

Berne, janvier 2017

## Du bon usage des rétinoïdes en dermatologie

**Au vu du potentiel hautement tératogène des rétinoïdes, il est essentiel de suivre à la lettre les mesures de précaution chez les patientes en âge de procréer. Il est important de respecter le bon usage des rétinoïdes. Swissmedic appelle à la vigilance et à la responsabilité des toutes les parties prenantes, à savoir des professionnels de la santé, des patient(e)s et des laboratoires pharmaceutiques.**

La découverte des rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) a constitué un progrès dans la prise en charge thérapeutique de dermatoses telles que l'acné sévère, le psoriasis et les troubles de la kératinisation. Les patients ainsi que les professionnels de santé doivent être informés en ce qui concerne l'utilisation des rétinoïdes en général, de l'isotrétinoïne en particulier, surtout de la tératogénicité de ces substances et de la possible survenue d'effets indésirables psychiatriques. Connaissant les risques des rétinoïdes, il est crucial de respecter les mises en garde et précautions décrites au niveau des informations correspondantes des médicaments (cf. lien suivant : [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).

### Indications dermatologiques des rétinoïdes

La structure chimique de la vitamine A naturelle ou rétinol a été découverte dans les années 1930. En 1946, la mise en évidence de la structure de la vitamine A acide ou acide rétinoïque, forme biologiquement active, était corrélée à l'importance de cette molécule dans les phénomènes de croissance. De nombreux travaux ont depuis démontré le rôle déterminant de la vitamine A et de ses métabolites dans les phénomènes de différenciation tissulaire, notamment au moment de l'embryogenèse. Les années 1960 ont vu le développement de l'acide rétinoïque *topique* dans le traitement de l'acné. Dès 1968, des dérivés de synthèse de la vitamine A, moins toxiques que la vitamine naturelle utilisée à doses thérapeutiques, ont été développés en clinique. Les rétinoïdes, dérivés de la vitamine A, sont principalement représentés en dermatologie par l'isotrétinoïne et l'étrétinate, employés par voie orale, également de façon *topique* pour l'isotrétinoïne, et la trétinoïne, utilisée en applications locales.

L'acide 13-cis-rétinoïque ou isotrétinoïne est disponible par voie orale en Suisse depuis 1983, dans l'indication des formes sévères d'acné. Son profil de toxicité rend nécessaire les règles rigoureuses de prescription et une surveillance stricte. Les médicaments suivants à base d'isotrétinoïne orale sont autorisés à ce jour en Suisse : Curakne<sup>®</sup>, Isotretinoïn-Mepha Solucaps<sup>®</sup>, Roaccutan<sup>®</sup> Capsules, Tretinac<sup>®</sup>. L'isotrétinoïne *topique*, sous le nom de Roaccutan<sup>®</sup> Gel est proposée actuellement dans le traitement de l'acné vulgaire, en particulier l'acné ponctuée et l'acné microkystique. Les rétinoïdes aromatiques ont été représentés dans un premier temps par l'étrétinate, remplacé par l'acitrétine qui est disponible en Suisse depuis les années 1990 et permet le traitement par voie orale de troubles graves de la kératinisation tels que psoriasis érythrodermique, psoriasis pustuleux localisé ou généralisé; ichtyose congénitale; pityriasis rubra pilaire; maladie de Darier et autres troubles graves

de la kératinisation, rebelles aux traitements usuels. Les médicaments suivants à base d'acitrétine sont autorisés à ce jour en Suisse : Acicutan<sup>®</sup>, Neotigason<sup>®</sup>.

La trétinoïne (acide tout-trans-rétinoïque) représentant l'acide carbonique de la vitamine A est autorisée depuis les années 1970 en Suisse et indiquée par voie *topique* dans l'acné vulgaire, en particulier l'acné ponctuée. Le produit AiroI<sup>®</sup> sous forme de crème ou de lotion à base de trétinoïne en monothérapie est autorisé en Suisse dans le cadre de l'acné vulgaire. Le produit Actanac<sup>®</sup> Gel qui contient de la trétinoïne en plus de la clindamycine est disponible en Suisse dans le cadre du traitement de l'acné vulgaire lorsque la trétinoïne *topique* en monothérapie ne paraît pas assez efficace. L'alitrétinoïne, autre rétinoïde autorisé depuis 2009 en Suisse sous le nom de Toctino<sup>®</sup>, est indiqué par voie orale pour le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains, réfractaire au traitement, chez l'adulte qui a reçu un traitement local poussé pendant au moins 4 semaines et qui n'y a pas répondu.

### **Tératogénicité des rétinoïdes par voie orale en dermatologie**

Les rétinoïdes sont hautement tératogènes. Cet effet se produirait précocement au cours de l'embryogenèse, ne semble pas dose-dépendant et conduit à des avortements spontanés ou à des malformations gravissimes. Les rétinoïdes entraînent une suppression de la chondrogenèse et de l'épidermogenèse, des anomalies du développement (absence de fermeture du tube neural, fentes palatines), des malformations du système nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie), des malformations cardiaques (transposition des gros vaisseaux, tétralogie de Fallot), des arcs branchiaux, du thymus (ectopie, aplasie), du système craniofacial (anotie, microtie, hypoplasie des os de la face, micrognathie).

En conséquence, les rétinoïdes sont contre-indiqués chez la femme enceinte. Avant d'instituer tout traitement oral à base de rétinoïdes chez la femme en période d'activité génitale, il est impératif de s'assurer qu'elle n'est pas enceinte et d'effectuer des tests de grossesse régulièrement. De plus, une contraception efficace et fiable doit être mise en place 1 mois au moins avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et 1 mois après l'arrêt du traitement pour l'isotrétinoïne et l'alitrétinoïne, 3 ans après l'arrêt du traitement pour l'acitrétine. Il s'agit pour les professionnels de santé de rendre les patientes en âge de procréer attentives au risque tératogène et aux mesures strictes de contraception décrites de façon exhaustive dans le cadre de programmes de prévention de la grossesse. A cette fin, des informations détaillées concernant les traitements par voie orale à base d'isotrétinoïne ou d'alitrétinoïne ou d'acitrétine peuvent être obtenues au niveau du lien suivant : [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

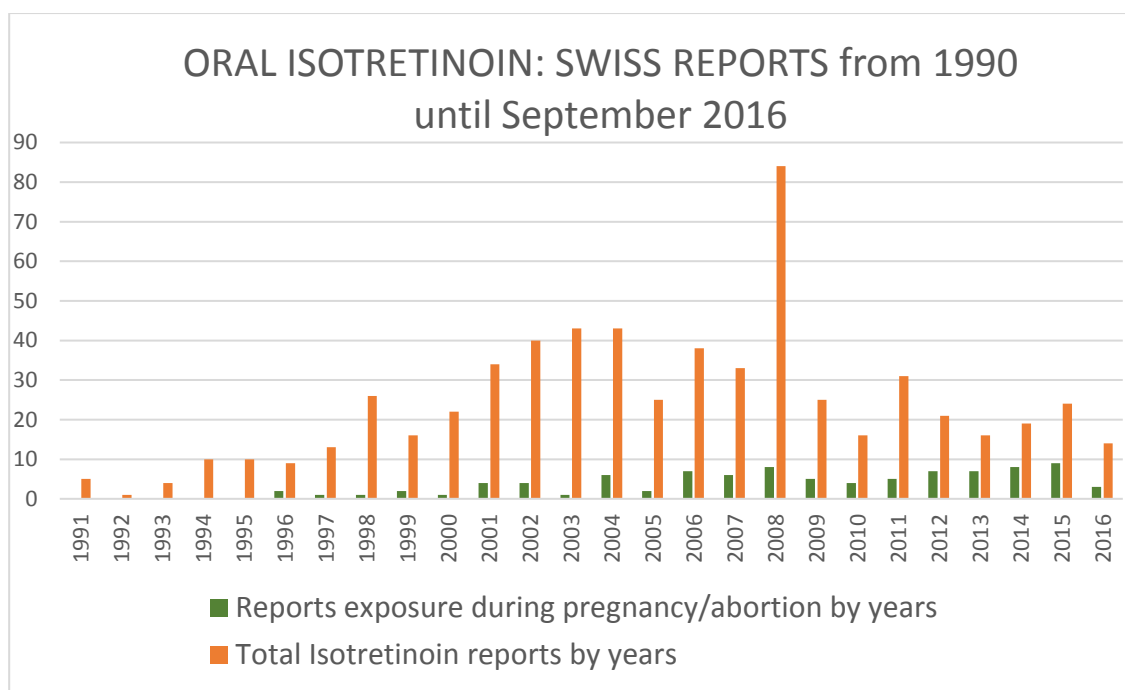
### *Restrictions en matière de prescription et de remise*

Pour ce qui concerne les prescriptions d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne ou d'acitrétine, elles font partie de la catégorie de remise A, c'est-à-dire que les médicaments correspondants sont remis sur ordonnance médicale non renouvelable. Chez les femmes en âge de procréer, la prescription d'isotrétinoïne doit être limitée à 30 jours de traitement; la poursuite du traitement nécessitant une nouvelle ordonnance. Ainsi, chez ces femmes, la prescription doit être limitée aux besoins couvrant un mois de traitement et, par voie de conséquence, la délivrance d'emballages de 100 unités n'est donc qu'exceptionnellement justifiée. La remise de l'isotrétinoïne doit par ailleurs intervenir 7 jours au maximum après la prescription.

## Isotrétinoïne orale et exposition pendant la grossesse/avortement : Données de Pharmacovigilance en Suisse

Alors que le début de la pharmacovigilance officielle en Suisse date de 1990, les premiers rapports d'exposition pendant la grossesse au niveau de notre base de données sont apparus en 1996, pour atteindre au cours des dernières années en moyenne 4 à 9 annonces par an (v. graphique 1 ci-dessous). Dans lesdits rapports, l'isotrétinoïne orale était considéré comme médicament suspecté. Environ 15% des annonces concernant l'isotrétinoïne orale transmises à Swissmedic représentent des expositions pendant la grossesse. Environ la moitié de ces expositions ont conduit à des avortements pour la plupart induits, plus rarement spontanés. Environ 6% de ces expositions font état de nouveau-nés avec des malformations typiques des rétinoïdes. D'après la littérature, le risque malformatif lié à l'exposition à l'isotrétinoïne est de l'ordre de 25 à 30%, ce risque étant largement supérieur au risque spontané de malformation congénitale de 3 à 5%. En ce qui concerne le nombre augmenté d'annonces d'effets indésirables en 2008, veuillez consulter le chapitre « Isotrétinoïne orale et troubles psychiatriques ».

Graphique 1 :



## Retinoïdes par voie orale en dermatologie et troubles psychiatriques

Parmi les patients sous rétinoïdes par voie orale, des cas de dépression, d'aggravation d'une dépression existante, d'anxiété, d'agressivité, d'instabilité émotionnelle et, plus rarement, de tentatives de suicide ou de suicide ont été rapportés. 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 questionnés systématiquement – avant l'instauration du traitement et à chaque visite au cours de ce traitement – au sujet d'éventuelles affections psychiatriques, d'états

dépressifs ou de troubles de l'humeur. Les patients ayant des antécédents de dépression ou de tendances suicidaires doivent bénéficier d'un suivi ou d'un encadrement psychologique/psychiatrique avant et pendant le traitement. Les patients doivent être surveillés jusqu'à la disparition des symptômes nouvellement apparus. Les patients doivent être également informés de la nécessité de consulter leur médecin dès l'apparition de tout symptôme évocateur d'une dépression. L'arrêt du traitement est à considérer. Il s'agit de prendre au sérieux l'apparition d'une telle symptomatologie afin que les patients puissent bénéficier, si nécessaire, d'un traitement psychiatrique.

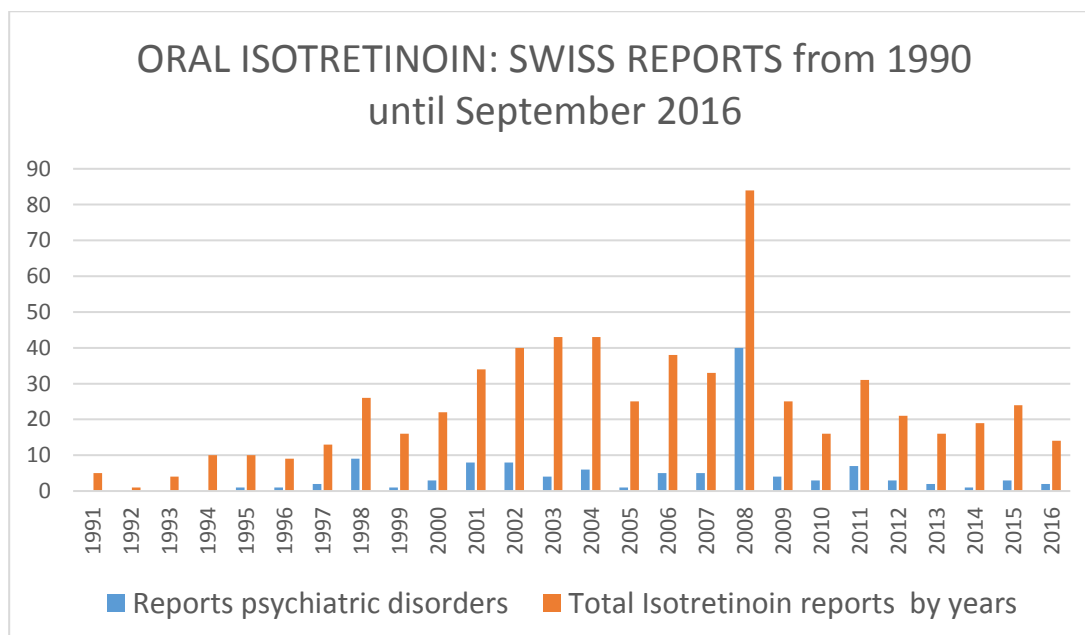
La sensibilisation de la famille et/ou de l'entourage des patients à cette thématique peut contribuer à la détection de signes d'ordre psychique.

### Isotrétinoïne orale et troubles psychiatriques : Données de pharmacovigilance en Suisse

Depuis les années 1990, jusqu'en septembre 2016, un total de 592 rapports dont 119 concernent des effets indésirables d'ordre psychiatrique sont parvenus à Swissmedic. Dans lesdits rapports, l'isotrétinoïne orale était considéré comme médicament suspecté. Dans la plupart des cas, les annonces sont rapportées de façon spontanée. Toutefois, en 2008, à la suite d'un appel dans les médias d'une organisation de patients, un nombre augmenté d'annonces d'effets indésirables ont été transmises à Swissmedic de manière sollicitée comme constaté au niveau des graphiques 1 et 2. En dehors de cette période, le taux d'annonces des d'effets indésirables d'ordre neuropsychiatrique est relativement stable et indique en moyenne moins de 10 annonces par an. Les rapports faisant état de troubles d'ordre psychiatrique représentent environ 20% de toutes les annonces transmises à Swissmedic en ce qui concerne l'isotrétinoïne orale.

Il s'agit de préciser que le système d'annonces spontanées ne permet ni une évaluation de l'incidence des effets indésirables de type psychiatrique à partir des données cumulées (graphique 2), ni l'établissement d'une relation de causalité claire et définitive entre les symptômes psychiatriques et la prise d'un traitement oral à base d'isotrétinoïne.

Graphique 2 :



## Conclusion

Il est important de respecter le bon usage de l'isotrétinoïne, de l'alitrétinoïne et de l'acitrétine. La rigueur en matière de mises en garde et précautions mentionnées au niveau des informations correspondantes des médicaments reste essentielle (cf. lien suivant : [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).

Au vu du potentiel tératogène élevé de l'isotrétinoïne, de l'alitrétinoïne et de l'acitrétine par voie orale, il est nécessaire de suivre à la lettre les mesures de précaution chez les patientes en âge de procréer. Les préparations orales à base d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne et d'acitrétine sont toutes classées dans la catégorie de délivrance A ce qui se traduit par la remise sur ordonnance médicale non renouvelable.

**La prescription de l'isotrétinoïne chez les femmes en âge de procréer doit être limitée aux besoins couvrant un mois de traitement.** La délivrance d'emballages de 100 unités n'est donc qu'exceptionnellement justifiée.

Il est crucial d'être tout particulièrement attentif chez tous les patients aux signes éventuels de dépression et/ou de symptômes similaires afin de pouvoir les déceler de façon précoce, de débiter un traitement approprié et d'en assurer le suivi.

## Annnonce d'effets indésirables suspectés d'un médicament

Pour annoncer des effets indésirables liés aux médicaments (EI), Swissmedic recommande aux professionnels de santé d'utiliser le portail d'annonce développé à cet effet. Les EI peuvent être directement enregistrés sur le portail de vigilance et d'annonce électronique (*Electronic Vigilance System – EIViS*). Vous trouverez toutes les informations nécessaires sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) > Surveillance du marché > Pharmacovigilance.