



GUIDE DU MEDECIN POUR LA PRESCRIPTION

de l'isotrétinoïne orale

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'Isotrétinoïne, sous l'autorité de l'ANSM.

GUIDE DU MEDECIN
POUR LA PRESCRIPTION

de l'isotrétinoïne orale



Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques d'Isotrétinoïne.

Ce guide destiné au médecin vise à vous apporter des informations sur la minimisation des risques importants identifiés de tératogénicité, de survenue de troubles psychiatriques et de troubles lipidiques, d'augmentation des transaminases et d'hépatite.

Pour une information complète, se référer à la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

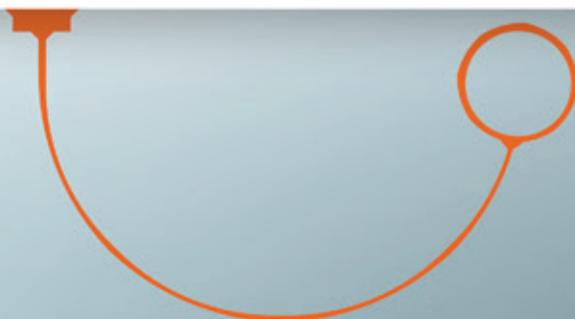
**La prescription initiale doit être effectuée uniquement par un dermatologue.
Les renouvellements ne sont pas restreints.**

L'isotrétinoïne orale doit être prescrite uniquement dans les acnés sévères (acné nodulaire, conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Le Plan de minimisation des risques vise à minimiser les risques importants identifiés pour l'isotrétinoïne :

- **Tératogénicité et exposition au médicament pendant la grossesse** : l'isotrétinoïne orale fait l'objet d'un **Programme de Prévention de la Grossesse (PPG)** visant à sensibiliser toutes les personnes impliquées (médecins, pharmaciens et patients) à la nature tératogène de l'isotrétinoïne, pour améliorer l'observance de la contraception chez les femmes en âge de procréer et donc de minimiser le risque de grossesse chez ces femmes.
- **Troubles psychiatriques** : sensibiliser davantage les prescripteurs et les patients sur le risque de survenue de troubles psychiatriques pendant le traitement.
- **Troubles lipidiques, augmentation des transaminases et hépatite** : rappeler au prescripteur le contrôle biologique obligatoire.



TÉRATOGENICITÉ ET EXPOSITION AU MÉDICAMENT PENDANT LA GROSSESSE

L'isotrétinoïne orale est un médicament tératogène. L'exposition à l'isotrétinoïne pendant la grossesse est associée à **un risque élevé de malformations majeures chez le fœtus**. L'isotrétinoïne peut uniquement être prescrite à des femmes en âge de procréer adoptant des mesures strictes de prévention de la grossesse décrites dans le Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Pour les femmes en âge de procréer

Avant la prescription d'isotrétinoïne orale

Remettez à votre patiente

- Une brochure d'information destinée aux femmes traitées par isotrétinoïne orale, comportant :
 - un carnet de suivi,
 - une brochure d'information sur la contraception,
 - le formulaire d'accord de soins et de contraception ;
- Les courriers de liaison avec le professionnel de santé chargé de la contraception ou du suivi / renouvellement du traitement (médecin généraliste ou gynécologue).

Première prescription d'isotrétinoïne orale

- Le prescripteur doit évaluer le niveau de compréhension de la patiente.
- Le prescripteur doit s'assurer que la patiente utilise **au moins une et de préférence deux méthodes efficaces de contraception (un dispositif de type barrière est pertinent en tant que deuxième méthode de contraception)** depuis au moins 4 semaines avant le début du traitement et qu'elle est capable de continuer à utiliser cette contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.
- Signature du formulaire d'accord de soins et de contraception.
- L'ordonnance est subordonnée à un test de grossesse négatif et est limitée à 4 semaines de traitement. Le renouvellement nécessite une nouvelle prescription subordonnée à un test de grossesse négatif. Le test de grossesse doit être effectué dans les 3 jours précédant la nouvelle prescription.
- Le guide du médecin comprend également des courriers de liaison entre le dermatologue et les autres médecins impliqués dans le suivi du patient (*i.e.* médecin généraliste et gynécologue).

Par conséquent, avant toute première prescription :

- **Assurez-vous** que la contraception démarre au moins 4 semaines avant le début du traitement par l'isotrétinoïne.
- Vérifiez la négativité du test de grossesse et indiquez sa date et le résultat dans le carnet de suivi inclus dans la brochure d'information destinée aux femmes.
- Informez votre patiente que la délivrance de l'isotrétinoïne doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription d'isotrétinoïne, et qu'elle doit présenter son carnet de suivi au pharmacien.

- Vérifiez que votre patiente comprend les risques en cas de grossesse ainsi que la nécessité absolue d'une contraception efficace et assurez-vous que la patiente signe le formulaire d'accord de soins et de contraception.
- **Prescrivez un dosage des taux plasmatiques d'hCG pour le mois suivant** (Doit être effectué dans les 3 jours précédant le renouvellement de la prescription d'isotrétinoïne).
- Remettez à votre patiente une brochure destinée aux femmes, et les courriers de liaison avec le professionnel de santé chargé de la contraception ou du suivi / renouvellement du traitement (médecin généraliste ou gynécologue).

Renouvellement mensuel :

- Assurez vous qu'une contraception efficace est poursuivie.
- Évaluez le niveau de compréhension de la patiente quant au risque tératogène.
- Dates du test de grossesse mensuel (taux plasmatiques d'hCG).
- Vérifiez la négativité du test de grossesse et indiquez sa date et le résultat dans le carnet de suivi.
- Informez votre patiente que la nouvelle délivrance d'isotrétinoïne orale doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription et qu'elle doit présenter le carnet de suivi au pharmacien.
- **Toutes les 4 semaines, lors de chaque prescription** d'isotrétinoïne orale, **vous devez prescrire un dosage des taux plasmatiques d'hCG pour le mois suivant** (Doit être effectué dans les 3 jours précédant le renouvellement de la prescription d'isotrétinoïne orale)

Si une grossesse survient chez une femme traitée par l'isotrétinoïne orale, le traitement doit être immédiatement interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

À la fin du traitement

- Rappelez à votre patiente qu'elle doit continuer à utiliser au moins une et de préférence deux méthodes de contraception efficaces (un dispositif de type barrière est pertinent en tant que deuxième méthode de contraception) pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne orale.
- Prescrivez un dernier test de grossesse devant être effectué 5 semaines après l'arrêt du traitement. Le résultat de ce test doit vous être adressé par le laboratoire d'analyses médicales. Vérifiez la négativité de ce test.

Informations particulières pour les patients de sexe masculin :

- Informez les patients de sexe masculin que les données disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients sous isotrétinoïne orale n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne orale. Cependant il convient de rappeler aux patients de sexe masculin, qu'ils ne doivent en aucun cas partager leur médicament avec une autre personne, particulièrement avec une femme, et qu'ils ne doivent pas donner leur sang pendant le traitement.
- Remettez une brochure d'information destinée aux hommes traités par isotrétinoïne orale.

Les services de pharmacovigilance et d'information médicale sont à votre disposition pour répondre à vos questions concernant l'isotrétinoïne orale et leurs outils de minimisation des risques. Les numéros de téléphone sont mentionnés sur la chemise regroupant tous les outils de minimisation des risques.

TROUBLES PSYCHIATRIQUES INCLUANT DÉPRESSION, SUICIDE, TENTATIVE DE SUICIDE, IDÉES SUICIDAIRES

Votre patient(e) souffre d'acné sévère, une maladie pouvant être défigurante et pouvant altérer l'estime de soi ; par conséquent vous devez être vigilant vis-à-vis des troubles de l'humeur.

De plus, des cas de dépression, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par l'isotrétinoïne orale. Bien que le lien entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition de ces troubles n'ait pas été établi, une attention particulière doit être portée aux changements d'humeur.

Avant de commencer le traitement par l'isotrétinoïne orale et pendant toute la durée du traitement, n'oubliez pas de :

- Poser des questions à votre patient(e) à propos de ses antécédents psychiatriques (avant le début du traitement).
- Discuter avec votre patient(e) (et avec les parents s'ils accompagnent leur fils/fille) des changements d'humeur ou d'autres troubles qu'il/elle peut avoir observé **pendant le traitement par l'isotrétinoïne orale ou de troubles qui peuvent avoir été signalés par son entourage.**
Pour vous aider à dialoguer avec votre patient(e) sur son état psychologique, vous pouvez utiliser un outil (basé sur l'Échelle d'évaluation de la dépression de l'adolescent¹) fourni dans ce document.
- Renforcer votre surveillance ou diriger le patient(e) vers un spécialiste, en cas d'antécédents de troubles de l'humeur ou de troubles psychiatriques.

L'interruption du traitement par l'isotrétinoïne orale peut ne pas être suffisante pour soulager les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut être nécessaire.

Ne pas hésiter à diriger votre patient(e) vers une consultation psychiatrique en cas de suspicion de troubles psychiatriques, c'est-à-dire :

- Verbalisation d'idées suicidaires
- Apparition d'agressivité dans le cercle de connaissances perturbant la famille ou la vie sociale ou troubles importants (confusions) du comportement.
- Persistance et/ou aggravation de symptômes dépressifs et également en cas de demande spontanée du patient ou plus généralement dès que vous avez un doute sur l'état psychiatrique du patient. Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des antécédents de dépression et tous les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe de dépression et dirigés pour un traitement approprié si nécessaire.

1- Revah-Levy et al. The Adolescent Depression Rating Scale (ADRS): a validation study..BMC Psychiatry. 2007 Jan 12;7:2.

TROUBLES DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE POUVANT CONDUIRE

À UNE PANCRÉATITE AIGÜE, AUGMENTATION DES TRANSAMINASES ET HÉPATITE

Le traitement par isotrétinoïne orale modifie les taux de lipides sanguins, mais les mécanismes et les effets sur le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides telles que les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité ne sont pas clairement identifiés. Le traitement peut également altérer les taux de transaminases, et peut causer une hépatite.

N'oubliez pas de :

- Prescrire des dosages des lipides sériques et des transaminases (à jeun) avant le traitement, 1 mois après le début du traitement et par la suite tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée.
- Interrompre le traitement par l'isotrétinoïne orale si l'hypertriglycémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable ou si des symptômes de pancréatite surviennent. Des taux supérieurs à 800 mg/dl ou 9 mmol/l sont parfois associés à une pancréatite aiguë, qui peut être fatale.
- Diminuer la dose ou arrêter le traitement par isotrétinoïne orale si les transaminases ne peuvent être contrôlées.

AUTRES PRÉCAUTIONS D'UTILISATION

Il convient d'informer tous les patients :

- De ne pas prendre des tétracyclines au cours du traitement par isotrétinoïne orale (risque d'hypertension intracrânienne).
- De ne pas prendre des compléments vitaminés contenant de la vitamine A ou des bêta-carotènes.
- De ne pas prendre d'autres rétinoïdes (alitrétinoïne, acitrétine).
- De conseiller aux porteurs de lentilles de contact d'utiliser des larmes artificielles ou de porter des lunettes pendant le traitement
- D'éviter l'exposition au soleil et, le cas échéant, d'utiliser une protection solaire (SPF > 15).
- D'éviter l'application topique de produits kératolytiques ou exfoliants.
- D'éviter la pratique d'une activité physique intense pendant le traitement (risque de rhabdomyolyse)
- D'éviter l'épilation à la cire pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après son arrêt. D'éviter également les dermabrasions chirurgicales ou au rayon LASER (techniques avec lesquelles on "relisse" la peau pour diminuer les cicatrices ou les signes de vieillissement). Ces pratiques peuvent entraîner des cicatrices, une hypo ou hyper pigmentation (décoloration ou coloration marquée) de la peau ou une desquamation de l'épiderme.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Nous vous rappelons que tout effet secondaire doit être signalé au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal®).

LISTE DES POINTS A VÉRIFIER POUR LA PRESCRIPTION

TABLEAU DE SUIVI DES PATIENTS

Suivi chez la femme :

Modalités de prescription	Avant la prescription	1 ^{ère} prescription	1 ^{er} mois
Remise d'informations aux patientes - brochure destinée aux femmes comprenant le carnet de suivi - brochure de contraception - formulaire d'accord de soins - courriers à transmettre au professionnel de santé chargé de la contraception ou du suivi/renouvellement du traitement par isotrétinoïne orale	X X X X		
Dialoguez avec votre patiente sur son état psychologique. Vous pouvez utiliser un outil (basé sur l'Échelle d'évaluation de la dépression de l'adolescent) fourni dans ce document.	X	X	X
Signature de l'accord de soins par la patiente		X	
Évaluation du niveau de compréhension des risques de la patiente		X	X
Remplir le carnet de suivi		X	X
Contraception efficace ¹	X	X	X
Test de grossesse ^{2,3} (vérifiez la négativité du test prescrit le mois précédent)	X	X	X
Dosage des transaminases, du cholestérol, des triglycérides ⁴	X		X
Examen clinique	X		X

CONSULTATIONS TOUS LES MOIS

2 ^{ème} mois	3 ^{ème} mois	N ^{ème} mois	Dernière consultation	5 semaines après arrêt du traitement
X	X	X	X	
X	X	X	X	
X	X	X	X	
X	X	X	X	
X	X	X	X	X
	X			
X	X	X	X	



Suivi chez l'homme :

Modalités de prescription	Avant la prescription	1 ^{ère} prescription	Après 1 mois	Après 3 mois	À chaque consultation (en tant que de besoin)
Remise d'informations aux patients - la brochure destinée aux hommes - le courrier à transmettre au professionnel de santé chargé du suivi/renouvellement du traitement par isotrétinoïne orale	X X				
Dialoguez avec votre patient sur son état psychologique. Vous pouvez utiliser un outil (basé sur l'Échelle d'évaluation de la dépression de l'adolescent) fourni dans ce document.	X	X	X	X	X
Dosage des transaminases, du cholestérol, des triglycérides ⁴	X		X	X	
Examen clinique	X		X	X	X

1. Au moins une et de préférence deux méthodes efficaces de contraception à utiliser au moins 4 semaines avant le début du traitement, puis pendant toute la durée du traitement et à poursuivre 4 semaines après l'arrêt du traitement.
2. Premier test : test de grossesse (hCG plasmatique) à effectuer le 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle menstruel.
3. Test suivant : tests de grossesse mensuels (hCG plasmatique) à effectuer dans les 3 jours précédant la prescription
4. Dosage à effectuer avant le traitement, 1 mois après le début du traitement, puis tous les trois mois, sauf si des circonstances médicales particulières justifient un contrôle plus fréquent.

CACHET DU MÉDECIN

Date :

Nom :

Prénom :

Suivi biologique de Mlle ou Mme

- Recherche qualitative d'hCG plasmatiques¹
- Dosage des triglycérides²
- Dosage du cholestérol total²
- Dosage des transaminases²

Suivi biologique de Mr

- Dosage des triglycérides²
- Dosage du cholestérol total²
- Dosage des transaminases²

Signature du médecin

1 - Test de grossesse plasmatique qualitatif à réaliser juste avant le début du traitement (le 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle menstruel), puis tous les mois à date fixe pendant le traitement et 5 semaines après la fin de celui-ci.

2 - Dosages à réaliser avant la première prescription puis après 1 mois de traitement puis tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée.

