

# Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi

Agnès Rouzès et Annie-Pierre Jonville-Béra

Centre régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament - Pharmacologie clinique ; CHRU de Tours, Tours, France

Texte reçu le 4 octobre 2013 ; accepté le 18 novembre 2013

## Mots clés :

isotrétinoïne ;  
grossesse

**Résumé** – En raison de ses effets tératogènes majeurs, l'isotrétinoïne est contre-indiquée chez la femme enceinte mais également chez la femme en âge de procréer en l'absence de moyen de contraception efficace. L'objectif de ce travail est de résumer les résultats des études ayant évalué l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne *per os* en France depuis 1996, et les effets des mesures réglementaires successivement mises en place afin de prévenir toute exposition fœtale à l'isotrétinoïne. Les 5 suivis de pharmacovigilance français ont montré la persistance de grossesses exposées à l'isotrétinoïne pendant la période à risque malformatif, avec une incidence estimée dans la dernière étude, entre 0,32 et 0,95 pour 1 000 femmes traitées en âge de procréer. Le renforcement du plan de prévention des grossesses, mis en place en France en mars 2010, semble s'être traduit par un infléchissement de l'incidence des grossesses exposées, mais cette tendance nécessite d'être confirmée en raison de la trop courte période d'étude. Cependant, ces grossesses étant presque toujours évitables, car le plus souvent dues à un non respect des conditions de prescription et de délivrance, il semble indispensable de conditionner, de façon plus stricte, la délivrance de l'isotrétinoïne *per os* au respect des modalités de prescription définies par l'autorisation de mise sur le marché.

## Keywords:

isotretinoin;  
pregnancy

**Abstract – Exposure to Isotretinoin during Pregnancy in France: 25 Years of Follow-up.** Because of its teratogenicity, isotretinoin is contraindicated in pregnant women and also among women of childbearing age in the absence of effective contraception. The objective of this work is to summarize the results of studies assessing the effects of regulatory measures successively implemented in France since 1996 to prevent foetal exposure to isotretinoin. The five pharmacovigilance studies have shown persistence of pregnancies exposed to isotretinoin, with an estimated incidence in the latter study, between 0.32 and 0.95 per 1000 treated women of childbearing age. The strengthening of the prevention plan of pregnancies, established in France in March 2010, seems to have resulted in a decrease in the incidence of pregnancies exposed, but this trend needs to be confirmed. However, these pregnancies are almost preventable, because most of them are explained by the non-compliance with the conditions of prescribing and dispensing. Then it seems mandatory to not deliver oral isotretinoin if it is not prescribed in accordance with the prescription laid down by the authorities.

**Abréviations :** voir en fin d'article.

## 1. Introduction

Les années 1960 ont vu le développement de l'acide rétinoïque, tout d'abord sous forme topique dans le traitement de l'acné, puis la mise sur le marché dans les années 1980 de l'isotrétinoïne (ou acide 13-cis rétinoïque) *per os* qui a modifié la prise en charge des formes les plus sévères d'acné.

En raison des effets tératogènes puissants de l'isotrétinoïne chez l'animal, ce médicament a d'emblée été contre-indiqué chez la femme enceinte, mais également chez la femme en âge de procréer afin d'éviter toute conception pendant le traitement. Cependant, plusieurs suivis de pharmacovigilance tant en France qu'au niveau

international, ont montré que des grossesses sont néanmoins exposées et ce, malgré les renforcements successifs des recommandations de prévention du risque d'exposition fœtale à l'isotrétinoïne. L'objectif de cet article est de faire le point sur l'évolution de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne en France, au travers des bilans successifs de pharmacovigilance et de la mise en place de mesures de minimisation du risque de grossesse.

## 2. Généralités

Le mécanisme d'action à l'échelon moléculaire de l'isotrétinoïne est mal connu. Son effet pharmacologique principal, dans son

action anti-acnéique, est dirigé sur le sébocyte. Le deuxième mécanisme d'action anti-acnéique repose sur des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires complexes (freinage du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, réduction des radicaux libres oxygénés, inhibition de la synthèse des prostaglandines et du leucotriène B4, chimiotactisme).<sup>[1]</sup> L'isotrétinoïne plasmatique est liée à l'albumine à 99,9 %. Son absorption digestive est rapide, mais variable. Le pic de concentration plasmatique après administration orale s'observe entre 1 et 4 heures et la prise au cours d'un repas augmente significativement sa biodisponibilité et réduit la variabilité interindividuelle. Après administrations quotidiennes répétées, la cinétique reste linéaire, confirmant l'absence d'accumulation dans l'organisme. L'état d'équilibre est atteint en environ 10 jours. L'isotrétinoïne se métabolise en 4-oxo-isotrétinoïne (métabolite majoritaire), en trétinoïne et en 4-oxo-trétinoïne puis est éliminée principalement par voie biliaire. La demi-vie d'élimination de l'isotrétinoïne varie entre 13 et 22 heures (19 heures en moyenne) et celle du 4-oxo-isotrétinoïne est de 29 heures en moyenne.<sup>[1]</sup>

L'isotrétinoïne est indiquée dans les acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné *conglobata* ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitements classiques comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique. En France, l'isotrétinoïne *per os* a été initialement commercialisée en 1984, sous le nom de Roaccutane<sup>®</sup>. Depuis cette date, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée à plusieurs génériques (Concracné<sup>®</sup>, Curacné<sup>®</sup>, Procuta<sup>®</sup>, Isotretinoïne Teva<sup>®</sup>, Isotrétinoïne Biogaran<sup>®</sup>, Isotrétinoïne EG labo<sup>®</sup>, Isotrétinoïne Mylan<sup>®</sup>, Isotrétinoïne Qualimed<sup>®</sup>, Isotrétinoïne Ratiopharm<sup>®</sup> et Scheritonin<sup>®</sup>) dont certains ne sont pas commercialisés ou ont vu leur AMM abrogée.

### 3. Effets tératogènes de l'isotrétinoïne

L'isotrétinoïne est tératogène chez l'animal, mais les doses tératogènes varient selon les espèces, le passage transplacentaire et le métabolisme de l'isotrétinoïne étant différents en fonction de l'animal étudié. Le singe est l'espèce animale la plus sensible.<sup>[2,3]</sup>

Chez l'Homme, l'isotrétinoïne est responsable de fausses couches spontanées et d'un syndrome malformatif spécifique décrit en 1985 à partir d'une série de 21 nouveau-nés malformés issus de 154 grossesses exposées entre J7 et J24.<sup>[4]</sup> Certaines malformations sont identiques à celles observées chez l'animal. Ce syndrome associe des malformations du système nerveux central, craniofaciales, cardiaques et du thymus (aplasie ou hypoplasie). Les malformations du système nerveux central sont à type de malrotations du système nerveux central, d'hydrocéphalies, de malformations de la fosse postérieure (hypoplasie et agénésie vermière), d'anomalies de la migration neuronale et de microcéphalies. Les anomalies craniofaciales sont des aplasies totales ou partielles du pavillon de l'oreille (microtie ou anotie) avec implantation basse des oreilles, des sténoses ou agénésies du conduit auditif externe et une dysmorphie

faciale pouvant comporter une micrognathie, une microphthalmie, des fentes palpébrales étroites, un hypertélorisme, un occiput proéminent, un front fuyant, une dépression nasale et parfois fente palatine. Les malformations cardiovasculaires peuvent comporter des malformations conotruncales (tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communication interventriculaire, tronc artériel commun) et des anomalies du 2<sup>e</sup> arc branchial (anomalie de l'arc aortique, hypoplasie de l'aorte, artères sous-clavières aberrantes). D'autres malformations ont été plus rarement rapportées, à type d'anomalies squelettiques (doigts, vertèbres), d'agénésie des membres, de *spina bifida* et d'anomalies urétérales.<sup>[5]</sup>

L'incidence précise des malformations secondaires à une exposition *in utero* à l'isotrétinoïne est difficile à apprécier, car la plupart des grossesses exposées font l'objet d'une interruption. Ainsi, seules 2 petites séries de grossesses exposées comportant un recueil prospectif permettent de l'estimer. Dans ces séries, qui ne totalisent qu'un peu plus d'une centaine de femmes, l'incidence de ce syndrome malformatif était de respectivement 18 %<sup>[6]</sup> et 28 %.<sup>[7]</sup> En prenant en compte le nombre de femmes suivies dans ces 2 études, on peut estimer, en utilisant l'intervalle de confiance (IC) à 95 % d'une proportion, que l'incidence réelle des malformations se situe probablement entre 6 et 36 %.

Le risque tératogène existe pendant le traitement, et tant que persiste dans l'organisme maternel de l'isotrétinoïne ou ses métabolites. Compte-tenu de la demi-vie d'élimination de ces derniers, toute conception dans les 15 jours qui suivent l'arrêt du traitement comporte les mêmes risques que pendant le traitement.

On ne sait s'il existe, comme pour d'autres tératogènes, une période critique, c'est-à-dire à risque malformatif majeur, au cours du premier trimestre et il n'a pas été décrit de dose-seuil tératogène. Ainsi, dans la série de Dai,<sup>[7]</sup> la posologie maternelle d'isotrétinoïne était comparable que le fœtus soit porteur de malformation ou non et l'incidence des malformations n'est pas plus faible dans le groupe de femmes n'ayant été traitées qu'une semaine en début de grossesse. Par ailleurs, un cas de syndrome malformatif a été rapporté après la prise de 5 comprimés à 40 mg en 3 jours pendant la 4<sup>e</sup> semaine de grossesse.<sup>[8]</sup> Les mécanismes responsables de l'effet tératogène font intervenir des modifications de la migration et de la différenciation cellulaire. L'effet délétère de l'isotrétinoïne sur la migration des cellules de la crête neurale (avec mort cellulaire) expliquerait l'association des malformations cranio-faciales, cardiaques et thymiques.

Le diagnostic échographique de certaines malformations peut être tardif au cours de la grossesse (hydrocéphalie, certaines malformations cardiaques) et certaines anomalies sévères ne peuvent pas être diagnostiquées à l'échographie (cécité, surdité...). Par ailleurs, en dehors des malformations, des atteintes fonctionnelles à type de retard du développement neuro-psychique, de difficultés d'apprentissage et de déficit de l'attention ont été rapportés par un auteur.<sup>[9]</sup> Dans cette étude, sur 31 enfants âgés de 5 ans ayant été exposés *in utero* à l'isotrétinoïne pendant le premier trimestre, 12 enfants (39 %) avaient une malformation majeure (dont 9 du système

nerveux central [SNC], soit 29 %) et 16 enfants (52 %) avaient un quotient intellectuel (QI) inférieur à 85. Tous ceux qui avaient un QI < 70 (n = 6) avaient des malformations cérébrales majeures. Parmi les 10 enfants qui avaient un QI entre 70 et 85, 4 avaient une ou plusieurs malformations (dont une hypoplasie vermieenne) et 6 n'avaient aucune malformation. Ces anomalies du neuro-développement sont également retrouvées chez l'animal.<sup>[10]</sup>

Ainsi, environ 80 % des grossesses exposées à l'isotrétinoïne font l'objet d'une interruption. Par ailleurs, pour une grossesse exposée au 1<sup>er</sup> trimestre et découverte tardivement, mais dont l'échographie morphologique est normale, l'impossibilité de diagnostiquer une anomalie fœtale neurosensorielle est un argument qui pèse lourd dans la décision de l'interrompre ou non.

En raison de son potentiel tératogène élevé, l'isotrétinoïne administrée par voie orale a donc été, dès sa commercialisation (sous le nom de Roaccutane<sup>®</sup>), contre-indiquée non seulement chez la femme enceinte mais également, chez la femme en âge de procréer, en l'absence de moyen de contraception efficace. La prescription chez la femme en âge de procréer ne pouvait être envisagée que si la patiente remplissait toutes les conditions suivantes : présenter une acné kystique sévère très invalidante, résistant aux traitements classiques ; être capable de comprendre l'importance du risque tératogène et de suivre les précautions d'emploi ; consentir à se soumettre aux mesures contraceptives obligatoires ; être informée des risques encourus en cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement ou au cours du mois suivant son arrêt et avoir été mise en garde de la possibilité d'échec des mesures contraceptives ; confirmer avoir bien compris ces mises en garde ; présenter un test de grossesse négatif dans les deux semaines précédant le début du traitement ; utiliser une méthode contraceptive fiable, sans interruption, depuis au moins un mois avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et pendant un mois après son arrêt ; ne débiter le traitement par Roaccutane<sup>®</sup> qu'au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> jour de ses prochaines règles. Par ailleurs, une répétition mensuelle des tests de grossesse était recommandée. Enfin, le prescripteur devait être « de préférence spécialisé en dermatologie » et avoir « une bonne expérience du maniement des rétinoïdes oraux et une parfaite compréhension du risque tératogène de ce médicament ».

## 4. Les suivis de pharmacovigilance français

Malgré ces recommandations, plusieurs grossesses étant rapportées, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a chargé en 1995 le centre régional de pharmacovigilance de Tours du suivi de pharmacovigilance des grossesses exposées à l'isotrétinoïne. Depuis, cette date, 5 études couvrant l'ensemble de la période de commercialisation de l'isotrétinoïne ont été réalisées.

### 4.1. Matériels et méthodes

La méthodologie utilisée a été identique pour les 5 études. Toutes les expositions à l'isotrétinoïne pendant la grossesse, survenues

en France, durant la période de l'étude, et ayant motivé un appel à un laboratoire commercialisant une spécialité d'isotrétinoïne *per os*, à un centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou au centre de renseignement sur les agents tératogènes (CRAT) ont été recueillies et analysées. Parmi elles, seules les grossesses exposées pendant la période à risque tératogène ont été retenues, c'est-à-dire celles dont la conception avait eu lieu avant le début du traitement par isotrétinoïne, pendant le traitement par isotrétinoïne ou moins de 30 jours après son arrêt. Les doublons ont été éliminés (en prenant en compte la date de naissance de la patiente, ses initiales et la date de début de grossesse), seul le dossier le plus complet étant retenu. Les chiffres de ventes ont été fournis par les firmes. L'incidence des grossesses exposées a été estimée en rapportant le nombre de grossesses pendant la période à risque tératogène, au nombre de femmes en âge de procréer exposées à l'isotrétinoïne pendant la période d'étude considérée. Cette population a été déterminée en prenant en compte les ventes d'isotrétinoïne, sa part de prescription chez les femmes en âge de procréer et sa posologie habituelle pour une femme de 55 kg, soit entre 3,355 g/cure (posologie minimale de 0,5 mg/kg/j pendant 4 mois) et 10,065 g/cure (posologie maximale de 1 mg/kg/j pendant 6 mois).

Par ailleurs, afin d'évaluer l'application du renforcement des modalités de prescription de l'isotrétinoïne, 2 enquêtes multicentriques ont été réalisées auprès d'un échantillon aléatoire de pharmaciens. Chacun des 31 CRPV a tiré au sort 10 pharmacies dans les 5 plus grandes villes de son secteur. Durant 15 jours, les pharmaciens ayant accepté de participer ont, pour chaque patiente se présentant à la pharmacie avec une ordonnance d'isotrétinoïne, rempli un questionnaire spécifique portant sur la conformité de la prescription (durée de prescription, posologie, présence ou non des mentions légales), sur l'information dispensée à la patiente (ce qu'elle en a retenu et appliqué), et sur le mode de contraception.

### 4.2. Résultats

#### 4.2.1. Première étude (grossesses exposées entre 1987 et 1995)

Cette première étude<sup>[11]</sup> a analysé les grossesses exposées à l'isotrétinoïne notifiées entre la commercialisation du Roaccutane<sup>®</sup> et 1995. En 9 ans, 318 grossesses exposées pendant la période à risque tératogène ont été recensées. Parmi elles, 51 (16 %) femmes étaient enceintes avant le début du traitement par isotrétinoïne, 163 (51 %) avaient débuté leur grossesse pendant le traitement et 104 (33 %) moins d'un mois après son arrêt. Chez les femmes ayant débuté une grossesse pendant le traitement, la grossesse était consécutive à un échec de contraception (27 %), une contraception mal suivie (59 %), mais également à l'absence de contraception (14 %). Tandis que pour les femmes ayant débuté une grossesse moins d'un mois après l'arrêt du traitement, la grossesse était fréquemment

consécutives à l'absence de contraception (62 %), cette dernière étant le plus souvent stoppée en même temps que l'isotrétinoïne, et plus rarement à un échec de contraception (21 %) ou à une contraception mal suivie (17 %). Dans cette étude, 81 % des grossesses avaient été interrompues (interruption volontaire de grossesse [IVG] ou interruption médicale de grossesse [IMG]) et 7 cas de malformations ont été rapportés. L'incidence des grossesses survenues pendant la période à risque tératogène a été estimée entre 0,2 et 0,7 pour 1 000 femmes en âge de procréer. Les résultats de cette étude ont conduit à intensifier les recommandations sur la conduite du traitement en 1997 (modification d'AMM du 7 mars 1997). Il s'agissait en particulier de la mise à disposition des patientes d'une notice explicative, d'un accord de soins et de contraception qu'elles devaient signer, et de la mention sur l'ordonnance par le médecin de la réalisation du test de grossesse, de l'existence d'une contraception et de l'information de la patiente (tableau I).

#### 4.2.2. Deuxième étude (grossesses exposées entre 1997 et 1998)

L'objectif de cette 2<sup>e</sup> étude<sup>[12]</sup> était d'estimer si l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne avait diminué après la mise en œuvre des nouvelles modalités de prescription, et de vérifier l'application de ces dernières.

En 18 mois, 37 grossesses exposées pendant la période à risque tératogène ont été enregistrées. Elles étaient consécutives à un échec de contraception dans 28 % des cas, à une contraception mal prise ou arrêtée dans 52 % des cas et à l'absence de contraception dans 20 % des cas. Dans 8 cas (21 %), il s'agissait d'une automédication (dont 5 fois chez des femmes déjà enceintes). Dans ce suivi, 86 % des grossesses ont été interrompues (IVG ou IMG) et 5 cas de malformations ont été rapportés. L'incidence des grossesses exposées à Roaccutane<sup>®</sup> après les nouvelles modalités de prescription était estimée à 0,6 pour 1 000 femmes en âge de procréer IC 95 % [0,4-0,8]. Cette incidence était peu différente de celle observée dans le suivi précédent.

L'application du renforcement des modalités de prescription a été évaluée à partir d'un échantillon de 169 ordonnances provenant de 105 pharmacies tirées au sort et ayant accepté de participer. Parmi ces 169 ordonnances, 34 % ne comportaient pas toutes les mentions légales et seules 18 % des patientes avaient une ordonnance rédigée correctement, une contraception conforme à l'AMM et une information correctement donnée et comprise.

Les anomalies portaient sur :

- la prescription : la contraception ou le test de grossesse n'étant pas réalisés conformément à l'AMM (en particulier sur les ordonnances émanant de médecins généralistes) ;
- la délivrance : réalisée alors que toutes les mentions nécessaires ne figuraient pas sur l'ordonnance ;
- le suivi insuffisant par les patientes du contrat de soin et de contraceptions. Dans cette deuxième étude, bien que les re-

commandations les plus importantes aient été mieux suivies depuis le renforcement des modalités de prescription, il persistait 12 % des patientes sans contraception et 16 % avaient une contraception non conforme à l'AMM (en particulier Diane<sup>®</sup>).

À la suite de cette étude, l'AMM de l'isotrétinoïne a été à nouveau modifiée en 2001 (modification d'AMM 6 août 2001 et 25 septembre 2001). Les principales modifications intégraient notamment l'obligation d'un accord de soins et de contraception de la patiente, une prescription limitée à 1 mois chez les femmes en âge de procréer, la délivrance au plus tard 7 jours après la réalisation du test plasmatique de grossesse dont la date devait figurer sur l'ordonnance (annexe 1).

À partir de 2001, l'AMM a été accordée à plusieurs génériques d'isotrétinoïne : Curacné<sup>®</sup>, Procuta<sup>®</sup>, Contracné<sup>®</sup>, isotrétinoïne TEVA<sup>®</sup>, isotrétinoïne Qualimed<sup>®</sup> et isotrétinoïne Merck<sup>®</sup>.

#### 4.2.3. Troisième étude (grossesses exposées entre 1999 et 2002)

En 2003, l'Afssaps a souhaité que l'impact des nouvelles modalités de prescription et de délivrance de l'isotrétinoïne prises en 2001 soit évalué. Une troisième étude<sup>[13]</sup> est alors réalisée selon la même méthodologie que les précédentes conjointement à une enquête auprès de 45 pharmacies réparties en France.

En 4 ans, 103 dossiers d'exposition à l'isotrétinoïne pendant la période à risque tératogène ont été enregistrés (97 % avec Roaccutane<sup>®</sup> et 3 % avec Curacné<sup>®</sup> Gé). Il s'agissait de grossesses débutées moins d'un mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne dans 37 % des cas, de grossesses débutées pendant le traitement dans 43 % des cas et de grossesses déjà en cours lors de l'instauration de l'isotrétinoïne dans 20 % des cas. Lorsque cette information était connue, la grossesse était secondaire à un échec de contraception (13 %), une contraception mal prise (20 %) ou arrêtée (17 %) ou à l'absence de prescription d'une contraception (31 %). Une automédication était retrouvée dans 9 % des cas. L'évolution était une interruption de grossesse dans 87 % des cas et une fausse couche spontanée dans 3 % des cas. Sur les 7 enfants nés, 1 était polymalformé. Dans ce suivi, l'incidence des malformations était de 25 %. L'incidence des grossesses notifiées exposées à l'isotrétinoïne pendant la période à risque était estimée entre 0,32 [0,26-0,38] et 0,96 [0,77-1,15] pour 1 000 femmes en âge de procréer, donc proche de celle de l'enquête précédente. Cependant, en prenant en compte la période d'AMM pour l'analyse, l'incidence des grossesses avait très légèrement diminué après les modifications d'AMM de 2001, cette légère diminution portant notamment sur les grossesses débutées pendant le traitement (0,15 [0,11-0,19] puis 0,11 [0,06-0,20] pour 1 000).

L'enquête réalisée auprès de 45 pharmacies réparties en France a permis de recueillir un échantillon de 68 ordonnances. Parmi elles, seules 23 (34 %) comportaient toutes les mentions légales, ce qui était proche des résultats de la précédente enquête. La contraception

Tableau I. Évolution de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne (n = 749).

	Étude 1	Étude 2	Étude 3	Étude 4	Étude 5	
Période couverte	1987 à juin 1995	mars 1997 à décembre 1998	janvier 1999 à décembre 2002	janvier 2003 à décembre 2006	janvier 2007 à décembre 2011	
Durée de l'étude	102 mois	22 mois	48 mois	48 mois	Avant RPPG** : 29 mois Après RPPG** : 31 mois	
Nombre de grossesses exposées	318	37	103	147	136	
Ventes isotrétinoïne (kg)	-	1 176	3 000	2 755	83 47	
					2 866 1 607 1 259	
Incidence totale estimée (pour 1 000 femmes exposées)						
minimum [IC 95 %]*	<b>0,20 [0,18 - 0,21]</b>	<b>0,31 [0,21 - 0,42]</b>	<b>0,32 [0,26 - 0,38]</b>	<b>0,41 [0,34 - 0,49]</b>	<b>0,44 [0,35 - 0,54]</b>	<b>0,32 [0,23 - 0,42]</b>
maximum [IC 95 %]*	<b>0,80 [0,70 - 0,90]</b>	<b>0,93 [0,63 - 1,25]</b>	<b>0,96 [0,77 - 1,15]</b>	<b>1,24 [1,04 - 1,46]</b>	<b>1,31 [1,05 - 1,63]</b>	<b>0,95 [0,70 - 1,25]</b>
Grossesses débutées moins d'un mois après arrêt de l'isotrétinoïne	n = 104 (33 %) 0,06 [0,04 - 0,08] 0,30 [0,23 - 0,33]	n = 8 (22 %) 0,07 [0,03 - 0,13] 0,20 [0,09 - 0,40]	n = 38 (37 %) 0,12 [0,08 - 0,16] 0,35 [0,24 - 0,48]	n = 34 (23 %) 0,09 [0,06 - 0,13] 0,28 [0,19 - 0,40]	n = 21 (31 %) 0,11 [0,07 - 0,17] 0,33 [0,20 - 0,50]	n = 11 (26 %) 0,07 [0,04 - 0,13] 0,21 [0,11 - 0,38]
Grossesses débutées pendant le traitement par isotrétinoïne	n = 163 (51 %) 0,10 [0,03 - 0,11] 0,40 [0,33 - 0,49]	n = 10 (27 %) 0,15 [0,08 - 0,23] 0,45 [0,24 - 0,69]	n = 44 (43 %) 0,13 [0,10 - 0,18] 0,41 [0,29 - 0,54]	n = 89 (61 %) 0,25 [0,20 - 0,30] 0,75 [0,60 - 0,92]	n = 37 (55 %) 0,19 [0,14 - 0,27] 0,58 [0,41 - 0,80]	n = 24 (57 %) 0,15 [0,10 - 0,23] 0,46 [0,30 - 0,69]
Grossesses en cours avant le traitement par isotrétinoïne	n = 51 (16 %) 0,03 [0,02 - 0,04] 0,10 [0,03 - 0,17]	n = 11 (30%) 0,09 [0,05 - 0,16] 0,28 [0,14 - 0,50]	n = 19 (18%) 0,06 [0,03 - 0,09] 0,18 [0,10 - 0,27]	n = 24 (16 %) 0,06 [0,04 - 0,10] 0,20 [0,12 - 0,30]	n = 9 (13 %) 0,05 [0,02 - 0,09] 0,14 [0,06 - 0,27]	n = 7 (17 %) 0,05 [0,02 - 0,14] 0,14 [0,05 - 0,28]

\* posologie minimale [0,5 mg/kg/j pendant 4 mois] et posologie maximale [1 mg/kg/j pendant 6 mois]

\*\* RPPG : renforcement du programme de prévention des grossesses

était conforme dans 78 % des cas et l'information reçue par les femmes avait été retenue et appliquée par 38 % d'entre elles. Enfin, seules 6 patientes (9 %) avaient une ordonnance correctement rédigée, une contraception conforme à l'AMM, avaient respecté les délais de prescription et de délivrance par rapport au test de grossesse et avaient reçu une information correcte et l'avaient comprise, ce résultat étant inférieur à celui observé dans l'enquête précédente (18 %). Cependant, par rapport à la 1<sup>re</sup> enquête, le test de grossesse avant traitement avait été plus souvent prescrit (96 % versus 85 %) et moins de femmes étaient sans contraception au moment de la délivrance d'isotrétinoïne (4 % versus 12 %). Aucune des 7 ordonnances rédigées par un médecin généraliste n'était conforme alors que 69 % des 61 ordonnances rédigées par un dermatologue étaient conformes.

Ainsi, les nouvelles modalités de prescription et de délivrance mises en place en 2001 avaient été suivies d'une diminution de l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne, mais il apparaissait clairement que le risque de grossesse exposée persistait. Par ailleurs, l'étude auprès des pharmaciens avait mis en exergue les insuffisances de la prescription (test de grossesse) et le défaut

d'information des patientes, qui n'appliquaient pas le contrat de soins et de contraception.

Un nouveau générique a obtenu l'AMM en 2002 (isotrétinoïne Biogaran<sup>®</sup>) et Schering SA a déposé une demande d'AMM pour un générique d'isotrétinoïne en procédure de reconnaissance mutuelle (État-membre de référence Grande-Bretagne). En raison de la persistance d'objections majeures soulevées par la France concernant les mesures de prévention des grossesses chez les femmes en âge de procréer, l'Affsaps a déclenché une procédure d'arbitrage auprès du Comité des spécialités pharmaceutiques de l'Agence européenne pour l'évaluation des produits de santé (*European agency for the evaluation of medicinal products* ou EMEA) en application de l'article 29 de la directive 2001/83/EC<sup>[14]</sup> avec comme conséquence un nouvel arbitrage pour Roaccutane<sup>®</sup> en mai 2002 (article 30 de la directive 2001/83/EC) afin d'harmoniser le résumé des caractéristiques de ce produit (RCP) dans l'ensemble de la Communauté européenne. Pour ces 2 procédures d'arbitrage, la Grande-Bretagne a été nommée rapporteur et la France co-rapporteur. Après d'âpres discussions entre les 2 pays sur certains points concernant la grossesse,

le comité des spécialités pharmaceutiques a statué sur les 2 arbitrages en avril 2003 et la Communauté européenne a fait parvenir sa décision finale en octobre 2003, cette dernière se traduisant par l'allègement des contraintes de prescription.

Ainsi, l'application des recommandations n'était plus nécessaire chez les femmes pour lesquelles le prescripteur « estime qu'il existe des raisons convaincantes indiquant l'absence de tout risque de grossesse » ; la description du type de contraception recommandé était moins précise « au minimum 1 contraception efficace, de préférence 2 méthodes complémentaires dont 1 locale » et l'obligation du test de grossesse mensuel avait disparu (« pendant le traitement : la nécessité de pratiquer chaque mois un test de grossesse devra être déterminée en fonction des pratiques locales et tenir compte de l'activité sexuelle de la patiente et du déroulement des cycles menstruels »). Les autres modifications portaient sur la mise en place d'un « programme de prévention des grossesses » (PPG) comprenant une brochure sur la contraception destinée aux patientes. Un certain nombre de mesures, telles que la signature de l'accord de soins et de contraception par les femmes avant le début du traitement, ou la fréquence du test de grossesse à pratiquer au cours du traitement, étaient laissées à la décision de chaque État-membre, charge au titulaire de l'AMM de revoir avec chacune des autorités compétentes l'implémentation du PPG. Ces rectificatifs de l'AMM ont été insérés dans le RCP de Roaccutane<sup>®</sup> en 2005, de Curacné<sup>®</sup> et Procuta<sup>®</sup> en 2006, et de Contracné<sup>®</sup> en 2007 (annexe 2).

#### 4.2.4. Quatrième étude (grossesses exposées entre 2003 et 2006)

En 2007, la multiplication des génériques (isotrétinoïne EG labo<sup>®</sup> -AMM le 18 octobre 2004 et Contracné<sup>®</sup> 40 mg -AMM le 17 février 2005) et les modifications des RCP incitant au relâchement des contraintes chez la femme en âge de procréer, ont conduit l'Afssaps à demander une nouvelle étude<sup>[15]</sup> relative aux grossesses exposées à l'isotrétinoïne.

En 4 ans, 147 dossiers d'exposition à l'isotrétinoïne pendant la période à risque tératogène ont été enregistrés. Les spécialités concernées étaient le Roaccutane (54 %), le Curacné (31 %), le Procuta (12 %) et le Contracné (1 %). Il s'agissait de grossesses débutées moins d'un mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne (23 %), de grossesses débutées pendant le traitement (61 %) et de grossesses déjà en cours lors de l'instauration de l'isotrétinoïne (16 %). La grossesse était secondaire à un échec de contraception (48 %), une contraception mal prise (17 %), un arrêt de contraception (3 %) ou à une absence de contraception (32 %). Lorsque la contraception était renseignée, elle n'est pas en accord avec les recommandations (contraception locale, micro-progestatif ou acétate de cyprotérone) pour 23 % des patientes. Lorsque les circonstances de prise étaient connues, il s'agissait d'une automédication dans 23 % des cas. La grossesse était interrompue dans 73 % des cas, mais elle était poursuivie dans 23 %. L'incidence des malformations a été évaluée à

4,5 % IC 95 % [0,5-15,4]. L'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne a été estimée, en fonction de la posologie utilisée, entre 0,41 et 1,24 pour 1 000 femmes traitées en âge de procréer. Ainsi, pour une même durée d'étude, alors que les ventes d'isotrétinoïne avaient diminué, le nombre de grossesses exposées était plus élevé que lors de l'étude précédente. Cette augmentation de l'incidence des grossesses exposées, d'environ 30 %, s'expliquait par un plus grand nombre de grossesses débutant pendant le traitement, dont l'incidence avait doublé. En revanche, l'incidence des grossesses débutées moins d'un mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne et de celles déjà en cours lors de l'instauration de l'isotrétinoïne étaient stables. En dépit de toutes les mesures prises, la proportion de femmes en âge de procréer exposées à l'isotrétinoïne sans contraception n'était pas modifiée (32 % versus 31 %) et lorsqu'il existait une contraception, cette dernière n'était pas conforme aux recommandations dans 23 % des cas.

Suite à cette étude, le PPG (initié en France en 1997 et mis en place en 2004 dans l'ensemble des États membres) a de nouveau été renforcé par l'Afssaps en 2009. Les nouvelles mesures de minimisation du risque mises en place le 28 mai 2009, par le biais d'un renforcement du plan de prévention des grossesses (RPPG) ont été ciblées sur les conditions de prescription et de délivrance : toutes les patientes en âge de procréer doivent ainsi recevoir un carnet-patient rappelant les conditions du PPG. Ce carnet-patient, disponible sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé (ANSM), doit être distribué par les laboratoires commercialisant l'isotrétinoïne et sa présentation est obligatoire pour toute prescription et toute délivrance d'isotrétinoïne chez une femme en âge de procréer depuis le 15 mars 2010.<sup>[16]</sup> Il rappelle la nécessité d'utiliser une contraception efficace depuis au moins 4 semaines, de présenter un test sérologique de grossesse négatif, réalisé dans les 3 jours précédant la première prescription.

Ainsi, pour toute prescription et délivrance d'isotrétinoïne, toutes les conditions suivantes doivent être remplies :

- les patientes doivent présenter leur carnet à chaque consultation et lors de chaque délivrance ;
- le carnet-patient doit comporter les dates et les résultats des tests de grossesses ;
- avant toute délivrance, le pharmacien doit s'assurer que le carnet-patient mentionne la date du test de grossesse et que l'ordonnance date de moins de 7 jours et il ne doit pas délivrer le médicament si ces conditions ne sont pas respectées ;
- enfin, avant toute prescription, l'accord de soins et de contraception doit avoir été lu, compris et signé par la patiente et un exemplaire doit être conservé dans le carnet-patient.

#### 4.2.5. Cinquième étude (grossesses exposées entre 2007 et 2011)

En 2011, l'ANSM a souhaité que l'impact du RPPG, mis en place en mars 2010, soit évalué selon la même méthodologie que les études précédentes.

En 5 ans, 136 dossiers d'exposition à l'isotrétinoïne pendant la période à risque tératogène ont été recueillis et analysés. Il s'agissait d'une grossesse débutée pendant le traitement (56 %), moins d'un mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne (29 %) ou déjà en cours lors de l'instauration de l'isotrétinoïne (15 %) ; dans 20 % des cas, la période d'exposition n'a pas pu être précisée. Lorsque le statut contraceptif était documenté (68 %), la grossesse était secondaire à une absence de contraception dans 32 % des cas et à un échec de contraception dans 68 % des cas, en raison d'une mauvaise observance (79 %) ou d'une inefficacité de la méthode (21 %). La contraception n'était pas en accord avec les recommandations pour 12 % des patientes. Lorsque les circonstances de prise étaient connues (26 %), l'isotrétinoïne avait été prise en automédication dans 33 % des cas, circonstance qui diminue depuis la mise en place du RPPG (proportion 4 fois moindre). La grossesse a eu comme issue, une interruption médicale dans 69 % des cas, une fausse couche dans 8 % des cas, une mort *in utero* dans 1 % des cas, et une naissance dans 22 % des cas. Sur les 24 enfants nés, aucun n'était porteur de malformations et sur les 28 interruptions de grossesse pour lesquelles un examen fœtal était disponible, un fœtus avait une agénésie vermienne. L'incidence des malformations a été estimée à 3,6 % IC 95 % [0,1-18]. L'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne a été estimée, en fonction de la posologie utilisée, entre 0,39 et 1,18 pour 1 000 femmes traitées en âge de procréer. Elle était comprise entre 0,44 et 1,31 avant la mise en place du RPPG et 0,32 et 0,95 après sa mise en place. L'incidence des grossesses débutées avant le traitement est restée stable (tableau I). L'incidence des grossesses débutées moins d'un mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne et des grossesses débutées pendant le traitement ont diminué par rapport au suivi précédent.

## 5. Discussion

Après le thalidomide, l'isotrétinoïne est probablement l'un des médicaments les plus tératogènes. Mais l'étendue de la population cible, qui est en grande partie constituée de femmes en âge de procréer, justifie de prendre toutes les mesures possibles afin de limiter le nombre de grossesses exposées. Malgré la mise en place de plusieurs mesures de réduction du risque, ces 5 études ont toutes montré qu'il persistait un nombre élevé de grossesses exposées à l'isotrétinoïne.

Le dernier renforcement du PPG mis en place en France en mars 2010 semble s'être traduit par un infléchissement de l'incidence des grossesses exposées. Mais cette diminution n'a porté que sur les grossesses débutées moins d'un mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne et sur les grossesses débutées pendant le traitement, témoignant peut-être d'une meilleure information et/ou compréhension des patientes sur la nécessité d'une contraception et de sa poursuite 1 mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne. En revanche, l'incidence des grossesses débutées avant le traitement est restée stable et la part des femmes sans contraception, d'environ 30 %, n'a pas diminué par rapport à l'étude précédente. L'effet le plus visible du renforcement

du PPG est probablement la diminution de l'automédication, en particulier pour les grossesses déjà en cours au début du traitement, ce qui témoigne vraisemblablement d'un accès plus difficile à l'isotrétinoïne.

L'incidence des grossesses débutant pendant le traitement, qui a beaucoup augmenté lors de la 4<sup>e</sup> étude, est en nette diminution. Le renforcement récent du PPG s'est donc traduit par une certaine amélioration des pratiques, avec un retour à une incidence de grossesses exposées identique à celle observée avant la modification de l'AMM européenne en 2004, qui avait rendu la prescription moins contraignante. Mais, cette diminution, non significative, nécessite d'être confirmée en raison de la trop courte période d'étude. Par ailleurs, ces résultats sont à discuter au regard des limites méthodologiques de ces études. En effet, elles reposent sur l'analyse des questions et des déclarations spontanées des grossesses exposées à l'isotrétinoïne et non sur leur effectif réel. Seule une étude canadienne a estimé l'incidence des grossesses chez des femmes traitées par isotrétinoïne par une étude prospective réalisée à partir de bases de données : parmi les 8 607 femmes ayant eu une prescription d'isotrétinoïne entre 1984 et 2002, 158 ont débuté une grossesse (dont 10 % ont été poursuivies) soit une incidence estimée à 32,7 pour 1 000 patientes-années.<sup>[17]</sup>

Dans nos 2 dernières études, la proportion de grossesses menées à terme malgré une exposition à l'isotrétinoïne pendant la période à risque (respectivement 22 % et 23 %) est élevée pour un médicament classé comme tératogène puissant (tableau II). Ce fait est difficile à expliquer. L'existence sur le marché français de plusieurs génériques d'isotrétinoïne ayant un nom de fantaisie (Curacné<sup>®</sup>, ...) peu évocateur du principe actif qu'ils contiennent, pourrait en partie expliquer qu'ils ne soient pas reconnus comme des médicaments tératogènes. Par ailleurs, dans la dernière étude la moitié des grossesses qui ont été poursuivies avaient débuté dans le mois suivant l'arrêt de l'isotrétinoïne, ce qui peut être perçu comme un élément rassurant, ce d'autant que certaines étaient à risque probablement nul (car débutées plus de 15 jours après l'arrêt). Enfin, en cas de grossesse découverte tardivement, la normalité de l'échographie morphologique peut également conduire la femme à souhaiter poursuivre sa grossesse. En l'absence de données sur les motifs ayant conduit à poursuivre la grossesse, il est difficile d'aller plus loin, mais il faudrait être certain que toutes ces femmes avaient reçu une information adaptée sur les risques pour le nouveau-né à naître.

L'incidence des malformations, estimée dans cette étude à 3,6 %, est, comme celle de l'étude précédente, bien inférieure à l'incidence communément admise, d'environ 30 %. Cependant, dans la mesure où il n'est pas possible de ne retenir que les grossesses suivies prospectivement, nos études (qui colligent des cas prospectifs et rétrospectifs) ne peuvent pas être utilisées pour estimer une incidence. Il est possible que s'agissant d'un tératogène connu, les praticiens soient maintenant plus enclins à déclarer une grossesse ayant donné naissance à un enfant sans malformation, qu'une grossesse compliquée de malformations. Par ailleurs, le nombre de dossiers faisant état d'un suivi du nouveau-né à distance de la naissance est faible et certaines malformations ont pu être découvertes plus

**Tableau II.** Évolution des grossesses exposées à l'isotrétinoïne pour chaque étude.

	Étude 1	Étude 2	Étude 3	Étude 4	Étude 5	Total
Période	1987/ 1995	1997/ 1998	1999/ 2002	2003/ 2006	2007/ 2011	
<b>Grossesses exposées pendant la période à risque</b>	318	37	103	147	136	<b>741</b>
<b>Grossesses avec issue connue</b>	245 (77 %)	28 (76 %)	69 (67 %)	103 (70 %)	108 (79 %)	<b>553 (75 %)</b>
<b>Fausse couches spontanées</b>	6	2	2	7	9	<b>26</b>
<b>Interruptions de grossesses</b>	199 (81 %)	24 (86 %)	60 (87 %)	73 (71 %)	74 (69 %)	<b>430 (78 %)</b>
<b>Mort <i>in utero</i></b>	0	0	0	0	1	<b>1</b>
<b>IMG pour malformation</b>	?	5 (18 %)	3 (4 %)	2 (2 %)	1 (1 %)	<b>11 (2 %)</b>
<b>Naissances</b>						
- sans malformations	33 (13 %)	2 (7 %)	6 (9 %)	20 (19 %)	24 (22 %)	<b>85 (15 %)</b>
- avec malformations	7	0	1	3	0	<b>11</b>
<b>Fœtus</b>						
avec malformations*	7/40	5/12	4/16	5/44	1/28	<b>22/133</b>
incidence	17 %	41 %	25 %	11 %	3,6 %	<b>16 %</b>
[IC à 95 %]**	[7-33]	[15-72]	[7-52]	[4-25]	[0,1-18]	<b>[10-23]</b>

\* rapporté au nombre de naissance et au nombre d'IMG avec examen anatomopathologique

\*\* incidence estimée sur les appels prospectifs et rétrospectifs (car données insuffisantes pour ne retenir que les appels prospectifs)

**IMG** : interruption médicale de grossesse

tardivement. Enfin, il n'est pas possible d'exclure une sous-estimation liée à la faible taille de l'échantillon. Cependant, si l'on collige l'ensemble des malformations observées lors de ces 5 études (tableau II), l'incidence globale des malformations, sur 553 grossesses exposées d'évolution connue, est de 14 %, donc plus proche des estimations initiales faites par Lammer<sup>[6]</sup> et Dai.<sup>[7]</sup>

Depuis la mise sur le marché de l'isotrétinoïne de nombreuses mesures ont été mises en place dans la plupart des pays afin que l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne soit la plus faible possible. Ainsi aux USA, le programme « SMART » mis en place en 2002 a été remplacé en 2006 par « iPledge » qui comporte des obligations plus strictes que le programme français (nécessité de deux tests de grossesse négatifs avant de débiter l'isotrétinoïne et utilisation simultanée de deux méthodes de contraception fiables). Mais la plupart des auteurs s'accordent pour dire que ces programmes, comme ceux mis en place dans d'autres pays, n'ont pas l'efficacité escomptée et n'ont pas conduit à diminuer suffisamment l'incidence des grossesses exposées.<sup>[18-21]</sup>

Cependant, ces programmes ayant été conçus pour que toutes les grossesses soient évitées, leur défaillance n'est donc pas due aux programmes eux-mêmes, mais au fait qu'ils ne soient pas appli-

qués.<sup>[22]</sup> Ce qui est confirmé par les 5 études françaises, qui ont toutes montré que les recommandations n'étaient pas toujours suivies par les professionnels de santé et les patientes.

## 6. Conclusion

Malgré les renforcements successifs des recommandations concernant la prescription et la délivrance de l'isotrétinoïne chez la femme en âge de procréer, il est clair que toutes les grossesses survenant chez les femmes traitées par isotrétinoïne ne peuvent pas être évitées. Le manque d'efficacité des différents programmes mis en place pour prévenir ces grossesses est souvent souligné. Ce ne sont pas les programmes qu'il faut remettre en cause, mais leur application. En effet, la plupart des grossesses exposées en raison de l'absence de contraception ou de la non-réalisation du test de grossesse avant le début du traitement auraient été évitées si le programme avait été appliqué par les professionnels de santé et les patientes. Ces insuffisances portent autant sur la prescription (absence de contraception ou de prescription du test de grossesse), sur l'information incomplète ou non comprise donnée à la patiente,

que sur la délivrance de l'isotrétinoïne qui ne devrait pas avoir lieu lorsque les conditions de prescription ne sont pas toutes respectées. La mise en place du carnet patiente aurait dû permettre de corriger ces insuffisances, mais ce dernier n'est pas distribué systématiquement à tout médecin, alors que tout médecin peut prescrire de l'isotrétinoïne.

Si l'on veut éviter la survenue de grossesses à risque tératogène élevé et « évitables », il semble indispensable de restreindre la prescription initiale de l'isotrétinoïne aux dermatologues, qui disposent du carnet patiente et qui connaissent mieux les contraintes de sa prescription. Il semble également nécessaire de conditionner de façon plus stricte la délivrance de l'isotrétinoïne au respect des modalités de prescription définies par l'AMM.

**Conflits d'intérêts.** Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer.

**Abréviations.** Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; CRAT : centre de renseignement sur les agents tératogènes ; CRPV : centre régional de pharmacovigilance ; EMA : *European medicines agency* ; EMEA : *European agency for the evaluation of medicinal products* ; IMG : interruption médicale de grossesse ; IVG : interruption volontaire de grossesse ; PPG : programme de prévention des grossesses ; QI : quotient intellectuel ; RCP : résumé des caractéristiques du produit ; RPPG : renforcement du plan de prévention des grossesses ; SNC : système nerveux central.

## Références

- Berbis P. EMC : dermatologie Rétinoïdes (98-938-A-10). Paris Elsevier Masson SAS, Paris, 2009
- Nau H. Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all-trans-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S183-7
- Hummler H, Korte R, Hendrickx AG. Induction of malformations in the cynomolgus monkey with 13-cis retinoic acid. *Teratology* 1990; 42: 263-72
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, *et al*. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 837-41
- Guillonnet M, Jacqz-Aigrain E. Les effets tératogènes de la vitamine A et de ses dérivés. *Arch Pediatr* 1997; 4: 867-74
- Lammer EJ, Hayes AM, Schunior A, *et al*. Risk for major malformation among human fetuses exposed to isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Teratology* 1987; 35: 68A [abstract]
- Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 599-606
- Rosa FW. Isotretinoin dose and teratogenicity. *Lancet* 1987 nov 14; 2(8568): 1154
- Adams J, Lammer EJ. Neurobehavioral teratology of isotretinoin. *Reprod Toxicol* 1993; 7: 175-7
- Adams J, Lammer EJ. Relationship between dysmorphology and neuro-psychological function in children exposed to isotretinoin "in utero". In: Fujii T, Barr GJ, eds. *Functional neuroteratology of short-term exposure to drugs*. Tokyo: Tokyo University Press, 1991: 159-70
- Autret E, Radal M, Jonville-Béra AP, *et al*. Isotrétinoïne (Roaccutane®) chez la femme en âge de procréer : insuffisance de suivi des recommandations de prescription. *Ann Dermatol Venerol* 1997; 124: 518-22
- Autret-Leca E, Jonville-Béra AP, Szafir D, *et al*. Roaccutane® chez la femme en âge de procréer : étude de l'impact du renforcement des recommandations de prescription. *Ann Dermatol Venerol* 2000; 127: 808-13
- Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Mouret E, *et al*. Isotrétinoïne : suivi de l'application des recommandations des prescripteurs chez les femmes en âge de procréer. *Ann Dermatol Venerol* 2005; 132: 415-23
- Layton A, Dreno B, Gollnick H, *et al*. A review of the European directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20: 773-6
- Autret-Leca E, Kreft-Jais C, Elefant E, *et al*. Isotretinoin exposure during pregnancy: assessment of spontaneous reports in France. *Drug Saf* 2010; 33: 659-65
- Afssaps. Isotrétinoïne orale et « carnet-patiente ». Renforcement du programme de prévention des grossesses. 9 mars 2010 [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Isotretinoïne-orale-et-carnet-patiente-Renforcement-du-Programme-de-Prevention-des-Grossesses-Communiqué/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Isotretinoïne-orale-et-carnet-patiente-Renforcement-du-Programme-de-Prevention-des-Grossesses-Communiqué/(language)/fre-FR) Consulté le 18 novembre 2013
- Bérard A, Azoulay L, Koren G, *et al*. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 196-205
- Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, *et al*. Oral isotretinoin and pregnancy prevention programmes. *Br J Dermatol* 2012; 166: 466-7
- Schaefer C. Drug safety in pregnancy: utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in teratology information services. *Congenit Anom (Kyoto)* 2011; 51: 6-11
- Mendelsohn AB, Governale L, Trontell A, *et al*. Changes in isotretinoin prescribing before and after implementation of the system to manage accutane related teratogenicity (SMART) risk management program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 615-8
- Shin J, Cheetham TC, Wong L, *et al*. The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 1117-25
- Crijns HJM, Straus SM, Gispens-de Wied C, *et al*. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review. *Br J Dermatol* 2011; 164: 238-44

**Correspondance et offprints :** Annie-Pierre Jonville-Béra, Centre régional de Pharmacovigilance, de Pharmacopépidémiologie et d'Information sur le Médicament - Pharmacologie clinique ; CHRU de Tours, 37044 Tours Cedex 9, France.  
E-mail : jonville-bera@chu-tours.fr

Annexe 1. Comparaison des AMM des spécialités à base d'isotrétinoïne avant 1997, en 1997 et en 2001.

	AMM avant 1997	Rectificatif AMM 07/03/97	Rectificatifs AMM 06/08/01 et 25/09/01
Conditions de prescription et de délivrance		Prescription restreinte.	Prescription restreinte. - Accord de soins et de contraception de la patiente. - Prescription limitée à 1 mois chez les femmes en âge de procréer. - Nécessité d'une nouvelle prescription après 1 mois de traitement. - Délivrance au plus tard 7 jours après la réalisation du test plasmatique de grossesse dont la date figure sur l'ordonnance.
Prescripteur	<b>De préférence spécialisé en dermatologie.</b> Bonne expérience du maniement des rétinoïdes oraux et parfaite compréhension du risque tératogène de ce médicament.	Bonne expérience du maniement des rétinoïdes oraux et parfaite compréhension du risque tératogène de ce médicament.	Bonne expérience du maniement des rétinoïdes oraux et parfaite connaissance du risque tératogène de ce médicament.
Début de traitement	2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> jour des prochaines règles.	Non précisé.	Début du cycle menstruel et au plus tard 7 jours après le test de grossesse
Consultation de suivi	Non précisé.	Tous les 2 mois	Tous les mois à date fixe
Information - Compréhension - Consentement de la patiente	La patiente doit : être capable de comprendre l'importance du risque tératogène et de suivre les précautions d'emploi, consentir à se soumettre aux mesures contraceptives obligatoires, être informée par le prescripteur des risques encourus en cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement ou au cours du mois suivant son arrêt et avoir été mise en garde de la possibilité d'échec des mesures contraceptives, confirmer avoir bien compris ces mises en garde.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avant prescription :</li> <li><b>Remise</b> à la patiente : <ul style="list-style-type: none"> <li>d'une <b>notice d'information</b>,</li> <li>d'un <b>accord de soins et de contraception</b>.</li> </ul> </li> <li>1<sup>re</sup> prescription : <ul style="list-style-type: none"> <li>évaluation de la compréhension par la patiente du risque tératogène et de la nécessité de suivi,</li> <li><b>recueil de l'accord de soins et de contraception signé</b>.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avant prescription :</li> <li>Remise à la patiente : <ul style="list-style-type: none"> <li>d'une notice d'information ;</li> <li>d'un accord de soins et de contraception.</li> </ul> </li> <li>1<sup>re</sup> prescription : <ul style="list-style-type: none"> <li>évaluation de la compréhension par la patiente du risque tératogène et de la nécessité de suivi ;</li> <li>recueil de l'accord de soins et de contraception signé.</li> </ul> </li> <li>Renouvellement : <ul style="list-style-type: none"> <li>évaluation du niveau de compréhension</li> </ul> </li> </ul>
Contraception	Méthode contraceptive fiable, sans interruption, depuis au moins 1 mois avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et pendant 1 mois après son arrêt. Contraception également si antécédent de stérilité.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avant prescription :</li> <li>Mettre en place ou poursuivre un moyen efficace de contraception : pilule estroprogestative sans oublit ou stérilet (contraception locale associée conseillée). Si contre-indication, pilule microprogestative associée à une contraception locale.</li> <li>Contraception également si infertilité ou absence d'activité sexuelle.</li> <li>1<sup>re</sup> prescription : <ul style="list-style-type: none"> <li>après 1 mois de contraception bien suivie.</li> </ul> </li> <li>fin du traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>poursuite de la contraception pendant 1 mois.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avant prescription :</li> <li>Mettre en place ou poursuivre un moyen efficace de contraception, sauf en cas de stérilité définitive et documentée : pilule estroprogestative sans oublit ou stérilet ou ligature des trompes (contraception locale associée conseillée). Si contre-indication, pilule microprogestative associée à une contraception locale. Définition de la contraception efficace avec mention de l'indice de Pearl pour chacune des mesures citées.</li> <li>Contraception également si absence d'activité sexuelle.</li> <li>1<sup>re</sup> prescription : <ul style="list-style-type: none"> <li>Après 1 mois de contraception bien suivie.</li> </ul> </li> <li>fin du traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>poursuite de la contraception pendant 1 mois.</li> </ul> </li> </ul>
Test de grossesse	Test de grossesse négatif dans les 2 semaines précédant le début du traitement. Test mensuel de grossesse recommandé.	Test de grossesse sérique qualitatif : <ul style="list-style-type: none"> <li>à prescrire avant la 1<sup>re</sup> prescription,</li> <li>contrôle à la 1<sup>re</sup> prescription de la négativité du test datant de mois de 3 jours ;</li> <li>contrôle tous les 2 mois de la négativité du test datant de moins de 3 jours ;</li> <li>à faire 5 semaines après la fin du traitement.</li> </ul>	Test de grossesse sérique qualitatif : <ul style="list-style-type: none"> <li>à prescrire avant la 1<sup>re</sup> prescription ;</li> <li>contrôle à la 1<sup>re</sup> prescription de la négativité du test réalisé au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> jour du cycle menstruel ;</li> <li>contrôle tous les mois de la négativité du test datant de moins de 3 jours ;</li> <li>à faire 5 semaines après la fin du traitement.</li> </ul>
Ordonnance (mention à apposer)	Aucune mesure.	<ul style="list-style-type: none"> <li>1<sup>re</sup> prescription :</li> <li>réalisation récente du test de grossesse ;</li> <li>évaluation du niveau de compréhension ;</li> <li>signature de l'accord de soins et de contraception.</li> <li>Renouvellement : <ul style="list-style-type: none"> <li>réalisation récente du test de grossesse.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1<sup>re</sup> prescription :</li> <li>date du test qualitatif d'hCG plasmatiques ;</li> <li>évaluation du niveau de compréhension ;</li> <li>signature de l'accord de soins et de contraception ;</li> <li>mise en place d'une contraception efficace depuis au moins 1 mois.</li> <li>Renouvellement : <ul style="list-style-type: none"> <li>date du test qualitatif d'hCG plasmatiques ;</li> <li>évaluation du niveau de compréhension ;</li> <li>poursuite d'une contraception efficace.</li> </ul> </li> </ul>

AMM : autorisation de mise sur le marché ; hCG : hormone chorionique gonadotrope

Annexe 2. Comparaison des AMM des spécialités à base d'isotrétinoïne en 2001 et avis CE de 2004.

	AMM 2001	AMM 2004
<b>Indication</b>	- Acné sévère (nodulaire et conglobata). - Acné ayant résisté à un traitement classique d'au moins 3 mois (antibiotique associé à un traitement local). Femmes en âge de procréer.	<b>Acnés sévères (telles que acné nodulaire, conglobata ou susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées d'antibiotique et de traitement topique.</b> Femmes en âge de procréer même si la femme déclare n'avoir aucune activité sexuelle <b>sauf si le prescripteur « estime qu'il existe des raisons convaincantes indiquant l'absence de tout risque de grossesse ».</b>
<b>Personnes concernées par le plan de prévention de grossesse</b>	Femmes en âge de procréer.	Femmes en âge de procréer même si la femme déclare n'avoir aucune activité sexuelle <b>sauf si le prescripteur « estime qu'il existe des raisons convaincantes indiquant l'absence de tout risque de grossesse ».</b>
<b>Contraception</b>	Contraception efficace depuis au moins 1 mois, pendant la durée du traitement et 1 mois après l'arrêt de Roaccutane®. <b>Pas de contraception en cas de stérilité définitive et documentée par la patiente.</b> 1 contraception si OP sans oublier 2 contraceptions recommandées dont 1 locale si DIU, ligature des trompes, et 2 nécessaires dont 1 locale si progestatif microdosé.	Contraception efficace ininterrompue débutant 1 mois avant début de TT, pendant toute la durée du TT et se prolongeant 1 mois après la fin du TT.  <b>Au minimum 1 contraception efficace, de préférence 2 méthodes complémentaires dont 1 locale.</b>
<b>Test de grossesse type</b>	Béta-HCG plasmatique (dosage qualitatif).	Test validé par les autorités sanitaires locales et médicalement supervisé (en France idem/ auparavant)
<b>Fréquence</b>	- Avant début du Roaccutane® : le 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> jour des règles juste avant début du TT. - Pendant le TT : tous les mois avant chaque consultation à date fixe. - 5 semaines après la fin du TT.	- avant début du TT : <b>1<sup>er</sup> test de grossesse recommandé avant de débiter une contraception, 2<sup>e</sup> test lors de la visite de prescription initiale ou dans les 3 jours qui précèdent ;</b> - pendant le TT : « la nécessité de pratiquer chaque mois un test de grossesse devra être déterminée en fonction des pratiques locales et tenir compte de l'activité sexuelle de la patiente et du déroulement des cycles menstruels » (inchangé en France) <b>Si indiqué, test fait le jour de la visite ou dans les 3 j précédents ;</b> - 5 semaines après la fin du TT.
<b>Durée de prescription</b>	Limitée à 1 mois pour les femmes en âge de procréer. La poursuite du TT nécessite une nouvelle prescription.	Idem
<b>Début de traitement</b>	Le plus tôt possible après la réalisation du test de grossesse et au plus tard dans les 7 j suivants la réalisation du test de grossesse (qui doit être négatif).	<b>Dans l'idéal, le test de grossesse, la prescription et la délivrance sont réalisés le même jour. La délivrance doit avoir lieu dans les 7 jours au maximum suivants sa prescription.</b>
<b>Documents distribués aux femmes</b>	- Accord de soins et de contraception. - Notice d'information Roaccutane® avant la prescription.	- Idem. - Idem. - <b>Brochure sur la contraception.</b>
<b>Autres documents</b>	Tableaux de suivi homme et femme destinés aux médecins. Modèle d'ordonnance.	- Tableaux de suivi hommes et femmes, modèles d'ordonnance destinés aux médecins. - <b>Guide du pharmacien.</b>
<b>Mentions obligatoires sur ordonnance</b>	- Ordonnance initiale - signature accord de soins ; - mise en place d'une contraception efficace depuis au moins 1 mois ; - évaluation du niveau de compréhension de la patiente ; - date du test de grossesse ; - Ordonnance de renouvellement - poursuite d'une contraception efficace ; - évaluation du niveau de compréhension de la patiente ; - date du test de grossesse.	Idem. <b>Sauf</b> - Mise en place <b>d'au moins</b> une méthode de contraception depuis au moins 1 mois.

AMM : autorisation de mise sur le marché ; **DIU** : dispositif intra-utérin ; **hCG** : hormone chorionique gonadotrope ; **OP** : oestro progestatif ; **TT** : traitement