

GUIDE DU MÉDECIN

POUR LA PRESCRIPTION D'ISOTRÉTINOÏNE, D'ALITRÉTINOÏNE ET D'ACITRÉTINE PAR VOIE ORALE

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



GUIDE DU MÉDECIN

pour la prescription d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne et d'acitrétine par voie orale ¹

Ce guide destiné au médecin vise à réduire les risques importants identifiés avec les rétinoïdes administrés par voie orale :

- risques de tératogénicité, de troubles psychiatriques et de troubles lipidiques associés aux 3 molécules ;
- risques d'augmentation des transaminases et d'hépatite associés à l'isotrétinoïne et à l'acitrétine.

Il vise notamment à vous présenter les points de suivi relatifs à ces risques chez la femme en âge de procréer, chez l'homme et chez tous les patients.

La prescription de ce traitement nécessite d'autres mesures de surveillance et/ou précautions particulières d'emploi mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Restrictions de prescription

Isotrétinoïne	Alitrétinoïne	Acitrétine
La prescription initiale doit être effectuée uniquement par un dermatologue		
Les renouvellements ne sont pas restreints aux dermatologues, ils sont possibles par tout médecin.	Les renouvellements ne sont pas restreints aux dermatologues, ils sont possibles par tout médecin sans excéder 6 mois de traitements consécutifs (5 renouvellements mensuels au maximum).	Les renouvellements ne sont pas restreints aux dermatologues, ils sont possibles par tout médecin sans excéder 1 an de traitement. Au-delà, une nouvelle prescription par un dermatologue est requise.

¹- Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne et d'acitrétine, sous l'autorité de l'ANSM.

I • INFORMATIONS SUR LES RISQUES IDENTIFIÉS

Tératogénicité et exposition au médicament pendant la grossesse

L'isotrétinoïne, l'alitrétinoïne et l'acitrétine appartiennent à la classe des médicaments rétinoïdes provoquant des anomalies congénitales graves. L'exposition fœtale à une de ces molécules, administrées par voie orale, même pendant de courtes périodes, présente un risque élevé de malformations congénitales et de fausses couches. **Ces traitements sont donc strictement contre-indiqués pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont remplies (Voir tableau de la rubrique II).**

Le risque de grossesse doit être évalué pour toutes les patientes traitées par isotrétinoïne, alitrétinoïne ou acitrétine.

La patiente est-elle en âge de procréer ?

Est considérée comme étant en âge de procréer toute femme sexuellement mature :

- **N'ayant pas subi une hystérectomie ou une ovariectomie bilatérale, ou**
- **N'étant pas ménopausée de manière naturelle depuis au minimum 24 mois consécutifs (c'est-à-dire n'ayant pas eu de menstruation au cours des 24 derniers mois).**

Avant d'initier tout traitement avec isotrétinoïne, alitrétinoïne ou acitrétine, vous devez vous assurer que votre patiente a bien compris le risque de préjudice grave d'une grossesse exposée à ce médicament.

Si une grossesse survient chez une femme traitée par isotrétinoïne, alitrétinoïne ou acitrétine, le traitement doit être immédiatement interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin expert spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et prise en charge.

Troubles psychiatriques incluant dépression, suicide, tentative de suicide, idées suicidaires

Des cas de dépression, de dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changements de l'humeur ont été rapportés chez des patient(e)s traité(e)s par isotrétinoïne, alitrétinoïne ou acitrétine.

De plus, des symptômes psychotiques et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patient(e)s traité(e)s par isotrétinoïne ou alitrétinoïne. Bien que le lien entre la prise de ces 3 substances et l'apparition de ces troubles n'ait pas été établi, une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patient(e)s.

Avant de commencer le traitement par isotrétinoïne, alitrétinoïne ou acitrétine et pendant toute la durée du traitement, n'oubliez pas de :

- Poser des questions à votre patient(e) à propos de ses éventuels antécédents psychiatriques afin de renforcer votre surveillance et/ou de le/la diriger vers un spécialiste, le cas échéant.

- Discuter régulièrement avec votre patient(e) (et avec les parents s'ils accompagnent leur fils/fille) des changements de l'humeur ou d'autres troubles qu'il/elle peut avoir observé **pendant le traitement 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'adolescent) fourni dans ce document.

- Renforcer votre surveillance et/ou diriger votre patient(e) vers un spécialiste, en cas de suspicion de troubles psychiatriques.

La sensibilisation de l'entourage peut être utile pour détecter une détérioration éventuelle de la santé mentale.

N'hésitez pas 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 de troubles importants (confusions) du comportement.
- Persistance et/ou aggravation de symptômes dépressifs et également en cas de demande spontanée du/de la patient(e) ou plus généralement dès que vous avez un doute sur l'état psychiatrique du/de la patient(e).

Troubles du métabolisme lipidique pouvant conduire à une pancréatite aiguë, augmentation des transaminases et hépatite

Le traitement par isotrétinoïne, alitrétinoïne ou acitrétine peut être associé à une élévation des taux des lipides sanguins (cholestérol total et triglycérides). Le traitement par isotrétinoïne ou acitrétine peut également altérer les taux de transaminases, voire causer une hépatite.

II • SUIVI CHEZ LA FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER : CONSULTATION TOUS LES MOIS

La liste des points à vérifier avec la patiente est présentée ci-contre et dans un autre document appelé formulaire d'accord de soins, individualisé par substance active. Le formulaire d'accord de soins est un document qui doit être rempli par le dermatologue et signé par ce dernier et la patiente, avant de débiter un traitement par isotrétinoïne, alitrétinoïne ou acitrétine.

Informez votre patiente que la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription.

Points à vérifier	Isotrétinoïne	Alitrétinoïne	Acitrétine
Documents d'information à remettre avant la prescription initiale	<ul style="list-style-type: none"> - brochure d'information destinée aux patient(e)s - carte-patiente - formulaire d'accord de soins pour les patientes traitées - courriers de liaison avec le professionnel de santé chargé de la contraception ou du suivi/renouvellement du traitement. 		
Evaluation du niveau de compréhension du risque tératogène	<p>Cette évaluation est réalisée à l'aide de la liste des points à vérifier incluse dans le formulaire d'accord de soins avant la première prescription et avant chaque renouvellement.</p> <p>Compléter et signer l'accord de soins avec la patiente avant la première prescription d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne ou d'acitrétine.</p>		
Carte-patiente	Cette carte patiente doit être complétée dès la première prescription ainsi qu'à chaque renouvellement et ce jusqu'à la dernière consultation.		
Mise en place d'une contraception efficace	<p>La patiente doit utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'observance de l'utilisatrice telle que dispositif intra-utérin ou implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires correctement utilisées (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur telles que contraceptif oral et préservatif).</p>		
	Depuis au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.	Depuis au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 3 ans après l'arrêt du traitement.	
Résultat négatif du test de grossesse sanguin prescrit le mois précédent et prescription d'un nouveau test à réaliser le mois suivant	Le test est réalisé de préférence quelques jours avant l'initiation du traitement (et au moins 1 mois après le début de la contraception), puis mensuellement dans les 3 jours précédant la consultation, puis 1 mois après l'arrêt du traitement.		Le test est réalisé de préférence quelques jours avant l'initiation du traitement (et au moins 1 mois après le début de la contraception), puis mensuellement dans les 3 jours précédant la consultation, puis tous les 1 à 3 mois pendant 3 ans après l'arrêt du traitement.
Contre-indication en cas de consommation d'alcool	Non applicable.		Le prescripteur doit avertir la patiente qu'il est contre-indiqué de consommer de l'alcool (boisson, aliment, médicament) pendant le traitement et durant les 2 mois qui suivent son arrêt.*

* l'acitrétine peut se transformer en un métabolite également tératogène : l'étrétinate. La formation de ce métabolite est favorisée par la prise d'alcool (boisson, médicament, aliment) pendant le traitement et dans les 2 mois après l'arrêt du traitement. Il est considéré que ce métabolite, qui se stocke dans les graisses et dont la ½ vie d'élimination est d'environ 120 jours, est éliminé au bout de 3 ans.

III • SUIVI CHEZ L'HOMME ET CHEZ LA FEMME N'ÉTANT PAS EN ÂGE DE PROCRÉER

Points à vérifier	Isotrétinoïne	Alitrétinoïne	Acitrétine
Documents d'information à remettre avant la prescription	<ul style="list-style-type: none"> - brochure d'information destinée aux patient(e)s. - courrier de liaison avec le professionnel de santé chargé du suivi/ renouvellement du traitement. 		

IV • SUIVI CHEZ TOUS LES PATIENTS

Points à vérifier	Isotrétinoïne	Alitrétinoïne	Acitrétine
	Ne jamais donner le traitement à d'autres personnes.		
Avertissements à donner aux patient(e)s	Ne pas faire de don de sang au cours du traitement et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement en raison du risque potentiel pour les fœtus des femmes enceintes transfusées.		Ne pas faire de don de sang au cours du traitement et pendant 3 ans après l'arrêt du traitement en raison du risque potentiel pour les fœtus des femmes enceintes transfusées.
Informations à donner aux patients	Les données actuellement disponibles suggèrent que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients traités par isotrétinoïne, alitrétinoïne ou acitrétine n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes.		
Dialogue avec le/la patient(e) sur son état psychologique	Avant la première prescription, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à la dernière consultation. Vous pouvez utiliser un outil (basé sur l'Échelle d'évaluation de la dépression de l'adolescent) fourni dans ce document.		

Points à vérifier	Isotrétinoïne	Alitrétinoïne	Acitrétine
Dosage des transaminases à jeun à prescrire	<p>Dosage avant le traitement, puis 1 mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois, sauf si des circonstances médicales justifient des contrôles plus fréquents.</p> <p>Si élévation significative et persistante, envisager une réduction de posologie voire l'interruption du traitement.</p>	Non applicable.	<p>Dosage avant le traitement, puis tous les 15 jours pendant 2 mois, puis tous les 3 mois.</p> <p>Si résultats supérieurs à la normale, contrôle hebdomadaire. Si pas de retour à la normale, arrêt du traitement, bilan étiologique et surveillance de la fonction hépatiques pendant au moins 3 mois.</p>
Dosage des lipides sanguins (cholestérol total et triglycérides) à jeun à prescrire	<p>Dosage avant le traitement, puis 1 mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée.</p>	<p>À contrôler.</p> <p>Une surveillance plus fréquente peut être nécessaire chez les patients diabétiques, obèses, présentant des facteurs de risques cardiovasculaires ou un désordre du métabolisme lipidique.</p>	Dosage avant le traitement, puis 1 mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois.
	<p>Si l'hypertriglycémie n'est pas contrôlable à un niveau acceptable ou en cas de signes de pancréatite, interrompre le traitement.</p> <p>Des taux de triglycérides supérieurs à 800 mg/dL (ou 9 mmol/L) peuvent être associés à des pancréatites aiguës, parfois fatales.</p>		
Examen clinique	Réaliser un examen clinique avant la première prescription, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à la dernière consultation.		

Pour une information complète, se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) disponibles sur la base de données publique des médicaments :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Les services de pharmacovigilance et d'information médicale sont à votre disposition pour répondre à vos questions concernant l'isotrétinoïne, l'alitrétinoïne ou l'acitrétine et leurs outils de réduction des risques. Les numéros de téléphone sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

DCI	Dénomination	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Isotrétinoïne	Acnetrait® Gél 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Acnetrait® 40 mg, capsule molle	LABORATOIRE ARROW GENERIQUES Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 04 72 71 63 97
	Contracné® Gél 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Contracné® 40 mg, capsule molle	LABORATOIRES BAILLEUL Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 56 33 11 11
	Curacné® Gél 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Curacné® 40 mg, capsule molle	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE Information médicale Tel (n°vert) : 0 800 326 326 Pharmacovigilance - Tel : 01 49 10 96 18
	Procuta® Gél 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Procuta® 40 mg, capsule molle	LABORATOIRES EXPANSCIENCE Information médicale et Pharmacovigilance Tél (n° Vert) : 0800 10 20 05
Alitrétinoïne	Toctino* 10 mg, capsule molle Toctino* 30 mg, capsule molle	LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE Département Information et Accueil Médical - Tél : 01 39 17 84 44
Acitrétine	Soriatane® 10 mg, gélule Soriatane® 25 mg, gélule	LABORATOIRE ARROW GENERIQUES Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 04 72 71 63 97

* marque concédée ou appartenant au groupe GSK

▼ Ces médicaments font l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

OUTIL D'AIDE AU DIALOGUE AVEC VOTRE PATIENT(E)

dans le cadre d'un traitement par isotrétinoïne, alitrétinoïne ou acitrétine

Adapté de l'Adolescent Depression Rating Scale (ADRS)¹

COMMENT L'UTILISER ?

- Engagez un dialogue avec votre patient(e) sur son humeur au quotidien.
- Repérez certaines des affirmations ci-dessous pour débiter ou orienter votre discussion.
- Évaluez l'état psychologique de vos patient(e)s selon le contenu de vos dialogues.

"JE N'AI PAS D'ÉNERGIE POUR L'ÉCOLE, POUR LE TRAVAIL"

"J'AI DU MAL À RÉFLÉCHIR"

"JE SENS QUE LA TRISTESSE, LE CAFARD ME DÉBORDENT EN CE MOMENT"

"IL N'Y A RIEN QUI M'INTÉRESSE, PLUS RIEN QUI M'AMUSE"

"CE QUE JE FAIS NE SERT À RIEN"

"AU FOND, QUAND C'EST COMME ÇA, J'AI ENVIE DE MOURIR"

"JE NE SUPPORTE PAS GRAND-CHOSE"

"JE ME SENS DÉCOURAGÉ"

"JE DORS TRÈS MAL"

"A L'ÉCOLE, AU BOULOT, JE N'Y ARRIVE PAS"

Des cas de dépression, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changements de l'humeur ont été rapportés chez des patient(e)s traité(e)s par isotrétinoïne, alitrétinoïne ou acitrétine. De plus, des symptômes psychotiques et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patient(e)s traité(e)s par isotrétinoïne ou alitrétinoïne (voir rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit).

Une attention particulière doit être portée aux patient(e)s présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patient(e)s avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption du traitement peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire.

Ce document est mis à disposition à des fins de réduction des risques liés à l'utilisation d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne ou d'acitrétine. Il peut être fourni sur demande en contactant le service d'information médicale dont les coordonnées sont indiquées sur la chemise contenant ce document.

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

