

28 mai 2009

Médicaments contenant de l'isotrétinoïne utilisés dans le traitement de l'acné : mise en place de nouvelles mesures pour minimiser les risques

Anne Castot

Chef du service de l'évaluation, de la surveillance du risque, et de l'information sur le médicament

Carmen Kreft-Jais

Chef du département de la pharmacovigilance

L'isotrétinoïne orale est une molécule utilisée dans le traitement de l'acné sévère ayant résisté à tout autre traitement anti acnéique. Plusieurs médicaments comprenant ce principe actif sont commercialisés en France. Ils font l'objet d'une surveillance particulière en raison de leurs effets indésirables (malformations fœtales sévères, risques de troubles psychiatriques). La gravité de ces effets indésirables et leur persistance malgré des campagnes d'information, conduisent l'Afssaps à renforcer l'encadrement et le suivi du traitement, et à lancer une campagne d'information auprès des prescripteurs, des patients et de leur famille.

Les médicaments contenant de l'isotrétinoïne : efficacité et risques

L'isotrétinoïne est indiquée dans le traitement des acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes aux traitements classiques de l'acné.

En France, la première spécialité contenant de l'isotrétinoïne, Roaccutane, a été mise sur le marché par le laboratoire Roche en 1986. Elle n'est plus commercialisée depuis septembre 2008. A ce jour, il y a 4 médicaments génériques sur le marché : Curacné (Pierre-Fabre) et Procuta (Expanscience) depuis 2002, Contracné (Bailleul-Biorga) depuis juin 2005 et Isotrétinoïne Teva (Téva) depuis septembre 2008.

Chaque année, environ 100 000 patients (dont autant de femmes que d'hommes) sont traités avec des médicaments contenant de l'isotrétinoïne. Environ 45% des patients sont âgés de 14 à 19 ans.

90 % des prescriptions sont assurées par des dermatologues, le reste par des médecins généralistes.

L'isotrétinoïne est une substance qui a montré son efficacité dans le traitement de l'acné sévère tout en présentant des effets indésirables importants : risques de malformations graves du fœtus en cas de grossesse au cours d'un traitement par isotrétinoïne ou dans le mois qui suit son arrêt, effets psychiatriques (dépressions et tentatives de suicide). Leur gravité a conduit l'Afssaps à mettre en place un suivi particulier de pharmacovigilance.

Isotrétinoïne et troubles psychiatriques

La survenue de troubles psychiatriques sous isotrétinoïne par voie orale fait en France l'objet d'un suivi particulier de pharmacovigilance. Aussi, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice patient ont été modifiés à plusieurs reprises dès 1989 pour rajouter dans la liste des effets indésirables le risque de dépression, de tentatives de suicide et de suicide. L'Afssaps a adressé une lettre en 1998 aux prescripteurs. Le courrier leur recommandait une vigilance particulière vis-à-vis des patients présentant des antécédents psychiatriques et préconisait l'arrêt du traitement en cas de signes évocateurs de dépression.

En 2004, à la suite de la réévaluation européenne, il a été ajouté dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et dans la notice patient de toutes les spécialités à base d'isotrétinoïne, la nécessité de surveiller étroitement les patients pendant le traitement en particulier en cas d'antécédents de dépression afin de rechercher d'éventuels signes de dépression et d'avoir recours à un traitement approprié si nécessaire. L'indication de l'isotrétinoïne a été aussi restreinte aux acnés sévères résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

A la suite de la publication d'un communiqué de presse en novembre 2007 sur le site internet de l'Agence, plusieurs témoignages de patients ou de proches de patients ont été transmis au département de Pharmacovigilance de l'Afssaps. Un groupe de travail, composé d'experts dermatologues, psychiatres, pédopsychiatres et épidémiologistes, s'est alors réuni à plusieurs reprises pour dresser l'état des lieux des effets indésirables psychiatriques, envisager la

mise en place éventuelle d'une nouvelle étude épidémiologique et discuter du contenu de la nouvelle campagne d'information.

Le bilan des notifications spontanées fait état d'une centaine de cas d'effets indésirables psychiatriques rapportés, de 1986 jusqu'à avril 2009, au réseau national de Pharmacovigilance dont 52 cas de dépression, 10 cas de tentatives de suicide et 10 cas de suicide. Les cas de dépression et de tentatives de suicide présentaient soit des antécédents de dépression, soit un facteur déclenchant (rupture, tentative de suicide d'un proche), soit des prodromes (agressivité, troubles de la personnalité). Les 10 cas de suicides ne sont en général pas assez documentés pour permettre d'évaluer avec certitude le rôle du médicament.

La revue des études publiées dans la littérature scientifique n'a pas permis d'établir une association entre la dépression et la prise d'isotrétinoïne. La plus récente étude, celle d'Azoulay et collaborateurs, est la seule à montrer une augmentation significative des dépressions chez des patients traités par isotrétinoïne orale. Cependant cette étude présente de nombreuses limites méthodologiques qui restreignent la portée des principaux résultats.

Le groupe de travail a donc conclu que l'ensemble des données issues de la notification spontanée et des études ne permettent pas d'établir une association entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques.

Par ailleurs, il a estimé que la mise en place d'une nouvelle étude épidémiologique afin d'évaluer le lien entre la prise d'isotrétinoïne orale et la survenue des troubles dépressifs et suicidaires n'était pas pertinente en raison de nombreuses limites méthodologiques et du peu de chance d'apporter des données supplémentaires par rapport aux études déjà disponibles.

Ainsi, bien qu'une association entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques ne soit pas établie, la surveillance de l'état psychiatrique du patient tout au long du traitement doit être encouragée, et il convient de mettre en place une surveillance renforcée et un dépistage du sujet à risque.

En conséquence, il a été décidé qu'une lettre serait adressée aux professionnels de santé pour les informer des données disponibles sur le lien entre isotrétinoïne et la survenue des troubles psychiatriques, leur rappeler les mises en garde et précaution d'emploi du RCP, les appeler à la prudence et à la surveillance des troubles psychiatriques chez les patients traités et les inciter à adresser si besoin, les patients vers une consultation de psychiatrie. De plus, l'Afssaps étudie la pertinence de mettre à la disposition du prescripteur un questionnaire pour évaluer le potentiel dépressif du patient adolescent avant la première prescription et tout au long du traitement.

Isotrétinoïne et risques de malformations fœtales

En raison du risque de malformation grave du fœtus (effets tératogènes), l'isotrétinoïne est contre-indiquée pendant la grossesse et chez les femmes en âge d'avoir un enfant, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies.

- Les 3 premières enquêtes officielles de pharmacovigilance

Depuis la commercialisation des médicaments contenant de l'isotrétinoïne, l'Afssaps a mené plusieurs enquêtes nationales de pharmacovigilance afin de suivre les grossesses notifiées qui surviennent au cours du traitement. Les résultats des enquêtes de 1997, 1999 et 2004 ont conduit à renforcer les règles de prescription et de délivrance des spécialités orales à base d'isotrétinoïne.

	Étude 1	Étude 2	Étude 3	Étude 4
	1987 à juin 1995	mars 1997 à décembre 1998	janvier 1999 à décembre 2002	janvier 2003 à décembre 2006
Durée de l'étude	102 mois	22 mois	48 mois	48 mois
Nb de grossesses exposées	318	37	103	147

- L'harmonisation européenne

Les grossesses exposées à l'isotrétinoïne sont également une préoccupation européenne. Le profil de sécurité d'emploi de l'isotrétinoïne a été revu au niveau européen, au cours de la procédure d'arbitrage de 2004. Cette procédure a été déclenchée par la France avec l'arrivée en Europe d'une demande d'AMM pour un générique de Roaccutane dont les modalités de prescription et de délivrance proposées étaient différentes de celles existantes pour les spécialités à base d'isotrétinoïne en France. Les différences importantes des conditions de prescription de l'isotrétinoïne entre les différents Etats-Membres ont conduit à une harmonisation du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de toutes les spécialités orales à base d'isotrétinoïne.

En Europe, les conditions de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne sont restées à peu près identiques à celles actuellement en vigueur en France en particulier chez les femmes :

- durée de prescription limitée à 1 mois en l'absence de nouvelle ordonnance
- nécessité de suivre une méthode de contraception efficace, idéalement deux,
- nécessité d'effectuer des tests de grossesse avant le début du traitement, en début de cycle menstruel, tous les mois au cours du traitement et 5 semaines après la fin du traitement
- validité limitée d'une ordonnance puisque le médicament doit être délivré 7 jours maximum après sa prescription.

Il est important de rappeler que c'est lors de cet arbitrage que l'indication de l'isotrétinoïne a été restreinte en 2^{ème} intention dans le traitement des acnés sévères.

Le RCP stipule que le titulaire d'AMM doit revoir avec chacune des autorités compétentes de la Communauté Européenne la mise en place d'un Programme de Prévention des Grossesses au niveau national. Ainsi, en France, les laboratoires qui commercialisent des médicaments contenant de l'isotrétinoïne doivent fournir un ensemble de documents d'information dont le contenu a été préalablement validé par l'Afssaps :

- un formulaire d'accord de soins et de contraception pour les patientes
- une brochure d'information destinée aux patients (notice)
- une brochure sur la contraception pour les patientes
- un guide du médecin pour la prescription de l'isotrétinoïne
- la liste des points à vérifier pour la prescription
- un guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne

• La 4^e enquête officielle de pharmacovigilance

Les résultats de la dernière enquête nationale de pharmacovigilance restent préoccupants. Malgré le Programme des Prévention des Grossesses, ils montrent une augmentation de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne par rapport à l'étude précédente, essentiellement liée à l'augmentation des grossesses débutant pendant le traitement (2 fois plus fréquente).

Les résultats montrent également un échec de la contraception (manque d'observance, contraception non conforme aux recommandations), et un manque d'information des professionnels de santé et des patientes au moment de la prescription et de la délivrance.

• Les actions

Au vu des résultats de la 4^e enquête officielle, les Conditions de Prescription et de Délivrance (CPD) ont été revues. Par ailleurs, toutes les patientes en âge de procréer recevront un carnet-patient. Il permettra d'établir une liaison entre le prescripteur, le pharmacien et la patiente afin de responsabiliser chaque acteur et de disposer d'un suivi écrit des tests de grossesse, des résultats de ces tests, des dates de prescription et de délivrance.

Les CPD apparaîtront ainsi dans le RCP (en gras, ce qui a été ajouté) :

« Liste I.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Pour les femmes en âge de procréer :

- la prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et **la remise d'un carnet-patient 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-patient** ;
- 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-patient** :
 - 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-patient.** »

Renforcement de la sensibilisation des professionnels de santé et des patients

Le rapport entre les bénéfices apportés par les médicaments contenant de l'isotrétinoïne et les risques dans le traitement de l'acné sévère reste favorable. Néanmoins, les données de pharmacovigilance et les sollicitations des associations de victimes conduisent aujourd'hui l'Afssaps à mener une nouvelle campagne d'information sur ces risques d'effets indésirables auprès des professionnels de santé et des patients pour encadrer au mieux les traitements.

L'Afssaps, en collaboration avec la Société Française de Dermatologie et à la Fédération Française de Formation Continue et d'Evaluation en Dermatologie-Vénérologie, a adressé aux dermatologues et aux pharmaciens d'officine, le 25 mai 2009, une lettre rappelant les informations importantes sur le risque potentiel de survenue de troubles psychiatriques et précisant les nouvelles conditions du Programme de Prévention de Grossesses, avec l'introduction du carnet-patient. Cette communication sera relayée par le Conseil National de l'Ordre des Médecins auprès des médecins généralistes. Par ailleurs, un communiqué de presse et un questions/réponses à l'attention des patients seront mis en ligne sur le site internet de l'Afssaps.

L'Afssaps rappelle que les recommandations de bonnes pratiques « Traitement de l'acné par voie générale » (novembre 2007) sont disponibles sur le site internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr).