

Plan de gestion de risque des spécialités pharmaceutiques orales contenant de l'isotrétinoïne

Dénomination

Conracné 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, capsule molle	Bailleul-Biorga
Curacné 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, capsule molle	Pierre Fabre Dermatologie
Isotrétinoïne Teva 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, capsule molle	Teva Santé
Procuta 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, capsule molle	Expanscience

Substance active

Isotrétinoïne

Statut d'enregistrement

Conracné (Procédure nationale)	AMM du 28/12/2001 pour les 10mg et 20mg (commercialisation : 23/05/2005) AMM du 17/02/2005 pour le 40mg (commercialisation : 08/06/2005) AMM du 21/11/2007 pour le 5mg (commercialisation : 03/03/2008)
Curacné (Procédure de reconnaissance mutuelle)	AMM du 28/12/2001 pour les 5mg, 10mg et 20mg (commercialisation : 29/04/2002) AMM du 18/01/2005 pour le 40mg (commercialisation : 09/06/2005)
Isotrétinoïne Teva (Procédure nationale)	AMM du 28/12/2001 pour les 10mg et 20mg (commercialisation : 16/09/2008) AMM du 20/11/2008 pour le 5mg (commercialisation : 31/03/2009) AMM du 25/11/2009 pour le 40mg (commercialisation : 24/06/2010)
Procuta (Procédure nationale)	AMM du 28/12/2001 pour les 5mg, 10mg et 20mg (commercialisation : 18/06/2002) AMM du 25/01/2005 pour le 40 mg (commercialisation : 05/09/2005)

Indications et posologie

L'isotrétinoïne est indiquée dans le traitement des acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné 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.

L'isotrétinoïne doit être uniquement prescrite par ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'utilisation des rétinoïdes systémiques dans le traitement de l'acné sévère ainsi qu'une parfaite connaissance des risques de l'isotrétinoïne et de la surveillance qu'elle impose.

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer, à moins que toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse ne soient réunies.

Le traitement par isotrétinoïne doit être débuté à la posologie de 0,5 mg/kg/jour. La réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains des effets indésirables sont dose dépendants et varient d'un patient à l'autre. Cela nécessite un ajustement individuel de la dose au cours du traitement. Pour la plupart des patients, la dose se situe entre 0,5 et 1 mg/kg/jour.

Les taux de rémission prolongée et de rechute après une cure d'isotrétinoïne dépendent plus de la dose cumulée totale que de la durée de traitement ou de la posologie quotidienne. Il a été démontré que la poursuite du traitement au delà d'une dose cumulée de l'ordre de 120 à 150 mg/kg n'entraînait aucun bénéfice supplémentaire notable. La durée de traitement dépend de la dose quotidienne individuelle.

Une cure de traitement d'une durée de 16 à 24 semaines suffit habituellement à atteindre la rémission.

Les principaux risques liés à l'utilisation de l'isotrétinoïne sont les suivants :

Téragénicité : L'isotrétinoïne appartient à la famille des rétinoïdes qui sont connus pour présenter un risque élevé de malformations congénitales chez l'enfant à naître (25%), en cas d'exposition au cours de la grossesse.

L'isotrétinoïne est donc contre-indiquée au cours de la grossesse et un Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) a été mis en place pour toutes les femmes en âge de procréer.

Les prescriptions d'isotrétinoïne à des femmes en âges de procréer doivent se limiter à 30 jours de traitement, et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription. La délivrance d'isotrétinoïne doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivant sa prescription. ([Lettres Afssaps de mai 2009 et mars 2010](#))

Des **troubles psychiatriques** tels que dépressions, des changements d'humeur et des pensées suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne. Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients traités par l'isotrétinoïne orale, avec recours à un traitement approprié si nécessaire.

Avant de débiter le traitement, tous les patients doivent être informés sur le risque éventuel de survenue de troubles psychiatriques, faire part de leurs antécédents personnels et familiaux de troubles psychiatriques.

Pendant et après l'arrêt du traitement, les patients doivent informer leur médecin de tout changement d'humeur ou de comportement. ([Lettre Afssaps de mai 2009](#))

Hypertension intracrânienne bénigne : Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été observés chez des patients traités par isotrétinoïne. Certains sont survenus lors de l'utilisation concomitante de rétinoïdes et de tétracyclines. Par conséquent, le traitement concomitant avec des tétracyclines doit être évité.

Troubles hépato-biliaires : Les enzymes hépatiques doivent être contrôlés avant et un mois après le début du traitement, puis tous les trois mois, sauf lorsque des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents. Des élévations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées. Très souvent, cette augmentation reste dans les limites de la normale et les taux regagnent leurs valeurs préthérapeutiques malgré la poursuite du traitement. Toutefois, en cas d'élévation significative et persistante des transaminases, une réduction de posologie voire une interruption de l'isotrétinoïne, doivent parfois être envisagées.

Troubles du métabolisme lipidique : Les lipides sanguins doivent être contrôlés (à jeun) avant et un mois après le début du traitement, et par la suite tous les trois mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée. Une élévation des taux de lipides sanguins peut être observée. Elle régresse habituellement après réduction des doses ou arrêt du traitement ; des mesures diététiques peuvent également être utiles. Le traitement par isotrétinoïne peut entraîner une élévation des triglycérides sériques. Il doit être interrompu lorsqu'une hypertriglycémie ne peut pas être contrôlée à un niveau acceptable, ou en cas de survenue de signes de pancréatite. Des taux de triglycérides supérieurs à 8 g/l (ou 9 mmol/L) peuvent être associés à des pancréatites aiguës, parfois fatales.

Photosensibilité : Les effets des rayons UV sont accentués avec le traitement par rétinoïdes. Les patients doivent donc éviter l'exposition intense au soleil et aux rayons UV. Au besoin, une crème solaire à haut coefficient de protection (SPF supérieur ou égal à 15) doit être utilisée.

Troubles oculaires : Des cas de sécheresse oculaire, d'opacités cornéennes, de diminution de la vision nocturne et de kératites ont été observés, disparaissant généralement après l'arrêt du traitement.

Les patients doivent être informés du risque potentiel de baisse de la vision nocturne, pouvant apparaître brutalement, qui impose la plus grande prudence en cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines.

A ce jour, certains autres risques ont été associés au traitement par rétinoïdes systémiques et ne peuvent pas être totalement exclus, tels que les réactions anaphylactiques (réactions allergiques sévères), troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (myalgies, arthralgies, élévation du taux de la créatine phosphokinase sérique), les pathologies intestinales inflammatoires ou la survenue d'un diabète sucré.

Des atteintes cutanées sévères (tels que érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportées chez des patients traités par isotrétinoïne et feront l'objet prochainement d'une modification dans les RCP et les notices. Si une réaction cutanée sévère est suspectée, le traitement par isotrétinoïne doit être interrompu.

En raison de l'insuffisance de données dans ces populations, l'isotrétinoïne ne doit pas être utilisé chez la femme allaitante, chez les patients présentant une insuffisance hépatique, chez les patients atteints d'hyperlipidémie non traitée ou chez les patients atteints d'hypervitaminose A.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

En complément de la pharmacovigilance classique, dans le cadre du **Programme de Prévention de la Grossesse**, des outils de minimisation du risque lié à la tératogénicité de l'isotrétinoïne, validés par l'Afssaps, sont mis à la disposition des professionnels de santé et des patientes :

- Guide du médecin pour la prescription de l'isotrétinoïne,
- Guide du pharmacien pour la délivrance de l'isotrétinoïne,
- Liste des points à vérifier pour la prescription,
- Brochure sur la contraception pour les patientes,
- Carnet-patiente,
- Formulaire d'accord de soins et de contraception pour les patientes,
- Brochure d'information destinée aux patients (notice).

En parallèle au Programme de Prévention de la Grossesse, l'Afssaps travaille sur la mise en place d'une étude afin d'évaluer le niveau d'adhésion globale des professionnels de santé au carnet-patiente mis à disposition en septembre 2009 et rendu obligatoire le 15 mars 2010.

Dans le cadre de la prise en charge de l'acné sévère chez les adolescents, l'Afssaps a lancé le 10 novembre 2010 une étude visant à évaluer l'adhésion des dermatologues et des patients à l'Adolescent Depression Rating Scale (ADRS) comme outil d'aide au repérage des symptômes dépressifs ([communiqué de presse 10 novembre 2010](#)). Les résultats seront disponibles à la fin de l'année 2011.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

Les RCP de ces produits sont consultables sur le [répertoire des spécialités pharmaceutiques](#)

Ont participé à la rédaction de la fiche :
S. Miranda, B-H. Pham (Afssaps)