

Direction de la surveillance
Pôle pilotage
Personne en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent mixte de surveillance et pharmacovigilance de l'isotrétinoïne Séance du 26 JANVIER 2021

Ordre du jour

Programme de séance

	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Présentation de l'enquête nationale de pharmacovigilance concernant les grossesses exposées à l'isotrétinoïne en France	Pour discussion
2.2	Présentation de l'enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités à base d'isotrétinoïne relative aux troubles psychiatriques	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
ALIX MARIE-ALIX	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAUDRU PATRICK	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COULM BENEDICTE	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE FELICE JOSEE	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLOT BERNARD	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE LAURENCE	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES BENEDICTE	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARTIN MARINE	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASMOUDI KAMEL	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSARDIER JERÔME	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TELLEZ STEPHANE	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VEYRAC GWENAELLE	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts			
JONVILLE-BERA ANNIE-PIERRE	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICALLEF JOELLE	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
MOUNIER Céline	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cellule reproduction, grossesse et allaitement			
MASSET Dominique	Coordonnateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES VACCINS, DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, DE THERAPIE GENIQUE ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Pôle hépato-gastro-entérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares, solutés de perfusion, nutrition parentérale et antidotes			
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRUPE D'INTERET SCIENTIFIQUE EPI-PHARE			
DRAY-SPIRA Rosemary	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

1.2. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Dossiers

En amont des deux présentations d'enquête nationale de pharmacovigilance, le GIS EPI-PHARE (ANSM/CNAM) a présenté des données concernant l'utilisation de l'isotrétinoïne orale en France.

Volumes de ventes en France et en Europe (Source : Iqvia-Midas)

L'évolution des volumes de ventes annuels d'isotrétinoïne orale (par nombre de comprimés pour 1000 habitants) pour la période 2015-2019 est assez stable en France. En 2019, la France était le deuxième pays en Europe ayant le plus grand volume de vente pour un total de 350 comprimés (cp) pour 1000 habitants derrière l'Espagne (>400 cp/1000hab) et devant le Royaume-Uni (≈ 300), l'Allemagne (≈ 290) et l'Italie (≈ 130).

Utilisation de l'isotrétinoïne orale en France entre 2010 et 2019 (Source : SNDS)

- Nombre annuel d'utilisateurs d'isotrétinoïne orale

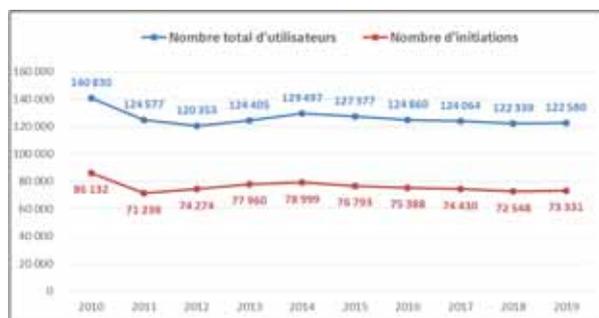


Figure 1 : Nombre annuel d'utilisateurs d'isotrétinoïne orale 2010-2019 (source : SNDS)

En moyenne, il y a en France environ 126 000 utilisateurs par an de l'isotrétinoïne orale dont 76 000 correspondent à une initiation du traitement.

On remarque entre 2010 et 2011, une diminution de l'utilisation puis une relative stabilité entre 2011 et 2019.

En appliquant une répartition selon l'âge et le sexe, en 2019, on note que sur l'ensemble des utilisateurs 48% sont des hommes (59 419) et 52% des femmes (63 161). Cette répartition est similaire dans le groupe correspondant aux initiations de traitement. Concernant les femmes traitées, la répartition selon la tranche d'âge est également similaire entre l'ensemble des utilisateurs et ceux ayant une initiation de traitement à savoir :

- F <15 ans : 3%
- F 15-19 ans : 30%
- F 20-24 ans : 26%
- F 25-29 ans : 16%
- F 30 ans ou + : 25%

Si l'on regarde l'évolution du nombre d'utilisateurs selon le sexe et l'âge, on note une forte augmentation de l'utilisation entre 2011 et 2019 parmi les jeunes femmes (15-19 ans : +49% (+60% dans initiations de traitement) ; 20-24 ans : +44% (+ 52% dans initiations de traitement) ; 25-29 ans : +21%) alors que chez les jeunes hommes, cette utilisation est en diminution (15-19 ans : -22% ; 20-24 ans : -24% ; 25-29 ans : -24%).

- Spécialité des prescripteurs d'isotrétinoïne orale

L'évolution de la part des initiations par un dermatologue est en augmentation depuis 2010 et était de 86% en 2019. Pour rappel, depuis 2015, l'isotrétinoïne est restreinte aux dermatologues pour la primo-prescription et le renouvellement est possible par le dermatologue ou les médecins généralistes.

Concernant les renouvellements de prescription, il n'y a pas d'évolution notable de la part des différents types de prescripteurs (77% dermatologues ; 20% généralistes, 3% autres).

Sur la période 2010-2019, seuls 49% des prescriptions à l'initiation du traitement par isotrétinoïne respectent la recommandation d'utilisation en seconde intention c'est-à-dire l'utilisation en amont d'une antibiothérapie systémique¹. Ce taux est à 40% si la prescription à l'initiation est issue d'un généraliste ou d'une autre spécialité que le dermatologue.

Exposition à l'isotrétinoïne orale pendant la grossesse en France (source : SNDS)

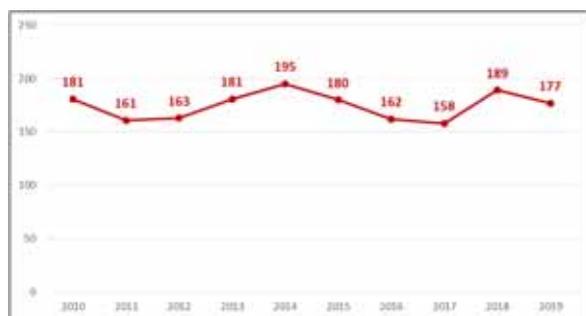


Figure 2 : Estimation du nombre de grossesses exposées à l'isotrétinoïne orale 2010-2019 (source : SNDS)

Sur l'ensemble de la période 2010-2019, on estime à 1747 grossesses exposées à l'isotrétinoïne orale soit 175 grossesses exposées par an en moyenne. A noter, est considérée comme grossesse exposée, toute grossesse avec au moins une délivrance d'isotrétinoïne orale entre 30 jours avant la date de début de grossesse et la date de fin de grossesse.

Concernant les issues des grossesses exposées à l'isotrétinoïne orale, sur l'ensemble de la période 2010-2019, on note 18 % de naissance vivantes et 77% d'interruptions de grossesse (volontaires et médicales). Cela représente en moyenne 31 naissances vivantes par an (en 2019, n=21).

Caractéristiques sociodémographiques maternelles des femmes enceintes exposées à l'isotrétinoïne :

	2018 (N=189)	2019 (N=177)
Age Moyenne (min ; max)	26,5 ans (14 ; 46)	27,5 ans (15 ; 46)
<15 ans	6 (3%)	0 (0%)
15-17 ans	11 (6%)	6 (3%)
18-24 ans	89 (47%)	52 (29%)
25-34 ans	74 (39%)	95 (54%)
35-44 ans	8 (4%)	23 (13%)
45 ans ou +	1 (1%)	1 (1%)
CMU-C	42 (22%)	34 (19%)
Région de résidence		
Ile-de-France	63 (33%)	48 (27%)
PACA	23 (12%)	27 (15%)
Grand Est	19 (10%)	20 (11%)
Nouvelle-Aquitaine	14 (7%)	10 (6%)
Occitanie	13 (7%)	12 (7%)
Auvergne-Rhône-Alpes	13 (7%)	12 (7%)
Autres	44 (23%)	48 (27%)

Ancienneté du traitement au début de la grossesse

	2018 (N=189)	2019 (N=177)
Moyenne (min ; max)	2,2 ans (-8 mois ; 12 ans)	2,2 ans (-8 mois ; 13 ans)
Aucune délivrance avant la grossesse	18 (10%)	24 (14%)
0-8 mois	94 (50%)	87 (49%)
8-12 mois	14 (7%)	10 (6%)
1-5 ans	28 (15%)	28 (16%)
5-10 ans	25 (13%)	12 (7%)
>10 ans	10 (5%)	16 (9%)

¹ Au moins une délivrance de doxycycline, lymécycline, minocycline ou érythromycine dans l'année précédant l'initiation

Concernant la période d'exposition pendant la grossesse, on note en 2019 parmi les 177 grossesses exposées à l'isotrétinoïne :

- 54% ont été exposées dans les 30 jours précédant la grossesse exclusivement,
- 41% dans le 1^{er} mois exclusivement
- 5% au-delà du 1^{er} mois de grossesse.

Discussions

Les membres du CSP mixte ont discuté de la proportion de généralistes initiant le traitement à l'isotrétinoïne compte-tenu de la primo-prescription restreinte aux dermatologues. Certains membres l'expliquent par l'absence d'un dermatologue à proximité ou encore le délai pour avoir une consultation : les patients se tournent alors vers le généraliste. Certains notent qu'il est alors difficile, lors de la délivrance, de revenir sur la prescription faite par le médecin.

Par ailleurs, les membres s'étonnent des durées de prescription chez les femmes ayant une grossesse sous isotrétinoïne avec une ancienneté de plus d'un an dans plus de 30% des cas en 2019. Ils sont également interpellés par le fait que la seconde intention, après une antibiothérapie systémique, ne soit respectée que pour la moitié des initiations.

Certains membres ont également alerté sur l'obtention de ce traitement par les jeunes patients à partir de sites internet permettant de s'exempter des contraintes liées aux conditions de surveillance, notamment du plan de prévention des grossesses (PPG) à savoir, les tests de grossesse, la contraception, l'accord de soin, etc.

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance concernant les grossesses exposées à l'isotrétinoïne en France

Laboratoires	Bailleul, Pierre Fabre, Arrow Génériques, Expanscience
Direction produit concernée	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépatogastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
Experts	CRPV de Tours

Présentation du dossier

Introduction

L'isotrétinoïne orale (Acnetrait, Contracné, Curacné et Procuta) est un rétinoïde indiqué en dernière intention dans le traitement de l'acné sévère. Elle expose à un risque tératogène qui fait l'objet d'une surveillance spécifique. En raison de son caractère tératogène, l'isotrétinoïne orale est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention des Grossesses (PPG), en place depuis 1997, sont remplies. Au cours des années, les enquêtes successives de pharmacovigilance ont montré la persistance de la survenue des grossesses exposées à l'isotrétinoïne et ont conduit au renforcement du PPG.

L'objectif de ce sixième suivi de pharmacovigilance est de déterminer le nombre de grossesses exposées à l'isotrétinoïne depuis le dernier suivi et de décrire leurs caractéristiques de survenue.

Méthode

Le recueil a porté sur les grossesses lors de l'administration d'isotrétinoïne per os ayant fait l'objet d'un appel ou d'une déclaration à un CRPV, au CRAT ou à un des exploitants et ayant débuté entre le 01/01/2012 et le 31/12/2019. Seules les grossesses avec une exposition maternelle pendant la période à risque tératogène (grossesse débutée pendant le traitement par isotrétinoïne, dans les 30 jours suivant son arrêt, ou déjà en cours au moment de l'instauration du traitement) ont été retenues.

Résultats et analyse du rapporteur

Ce sixième suivi de pharmacovigilance totalise, en 8 ans, 228 grossesses exposées à l'isotrétinoïne. Le nombre annuel, de 20 à 38, est resté globalement stable par rapport au suivi précédent. Par rapport au suivi précédent, la part des grossesses déjà en cours lors de l'instauration de l'isotrétinoïne diminue fortement (passant de 15% à 5%), de même que celle des grossesses débutant moins d'un mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne (passant de 29% à 19%), les grossesses débutant pendant le traitement voyant leur part augmenter (56% à 76%).

La proportion de femmes sans prescription de contraception (8%) a nettement diminué par rapport au suivi précédent où il était de 33%. Parmi les différents types de méthode contraceptive utilisés, la part des dispositifs intra-utérins (DIU) est plus importante (14% vs 9%) ; cependant, il persiste une utilisation des microprogestatifs (6,3%) et des préservatifs (1,2%) alors qu'en raison de leur plus faible efficacité, ces méthodes ne sont pas recommandées chez les femmes traitées par isotrétinoïne. Lorsque la grossesse débute pendant le traitement, une contraception est plus souvent présente que lors du suivi précédent (93% vs 73%) et le défaut d'observance est la cause la plus fréquente de grossesse (65%), s'agissant d'un oubli de prise ou d'un retard de prise y compris avec un oestroprogestatif. En revanche la grossesse est plus fréquemment secondaire à une inefficacité de la méthode (34% vs 17%), en particulier en cas de DIU. Lorsque la grossesse débute dans le mois suivant l'arrêt de l'isotrétinoïne, il s'agit le plus souvent d'un arrêt du contraceptif en même temps que l'isotrétinoïne, ou d'une moins bonne observance (oubli de prise), la femme étant peut être moins attentive à ne pas débuter une grossesse lorsque l'isotrétinoïne est stoppée, même récemment, que pendant le traitement.

Le test mensuel de grossesse semble efficace car lorsque le délai est connu, la plupart des grossesses (92%) sont découvertes précocement (médiane 2 semaines de grossesse).

Les circonstances où l'exposition pendant la grossesse est due à l'automédication par isotrétinoïne tend à diminuer (1.3% vs 3%).

Comme dans les suivis précédents, l'issue des grossesses la plus fréquente reste l'interruption de grossesse (67%), mais la proportion d'IMG a diminué (5/189 vs 6/108). Cependant la proportion de grossesses menées à terme (35/189) reste aussi élevée que dans les suivis précédents (20% vs 22%). Ainsi, un tiers des grossesses débutées dans le mois suivant l'arrêt de l'isotrétinoïne, la moitié des grossesses déjà en cours au début du traitement et 12% des grossesses débutant pendant le traitement sont poursuivies. Parmi les 37 grossesses poursuivies, 4 (11%) ont donné naissance à un nouveau-né porteur de malformations, dont 3 à la naissance et 1 à distance, à type de troubles du neuro-développement sans malformation identifiée. Cependant, l'absence de donnée sur le suivi à long terme des 33 autres nouveau-nés ne permet pas d'être rassurant quant à l'absence totale de retentissement de l'exposition in utero. Dans ce suivi, l'incidence des malformations (en prenant en compte le cas de troubles du neuro-développement) peut être estimée à 8/43 (4/37 naissances, 3/5 IMG avec examen anatomopathologique et 1 FC tardive avec malformations) soit 18.6% [8.4- 33.4]. Elle est conforme aux données de la littérature et non statistiquement différente de l'incidence estimée dans le précédent suivi (3.6% [0.09-18.34]).

Conclusions du rapporteur

Ce 6ème suivi confirme qu'il persiste un nombre non négligeable et stable de grossesses exposées à l'isotrétinoïne en France. Les circonstances se sont modifiées avec une diminution importante des grossesses débutant dans le mois suivant l'arrêt du traitement, des grossesses déjà en cours au début du traitement et des femmes sans contraception, ce qui témoigne probablement d'une meilleure compréhension des patientes et d'une meilleure application du PPG. Cependant, l'utilisation de méthodes contraceptives peu efficaces persiste et une mauvaise observance est encore souvent en cause en l'absence de seconde méthode associée. La question d'une éventuelle diminution de l'efficacité des DIU associée à l'isotrétinoïne mérite d'être posée. Le nombre de grossesses menées à terme reste préoccupant à la lumière des données récentes sur le risque de troubles du neuro-développement même en l'absence de malformation identifiée.

Discussion en CSP

Les membres du CSP mixte s'accordent sur le besoin d'investiguer le risque de diminution de l'efficacité du DIU associée à la prise d'isotrétinoïne d'autant plus que cela correspond à la contraception préconisée par le PPG.

Par ailleurs, l'accès à la contraception et la prise de celle-ci ont été discutés. Les membres du CSP évoquent la piste de la prescription systématique de préservatif et d'une contraception d'urgence, en plus de la contraception en cours ou prescrite, dès l'instauration du traitement. Des experts, pharmaciens d'officine, partagent la possibilité de développer une approche d'éducation thérapeutique via un entretien avec la patiente pour lui rappeler les risques et les conditions du PPG. Il a également été évoqué le retour des boîtes/comprimés non utilisés par les patients à la fin du traitement qui, en pratique, n'est pas fait (bien que précisé dans la notice).

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP mixte ont voté à l'unanimité la poursuite de cette enquête de pharmacovigilance

Références documentaires

Rapports du CRPV de Tours

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités à base d'isotrétinoïne relative aux troubles psychiatriques

Laboratoires	Laboratoire Bailleul, Pierre Fabre, Arrow Génériques, Expanscience
Direction produit concernée	Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
Experts	CRPV de Marseille

Présentation du dossier

Introduction

L'isotrétinoïne est indiquée dans « les acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitements classiques comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique ».

L'isotrétinoïne per os est commercialisée depuis 1984. Actuellement, 4 spécialités pharmaceutiques sont commercialisées, tous des génériques, disponibles sous forme de capsules molles avec 4 dosages (5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg),

Les troubles psychiatriques sont mentionnés de façon identique dans leurs RCP (résumés des caractéristiques du produit) dans les sections 4.4 et 4.8 :

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Troubles psychiatriques

Des cas de dépression, dépression aggravée, anxiété, tendance agressive, changements de l'humeur, symptômes psychotiques, et très rarement, d'idées suicidaires, de tentatives de suicides et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir rubrique 4.8). Des précautions particulières doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de dépression, et tous les patients doivent faire l'objet d'un suivi pour détecter des signes éventuels de dépression et mettre en œuvre les mesures thérapeutiques appropriées, le cas échéant. Cependant, l'arrêt du traitement par isotrétinoïne peut ne pas suffire à atténuer les symptômes et une évaluation psychiatrique ou psychologique complémentaire peut s'avérer nécessaire.

La sensibilisation de la famille et des amis peut être utile pour détecter une détérioration éventuelle de la santé mentale.

4.8 Effets indésirables

Troubles psychiatriques

Rare : Dépression, dépression aggravée, tendances agressives, anxiété et changements de l'humeur

Très rare : Trouble psychotique, comportement anormal, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide.

Méthode

Une extraction ciblée sur la System organ class (SOC) affections psychiatriques et la Standardised MedDRA queries (SMQ) large dépression et suicide / automutilation de la base nationale de pharmacovigilance des cas analysés par le réseau français des CRPV et enregistrés dans la BNPV jusqu'au 31/07/2020 a été transmise au CRPV rapporteur, avec SOC Affections psychiatriques.

De plus, le CRPV rapporteur a recueilli les données des laboratoires commercialisant les spécialités à base d'isotrétinoïne.

Enfin, le CRPV rapporteur a effectué une revue de la littérature. Seules des études françaises récentes de pharmacoépidémiologie portant spécifiquement sur l'estimation du risque de troubles psychiatriques graves (suicide) ont été retenues.

Résultats et analyse du rapporteur

Depuis la commercialisation de l'isotrétinoïne et jusqu'en juillet 2020, un total de 1394 cas neuropsychiatriques ont été recueillis en France, dont :

- 449 cas neuropsychiatriques analysés et caractérisés par le Réseau Français des Centres régionaux de Pharmacovigilance, dont 59,9% sont graves (6% de décès par suicide ; 10,7% de tentatives de suicide) ;
- 945 cas neuropsychiatriques transmis par les firmes pharmaceutiques, dont 35% sont graves (2,3% décès par suicide ; 5,4% de tentatives de suicide).

Ces 449 cas ont été recueillis sur près de 30 ans, un certain nombre ayant été déclarés rétrospectivement des années après l'effet neuropsychiatrique. Des « pics » de déclarations ont été observés, coïncidant avec les périodes de communication par les instances sanitaires ou encore par la médiatisation de ces effets. Ces mêmes tendances évolutives ont été également observées à partir de travaux menés aux USA sur l'isotrétinoïne à partir des bases de données (Singer et al, 2019) ou encore aux Royaume-Uni (Thomas et al, 2014). L'impact de ces actions sanitaires ou médiatiques a été également décrit avec d'autres médicaments.

Parmi ces 449 cas, 27 concernent des décès par suicide, survenus chez des sujets d'âge médian de 19 ans (13-35 ans), surtout de sexe masculin, 17 d'entre eux n'avaient pas d'antécédent psychiatrique rapporté avant la mise sous isotrétinoïne.

Sur les 24 décès informatifs, l'analyse des délais de survenue entre la date de début de traitement par isotrétinoïne et la date de suicide montre que 4 décès surviennent entre 3-6 mois, 10 entre 6-12 mois, 3 entre 12-24 mois et 7 à plus de 24 mois. L'analyse du délai de survenue des cas de décès après la date d'arrêt de l'isotrétinoïne (renseigné pour 21 cas) montre que 12 décès surviennent entre 0-3 mois, 1 entre 3-6 mois, 3 entre 6-12 mois et 5 au-delà de 1 an.

Cette analyse de la cinétique de survenue des décès par suicides montre ainsi que la fenêtre à risque n'est pas l'apanage des premiers mois de traitement mais va au-delà. Ainsi, la période entre 6 mois et 12 mois constitue la moitié des cas de décès.

Parmi ces 449 cas, 48 concernent des tentatives de suicide, survenus chez des sujets d'âge médian de 17 ans (14-32 ans), de sexe masculin dans 54,2%, avec des antécédents psychiatriques dans 29% des cas. Ces tentatives de suicide surviennent dans un contexte de troubles dépressifs majoritairement (21 cas) ou de troubles psychotiques (4 cas) ou de contexte d'agressivité (4 cas).

L'analyse des délais de survenue entre la date de début de traitement par isotrétinoïne et la date de la tentative de suicide montre que 15 tentatives de suicide surviennent entre 0-3 mois, 9 entre 3-6 mois, 8 entre 6-12 mois, 10 entre 12-24 mois et 4 à plus de 24 mois.

Sur les 35 dossiers informatifs avec date d'arrêt (n=35), l'analyse des délais de survenue des cas de décès après la date d'arrêt de l'isotrétinoïne montre que 26 surviennent entre 0-3 mois, 3 entre 3-6 mois, 4 entre 6-12 mois et 1 au-delà de 1 an.

Les troubles neuropsychiatriques (troubles dépressifs majoritairement, troubles anxieux, troubles de l'humeur et du comportement, troubles psychotiques, troubles du sommeil) surviennent majoritairement dans les 3 premiers mois du traitement mais également dans les 3 premiers mois qui suivent l'arrêt.

Pour 385 traitements (soit 77.5 %), il est mentionné un arrêt de l'isotrétinoïne avec une évolution favorable dans 165 cas (42.9 %), une absence d'amélioration dans 100 cas (26,0 %) et une évolution non connue dans 120 cas (31.2 %). Dans 9 cas, une réintroduction positive est notée avec réapparition des symptômes.

Les données expérimentales sur l'effet de l'isotrétinoïne sur la sérotonine, les résultats de tests psycho-comportementaux chez l'animal exposé à l'isotrétinoïne, la mise au point récente d'un modèle de dépression induit par l'isotrétinoïne chez l'animal ou encore les données cliniques d'imagerie suggérant un effet sur les voies de signalisation hypothalamique ou sur le cortex orbito-frontal sont autant d'arguments en faveur d'un effet direct ou indirect de l'isotrétinoïne sur ces circuits neuroanatomiques particulièrement impliqués dans les troubles de l'humeur. Des études ont également montré une corrélation entre la diminution du métabolisme orbito-frontal et les céphalées durant le traitement. Les patients qui présentent des céphalées, pourraient être également plus sensibles aux autres effets neuropsychiatriques comme montré dans certaines observations de la BNPV et dans des publications scientifiques (Ludot et al, 2015). De plus, ces effets neuropsychiatriques sont décrits également avec d'autres rétinoïdes comme par exemple l'alitrétinoïne. Tous ces éléments suggèrent un effet classe avec la classe pharmacologique des rétinoïdes puisque ces effets s'observent également avec d'autres molécules rétinoïdes et s'observent sur des terrains différents en termes de tranche d'âge c'est-à-dire pas chez les adolescents et les adultes jeunes ou pas en termes de comorbidités psychiatriques.

De très nombreuses études de pharmacoépidémiologie ont été réalisées pour déterminer s'il existait une association entre la survenue de suicide ou de dépression pointant le plus souvent la difficulté à mettre en évidence un tel risque dans une population (les adolescents et les jeunes adultes ayant de l'acné) qui a un risque de base déjà élevé. Cependant, l'absence de mise en évidence d'un risque populationnel ne veut pas dire que le risque individuel n'est pas à considérer comme illustré par le nombre de cas en France, souligné dans ce rapport, et le nombre de cas dans les autres pays (Thomas et al, 2014 ; Singer et al, 2019).

Ceci témoigne par contre, de la difficulté méthodologique à pouvoir mettre en évidence un sur-risque populationnel sur des bases de données médico-administratives de pharmacoépidémiologie qui ont certes énormément de qualités mais qui ne permettent pas de caractériser finement les profils cliniques et psychiatriques des patients. L'absence de mise en évidence du risque populationnel dans ces études de pharmacoépidémiologie peut aussi s'expliquer par la cinétique de survenue de ces effets neuropsychiatriques, qui ne se limitent pas uniquement aux premiers mois.

Conclusions du rapporteur

Tout ceci amène à davantage mettre en avant les effets cliniques de l'isotrétinoïne en soulignant son effet off-target (hors cible cutanée) sur le système nerveux central lié à sa classe pharmacologique, dont on sait qu'il ne s'exprime par définition jamais sur l'ensemble des patients exposés.

Le rôle de l'isotrétinoïne dans la survenue de ces effets neuropsychiatriques observés chez les patients acnéiques ne peut être exclu malgré une prévalence élevée de troubles psychiatriques dans l'acné ou prenant en compte que l'adolescence se caractérise par des variations de l'humeur. Elle suggère même que sur un terrain déjà vulnérable, cet effet off-target ait une probabilité plus importante d'avoir une traduction clinique.

Le CRPV rapporteur souligne aussi l'hétérogénéité de la cinétique de survenue de ce risque. Les recommandations de la Société Française de Dermatologie de 2015 mentionnent que les cas rapportés se situent majoritairement dans les 3 premiers mois après le début du traitement alors même que certains effets surviennent au-delà et que les cas survenant lors de l'arrêt du traitement sont loin d'être marginaux. Ce point est essentiel et à la fois concordant également avec l'effet prolongé de

l'isotrétinoïne puisque l'amélioration de l'acné peut également se poursuivre jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement.

En compléments de l'interrogatoire sur les antécédents psychiatriques, il est nécessaire d'amplifier les outils de réduction sur ce risque auprès des dermatologues mais également auprès des médecins généralistes, qui d'après les données transmises par EPIPHARE continuent d'initier ces traitements et en tous les cas suivent les patients traités.

Il est important de sensibiliser les professionnels de santé lors de la mise en place de ce traitement et lors du suivi, de la survenue de céphalées, ou/et d'effets sur la mémoire et la concentration, qui sont certes connus et qui ont été identifiés dans les verbatims de quelques observations comme ayant pu contribuer au décrochage scolaire, à la perte de l'estime de soi et de la confiance de soi et contribuer à l'émergence de troubles psychiatriques. Une même attention devrait également être portée sur les effets musculosquelettiques connus avec l'isotrétinoïne mais très mal supportés par les adolescents.

Il est donc nécessaire de favoriser l'accès aux outils de réduction des risques.

Discussion en CSP

Certains membres ont insisté sur la sévérité des troubles psychiatriques. Dans les cas analysés, il y avait des cas de fortes dépressions, certaines associées à des tentatives de suicide.

Dans cette population traitée, il est plus fréquent d'observer des tentatives de suicide médicamenteuses chez des patients avec un mal-être dû à leur acné notamment. Au fur et à mesure du traitement, l'acné se réduit et le mal-être lié à celle-ci devrait se réduire et pour autant certains patients ne vont pas bien, ce qui suggère un rôle de l'isotrétinoïne dans la survenue de ces troubles psychiatriques.

Dans ce rapport, une grande majorité des cas de suicide est survenue chez des hommes. Il est rappelé d'une part que la prévalence du suicide est plus fréquente chez les hommes et d'autre part que les hommes traités par isotrétinoïne sont moins suivis que les femmes, qui bénéficient d'une consultation mensuelle en raison des mesures mises en place pour éviter une grossesse.

Il a été mis en avant que des données peuvent être contradictoires entre les données populationnelles, avec la pharmacoépidémiologie, et personnelles, avec une analyse au cas par cas par la pharmacovigilance. Il est proposé de dépister les risques individuels de dépression ou de suicide à l'aide d'échelle ou de questionnaire par exemple.

Un membre note l'importance d'évaluer les outils existants et d'améliorer l'accès à l'information, notamment pour les professionnels de santé au contact des populations traitées par isotrétinoïne comme les collèges, lycées et universités, en utilisant des outils de communication adaptés à leurs usages.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP mixte ont voté à l'unanimité la clôture de cette enquête de pharmacovigilance

Références documentaires

Rapports du CRPV de Marseille

Un comité scientifique temporaire sur l'isotrétinoïne a été organisé en mars 2021 pour améliorer l'accès des outils de minimisation des risques de l'isotrétinoïne.

Ce compte-rendu a été adopté à la majorité.