suspicion d'affection psychiatrique sévère, la prise en charge par les services psychiatriques est impérative».

### **C.2. Résultat synthétique de l'évaluation de 61 annonces sollicitées**

Swissmedic reçoit, tous médicaments confondus, plus de 4000 annonces d'effets indésirables suspectés par année. Ces annonces sont rapportées dans la plupart des cas de façon spontanée. Récemment, 61 annonces suisses d'effets indésirables sont parvenues à Swissmedic de manière sollicitée à la suite d'un appel dans les médias d'une organisation de patients.

56 parmi les 61 annonces sont réparties selon les réactions principales d'ordre psychiatrique comme représenté ci-dessous :

Schéma 1:



Dans environ un quart des annonces fournies, il existait une histoire personnelle ou familiale de troubles psychiatriques.

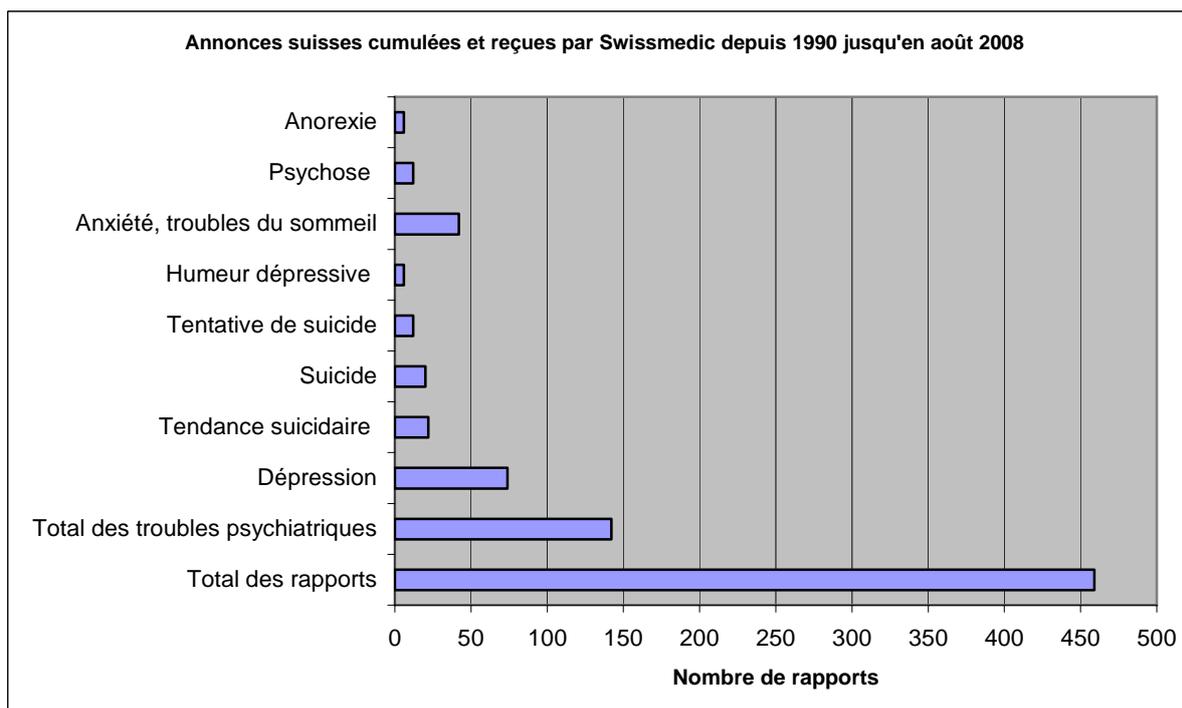
La symptomatologie d'ordre psychiatrique est survenue, comme prévu du fait de l'indication, dans la plupart des cas chez des patients adolescents ou jeunes adultes.

Basé sur ces données, il n'a été ni possible d'établir de schéma chronologique quant à la survenue des symptômes d'ordre psychiatrique, ni quant à la durée de la symptomatologie, ni quant à son issue. De même, il n'a pas pu être établi de relation effet-dose à partir de ces rapports. Une relation de causalité est difficile à mettre en évidence et ceci d'autant plus que les faits datent de quelques années.

Dans un tiers des rapports, l'information du prescripteur concernant le profil d'effets indésirables du médicament à base d'isotrétinoïne n'a été, de l'avis du patient, que partielle, dans 5% des cas, elle a été estimée suffisante et, dans les autres cas, il n'a pas été précisé s'il y avait eu information.

### C.3. Données cumulées de pharmacovigilance suisse concernant l'isotrétinoïne

Schéma 2:



Depuis 1990, année correspondant au début de la pharmacovigilance officielle, jusqu'en août 2008, un total de 459 rapports (schéma 2) comprenant 949 réactions indésirables est parvenu à Swissmedic. Dans lesdits rapports, l'isotrétinoïne était considéré comme médicament suspecté.

Des troubles psychiatriques étaient présents dans 142 rapports sur un total de 459, la dépression, ainsi que l'anxiété et les troubles du sommeil dans 116 rapports, alors que les tendances suicidaires et tentatives de suicide dans 34 rapports et le suicide dans 20 annonces. Dans la moitié de ces 20 annonces, une relation de causalité entre la prise d'isotrétinoïne et le suicide est à considérer sur la base d'éléments chronologiques, dans l'autre moitié des annonces, il y a peu d'évidence d'une telle relation de causalité.

Les 61 annonces sollicitées ont été saisies au niveau des données cumulées. Les différences de distribution (schémas 1 et 2) s'expliquent par des disparités dans la méthode et l'objectif au niveau de l'enregistrement des données.

Le système d'annonces spontanées ne permet ni une évaluation de l'incidence des effets indésirables de type psychiatrique à partir des données cumulées (schéma 2), ni l'établissement d'une relation de causalité claire et définitive entre les symptômes dépressifs et la prise d'un traitement à base d'isotrétinoïne. Mais de telles annonces constituent une part notable des annonces spontanées concernant l'isotrétinoïne. Dans quelques rapports, l'amélioration des troubles après l'arrêt du traitement et, dans des cas isolés, la réapparition après nouvelle prise sont en faveur du rôle causal du médicament.

L'évaluation des rapports est sujette à l'interaction de nombreux facteurs comme l'âge de la population-cible chez qui ce traitement est prescrit (jeunes adultes et adolescents), l'indication du traitement, la durée, le dosage ainsi que l'issue du traitement.

L'isotrétinoïne n'a pas pu être, jusqu'à aujourd'hui, mis en relation avec des troubles d'ordre alimentaire.

Au niveau épidémiologique, une association entre les troubles psychiatriques et l'isotrétinoïne n'a, jusqu'à aujourd'hui, pas pu être mise en évidence (risque relatif).

Il est reconnu que la dépression est plus commune chez les adolescents et jeunes adultes atteints d'acné que dans la population générale. Il semble aussi que l'acné, surtout quand elle est sévère, ce qui constitue l'indication du traitement à l'isotrétinoïne, soit associée à une morbidité psychologique, pouvant aller jusqu'à la dépression.

#### **D. Appel aux annonces d'effets indésirables suspectés d'un médicament**

Veillez signaler les effets indésirables suspectés à l'un des centres régionaux de pharmacovigilance par le biais du formulaire d'annonce jaune. Celui-ci se trouve sur le site internet de Swissmedic sous [www.swissmedic.ch->"surveillance du marché"->"Pharmacovigilance"->"Répertoire général"->"Formulaire d'annonce"](http://www.swissmedic.ch->\). Il est également joint en annexe du Compendium Suisse des Médicaments ou peut être commandé auprès de Swissmedic (tél. 031 322 02 23).

*Les médicaments autorisés en Suisse à base d'isotrétinoïne par voie orale sont les suivants: Curakne®, Isotretinoïn-Mepha®, Isotretinoïn-Sandoz®, Liderma®, Roaccutan®, Tretinac®.*

#### Références:

1. Compendium Suisse des Médicaments: <http://www.compendium.ch/Search.aspx?lang=fr>
2. Liste exhaustive des „mises en garde et précautions“ dans le Compendium Suisse des Médicaments
3. M.K. Kägi et Al. Orales Isotretinoïn zur Behandlung schwere Akne vulgaris. Schweiz Med Forum 2008;8: 98-99.
4. A. Arnold, P. Itin. Therapie der Acne vulgaris. Praxis – Schweiz Med Forum 2006;6:576-582
5. British Association of Dermatologists. Clinical Guidelines – Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoïn in acne – <http://www.bad.org.uk/healthcare/guidelines/acne.asp>
6. Liens avec des informations relatives à l'isotrétinoïne par voie orale publiées sur le site Web de Swissmedic:  
<http://www.swissmedic.ch/Archiv/Isotretinoïn-f.pdf>  
[http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Faktenblatt\\_Isotretinoïn.pdf](http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Faktenblatt_Isotretinoïn.pdf)