

# RESUME DU RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

## SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (rapport n°5)

### Alitrétinoïne

### TOCTINO & ALIZEM

CRPV rapporteur	CRPV Tours
CRPV relecteur	CRPV Nantes
Période couverte par le rapport	01/01/2022 au 31/12/2024
Date du rapport	09/05/2025

#### Introduction

L'alitrétinoïne (Toctino® et son générique Alizem®) est un rétinoïde indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. Ils sont commercialisés en France, respectivement, depuis 2009 et 2019. Le 1<sup>er</sup> suivi (2009-2012) avait conclu à un profil d'EI très superposable à celui de l'isotrétinoïne, avec une incidence plus élevée de troubles neurologiques et psychiatriques, en particulier de dépression et d'idées suicidaires. Le 2<sup>ème</sup> suivi (2013-2015) avait conclu qu'il persistait une proportion importante d'EI graves inattendus (50%), dont la plupart listés avec l'isotrétinoïne. L'incidence des grossesses exposées était proche de celle observée avec l'isotrétinoïne. Il existait un mésusage (évalué à environ 10% des prescriptions), essentiellement pour l'indication. Il avait été conclu qu'une surveillance des prescriptions hors AMM pour l'âge et la durée était nécessaire. Dans un second temps, la prescription initiale de Toctino® a été restreinte aux dermatologues, des mesures additionnelles de réduction du risque ont été ajoutées, et les mises en garde et précautions d'emploi concernant les effets psychiatriques ont été renforcées. Dans le 3<sup>ème</sup> suivi (2016-2019), figuraient toujours les troubles psychiatriques, avec des cas de dépression grave chez des patients sans facteur de risque. La problématique du risque majoré d'évènement cardiovasculaire grave semblait contrôlée, probablement par le suivi strict des patients traités. Enfin, comme dans les suivis précédents, il persistait un mésusage. Dans le 4<sup>ème</sup> suivi (2020-2021) l'incidence des EI graves était stable. Il persistait un mésusage important (indications hors AMM) et la détection de signal était positive pour l'hyperthyroïdie (nouveau signal à confirmer). Il a été conclu de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance compte tenu : d'un mésusage important et de la commercialisation d'un générique et des ventes en augmentation, du signal à confirmer : hyperthyroïdie et des anciens signaux à suivre : dépression (mesure de maîtrise du risque à renforcer ?).

#### Méthode

Tous les cas graves déclarés aux CRPV et saisis dans la Base Nationale de Pharmacovigilance entre le 01/01/2022 et le 31/12/2024 pour lesquels Toctino® ou Alizem® étaient imputés suspect ont été analysés. Les firmes ont transmis tous les cas graves d'effet indésirable, les cas de grossesses exposées et les cas de mésusage avec ou sans effet indésirable sur la même période.

#### Principaux résultats et discussion

Entre le 01/01/2022 et le 31/12/2024 soit en 36 mois, 10 cas d'effet indésirable grave ont été notifiés, correspondant à 10 effets indésirables graves. Pendant la même période on peut estimer l'exposition à ■■■■ mois de traitement. L'incidence des EI graves notifiés est superposable à celle du suivi précédent (■■■■ EI/■■■■ mois de traitement). Les cas graves sont pour moitié (5/10) des effets indésirables psychiatriques, dont 1 compliqué de décès (passage à l'acte). Il s'agit de troubles de l'humeur (n=2), d'anxiété généralisée de novo ou compliquant une décompensation délirante (n=2) et d'une phobie d'impulsion (n=1), dont 4 chez des patients sans antécédent psychiatrique. Parmi les autres cas d'intérêt figure 1 hypothyroïdie centrale symptomatique (EI non listé) et 1 colite gauche (maladie inflammatoire intestinale est listé). L'hypothyroïdie centrale s'explique par une inhibition de la sécrétion de TRH, l'existence d'une diminution de la TSH avec diminution de T4 sans traduction clinique ayant été mise en évidence dans les essais cliniques. Par ailleurs, la détection de signal est positive dans la BNPV pour 2 effets non listés avec au moins 2 cas (hyperthyroïdie, poids diminué). L'hyperthyroïdie est un signal potentiel en suivi. Aucune grossesse exposée n'a été rapportée, mais il convient de rester vigilant sur l'application stricte du PPG. Comme dans les 4 rapports précédents, il existe un mésusage important. Cependant, à la différence des rapports précédents, l'utilisation hors AMM est plus fréquemment présente en cas d'EI grave (33% des EIG déclarés pour lesquels l'indication est connue) et concerne 3 des 5 troubles psychiatriques graves de ce rapport. Il s'agit surtout de

prescriptions hors AMM pour l'indication, mais quelquefois fois aussi pour l'âge, ce qui est plus préoccupant en raison d'un profil de sécurité des rétinoïdes plus défavorable en pédiatrie (soudure prématurée des épiphyses).

### **Conclusions**

Comparée au suivi précédent, l'incidence des EI graves notifiés est stable et le profil des EI graves rapportés est similaire aux effets déjà identifiés (essentiellement psychiatriques et neurologiques). En revanche, la part des EI graves psychiatriques augmente. Parmi les autres effets indésirables d'intérêt figure un cas d'hypothyroïdie centrale symptomatique (EI non listé). Il n'y a pas eu de notification de grossesse exposée au cours de ce suivi, mais il convient de rester vigilant sur le respect du PPG. Enfin, l'utilisation hors AMM (pour l'indication) reste une problématique, comme en témoigne sa proportion importante (33%) dans les cas graves déclarés pendant la période. Afin d'en comprendre les raisons et les risques potentiels (par exemple en cas de traitement prolongé), une évaluation de l'ampleur et du profil du mésusage pourrait être demandée aux firmes via une drug utilization study (DUS).

**Nouveau signal** : aucun

**Signal potentiel à confirmer** : hypothyroïdie centrale

**Anciens signaux à suivre** : dépression (mesure de maîtrise du risque à renforcer), mésusage, hyperthyroïdie

**Nécessité de poursuite de l'enquête** : oui (car proportion des EI psychiatriques graves en augmentation, mésusage important, commercialisation d'un générique).

**Force des signaux et impact sanitaire** :

**Hypothyroïdie périphérique** : signal fort et impact sanitaire faible

**Dépression** : signal fort et impact sanitaire élevé

**Mésusage** : signal fort et impact sanitaire élevé

**Hyperthyroïdie** : signal faible et impact sanitaire faible