

Dossier thématique

Acné, dépression, isotrétinoïne

Synthèse des données disponibles et des pratiques dermatologiques

mars 2011

Conseil de Coordination de la Dermatologie

Le Conseil de Coordination de la Dermatologie (CCD) est né de la volonté de la SFD (Société Française de la Dermatologie), du SNDV (Syndicat National des Dermatologues Vénérologues), de la FFFCEDV (Fédération Française de Formation Continue et d'Évaluation en Dermatologie-Vénérologie) et du CEDEF (Collège des Enseignants en Dermatologie de France) de représenter conjointement la spécialité de Dermatologie.

Maison de la Dermatologie

25 rue la Boétie, Paris 8^e

Contact : Aitana MAC GOWAN

Tél. : 01 49 70 43 30 - aitana.macgowan@cohnwolfe.com

Sommaire du dossier

Acné, dépression, isotrétinoïne

Synthèse p. 3

FICHE 1 p. 4

Evolution des mesures prises en France au sujet de l'isotrétinoïne

- Evolutions successives du RCP
- Amendements à la notice du patient
- Les mesures de communication des Autorités

FICHE 2 p. 10

Les études sur un éventuel lien entre traitement et suicide

- Isotrétinoïne et syndrome dépressif : où en est-on ?
- Analyse des données de la littérature
- Principales références utiles

ANNEXES :

Inscription dans le Résumé des caractéristiques du produit p. 14

Information presse p. 16

Synthèse Traitement de l'acné par isotrétinoïne

En janvier 2011, l'AFSSAPS a publié une liste de 77 médicaments sous surveillance, dont l'isotrétinoïne orale, avec comme motifs du suivi le commentaire suivant : « *Enquête en raison du risque tératogène et des problèmes psychiatriques* ». Cette décision mérite explication et commentaires. Tel est l'objet de ce dossier.

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 », comme le précise le Résumé des Caractéristiques du Produit (Annexe 1). Le rapport bénéfice-risque de l'isotrétinoïne a été évalué comme étant favorable dans le cadre du respect de cette indication et des mesures de suivi prévues par les mentions légales.

L'isotrétinoïne est actuellement commercialisée en France dans 4 spécialités génériques : Contracné® (laboratoires Bailleul-Biorga), Curacné® (laboratoires Pierre-Fabre), Procuta® (laboratoires Expanscience), Isotrétinoïne Teva® (laboratoires Téva). Il est important de préciser que le groupe Roche a cessé de commercialiser son isotrétinoïne orale le Roaccutane® en 2009 estimant que le médicament générique depuis 2002 était arrivé à la fin de son cycle de vie et non du fait de son mauvais rapport efficacité/tolérance.

Des cas de suicide se sont produits sous traitement par isotrétinoïne, ces drames ont conduit à des interrogations sur la molécule. Le rôle éventuel de l'isotrétinoïne dans la survenue de troubles psychiatriques, tels que dépression, idées suicidaires et suicides, en particulier chez les adolescents, fait partie des préoccupations des dermatologues et de l'AFSSAPS depuis plusieurs années. Depuis 1989 l'encadrement de la prescription l'isotrétinoïne a beaucoup évolué. (Fiche 1)

En 2008, l'AFSSAPS a réuni un groupe d'experts dermatologues, psychiatres/pédopsychiatres et épidémiologistes afin de revoir les données disponibles, notamment les études publiées dans la littérature scientifique.. **A ce jour, le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques n'est donc pas établi**, au niveau d'une population de patients ; ceci n'élimine pas un risque individuel indétectable par les études et rapportés dans des cas cliniques isolés. Parallèlement, l'acné, dans sa forme sévère, constitue une atteinte à l'image de soi qui peut avoir un retentissement psychosocial important et être responsable d'une altération de la qualité de vie, ce qu'a bien confirmé une étude Norvégienne récente. (Fiche 2)

Dans ce contexte, tout en étant parfaitement conscients que la surveillance psychiatrique des patients doit être encouragée, les dermatologues, experts des maladies dermatologiques et de leurs traitements, considèrent que **l'isotrétinoïne est une molécule très efficace qui traite depuis plus de 20 ans des adolescents atteints d'acné grave**, maladie dont le retentissement psychologique important, l'impact sur la qualité de vie et le risque de séquelles cicatricielles à vie sont majeurs.

FICHE 1 :

Evolution des mesures prises en France depuis la commercialisation de l'isotrétinoïne

Point au 1^{er} mars 2010

L'isotrétinoïne est un médicament indiqué dans le traitement de l'acné sévère. Roaccutane® (isotrétinoïne) est autorisé en France depuis 1984, ses génériques depuis 2002. Bien que l'ensemble des données issues de la notification spontanée et des études scientifiques ne permettent pas d'établir une association entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques, l'éventualité de ce risque a néanmoins été prise en compte de longue date. Le RCP et la notice patient en ont fait état de manière explicite, avec des mises en garde renforcées au fil des années. D'autre part, l'isotrétinoïne fait l'objet d'un dispositif renforcé de pharmacovigilance depuis 1995, notamment sur le plan des effets indésirables psychiatriques. Enfin, les autorités sanitaires ont communiqué à plusieurs reprises en direction des prescripteurs, des médias et des patients, pour insister sur les mesures de vigilance nécessaires à ce sujet.

Comme le précise son RCP, l'isotrétinoïne administrée par voie orale est indiquée pour le traitement des acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures de traitement comportant des antibiotiques par voie orale et un traitement local. En France, Roaccutane® est autorisé depuis 1984 et commercialisé depuis 1985. Les génériques de Roaccutane® ont été commercialisés depuis 2002 : Curacne® des laboratoires Pierre Fabre en avril 2002, Procuta® des laboratoires Expanscience en juin 2002 et plus récemment en juin 2005 Contracné® des laboratoires Biorga puis en septembre 2008 Isotrétinoïne Teva. Chaque année, environ 100 000 patients sont traités par ce type de médicaments.

En France, Roaccutane® et ses génériques font l'objet d'un dispositif renforcé de pharmacovigilance depuis 1995. Dans ce cadre, les mises en garde sur les précautions d'emploi en cas de dépression, tentatives de suicide et de suicide ont été renforcées et la liste des effets indésirables complétée dans le résumé des caractéristiques du produit – RCP (fiche d'information disponible pour tout médecin, prescripteur) et la notice destinée au patient, respectivement en 1989, 1997, 1998, 2004 et 2006.

Tableau des évolutions des mesures appliquées en France sur RCP et la notice du patient

Date	Evolution du Résumé des Caractéristiques du Produit	Evolution de la notice du patient
1989	<ul style="list-style-type: none"> Rectificatif d'AMM du Roaccutane® avec introduction des troubles neuropsychiques (Vidal 1990) : <u>Ajout dans la rubrique « Effets Indésirables »</u> : "de rares observations de troubles neuropsychiques ont été signalées (troubles du comportement, syndrome dépressif, crises convulsives)" 	
1997	<ul style="list-style-type: none"> Rectificatif d'AMM du Roaccutane® avec introduction des tentatives de suicide (Vidal 1998): <u>Modification rubrique « Effets Indésirables »</u>: "de rares observations de troubles neuropsychiques ont été signalées (troubles du comportement, syndrome dépressif, crises convulsives, tentative de suicide)" 	
1998	<ul style="list-style-type: none"> Rectificatif d'AMM du Roaccutane® avec introduction des suicides et de précautions d'emploi (Vidal 1999) : <u>Ajout dans la rubrique « Précautions d'emploi »</u> : "des dépressions, des troubles du comportement et, rarement des tentatives de suicide et des suicides ont été rapportés chez des patients traités par Roaccutane®. Une attention particulière devra être portée aux patients présentant des antécédents de dépression. En cas d'apparition de signes de dépression chez les patients traités par Roaccutane®, l'arrêt immédiat du traitement devra être envisagé et un traitement approprié devra être entrepris" <u>Modification rubrique « Effets Indésirables »</u> : "de rares observations de troubles neuropsychiques ont été signalées (troubles du comportement, syndrome dépressif, crises convulsives, tentative de suicide, suicides)" 	<p><u>Rubrique « Précautions d'emploi »</u> :</p> <p>« en cas d'antécédent de dépression, il est impératif de prévenir votre médecin. En cas d'apparition de signes de dépression pendant le traitement (troubles du sommeil, troubles du comportement, ...), il est impératif de prévenir votre médecin. Celui-ci pourra évaluer les troubles que vous présentez et ainsi juger de la nécessité de poursuivre le traitement. »</p> <p><u>Rubrique « Effets Indésirables »</u> :</p> <p>« rares troubles neuro-psychiques : troubles du comportement, syndrome dépressif, convulsions, suicide ou tentative de suicide. »</p>
2004	<ul style="list-style-type: none"> Rectificatif d'AMM du Roaccutane® et ses génériques, suite à la réévaluation Européenne (Vidal 2005) : <u>Modification rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi »</u> : « Des dépressions, des symptômes psychotiques, rarement des tentatives de suicides et des suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir rubrique effets indésirables). Une attention particulière doit 	<p><u>Rubrique « Mises en garde et Précautions d'emploi »</u> :</p> <p>« En cas d'antécédents de dépression, vous devez prévenir votre médecin. De rares cas de dépression et de symptômes psychotiques, de très rares cas de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne. Si vous ressentez des signes de dépression, il est indispensable d'en informer votre médecin. Lui seul pourra évaluer les troubles que vous présentez et</p>

	<p>être portée aux patients présentant des antécédents de dépression et une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire. »</p> <p><u>Modification rubrique « Effets Indésirables » :</u></p> <p>Troubles psychiatriques :</p> <table border="0"> <tr> <td>Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)</td> <td>Dépression.</td> </tr> <tr> <td>Très rare ($\leq 1/10\ 000$) manifestations</td> <td>Troubles du comportement, psychotiques, tentatives de suicide, suicide.</td> </tr> </table>	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Dépression.	Très rare ($\leq 1/10\ 000$) manifestations	Troubles du comportement, psychotiques, tentatives de suicide, suicide.	<p>décider de l'arrêt du traitement. L'arrêt de XXX n'étant pas toujours suffisant pour faire régresser les symptômes, un avis psychiatrique ou psychologique ultérieur peut être nécessaire.</p> <p><u>Rubrique « Effets Indésirables graves » :</u></p> <p>« Effets psychiatriques : Rarement, des patients recevant de l'isotrétinoïne ont ressenti une dégradation de leur humeur. De rares cas de dépression et de très rares cas de suicide, de tentative de suicide, de troubles du comportement et de syndromes psychotiques ont été rapportés. Dans la mesure où la dépression, tout comme d'autres affections psychiatriques, peut être chronique et héréditaire, il importe de préciser à votre médecin si vous-même ou un membre de votre famille, souffrez ou avez souffert d'un quelconque trouble mental. Il est essentiel que vous lui signaliez aussi tout signe de dépression apparu sous isotrétinoïne. »</p>
Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Dépression.					
Très rare ($\leq 1/10\ 000$) manifestations	Troubles du comportement, psychotiques, tentatives de suicide, suicide.					
<p>2005-2006</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rectificatif d'AMM du Roaccutane® (Vidal 2006) puis en 2006 pour les génériques, suite à une nouvelle révision de l'information : <p><u>Rubrique « Mises en garde et Précautions d'emploi » :</u></p> <p>« des cas de dépressions, dépression aggravée, d'anxiété, de tendance agressive, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques et de très rares cas d'idées suicidaires, de tentatives de suicides et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne (voir rubrique effets indésirables). 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 avec recours à un traitement approprié si nécessaire. L'interruption de l'isotrétinoïne peut cependant être insuffisante pour maîtriser les symptômes et un bilan psychiatrique ou psychologique complémentaire peut alors être nécessaire. »</p> <p><u>Modification rubrique « Effets Indésirables » :</u></p> <p>Troubles psychiatriques :</p> <table border="0"> <tr> <td>Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)</td> <td>Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changements d'humeur</td> </tr> <tr> <td>Très rare ($\leq 1/10\ 000$)</td> <td>Troubles du comportement, manifestations psychotiques, tentatives de suicide, suicide.</td> </tr> </table>	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changements d'humeur	Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Troubles du comportement, manifestations psychotiques, tentatives de suicide, suicide.	<p><u>Rubrique « Mises en garde et Précautions d'emploi » :</u></p> <p>« En cas d'antécédents de dépression, vous devez prévenir votre médecin. De rares cas de dépression, d'aggravation de la dépression, d'anxiété, de changement d'humeur, de symptômes psychotiques, et de très rares cas de pensées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne. Si vous souffrez d'un quelconque trouble mental, ou si vous ressentez des signes de dépression en prenant XXX, comme une sensation de tristesse sans raison, des crises de larmes, des difficultés de concentration ou un éloignement de la vie sociale ou familiale, il est indispensable d'en informer votre médecin. Lui seul pourra évaluer les troubles que vous présentez et décider de l'arrêt du traitement. L'arrêt de XXX n'étant pas toujours suffisant pour faire régresser les symptômes, un avis psychiatrique ou psychologique ultérieur peut être nécessaire.</p> <p><u>Rubrique « Effets Indésirables graves » :</u></p> <p>« Effets psychiatriques : Rarement, certains patients recevant de l'isotrétinoïne ou peu de temps après l'arrêt de l'isotrétinoïne sont devenus déprimés ou ont ressenti une aggravation de leur dépression, ou ont développé d'autres troubles mentaux importants. Ces troubles se traduisent par des symptômes tels que tristesse, anxiété, changement d'humeur, crises de larmes, irritabilité, perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités sociales ou sportives, excès ou perte de sommeil, changements de poids ou d'appétit, baisse de la performance scolaire ou au travail, troubles de concentration. Très rarement, des patients déjà déprimés peuvent ressentir une aggravation de leur dépression. Dans de très rares cas, certains patients recevant de l'isotrétinoïne ont eu des pensées d'autodestruction ou ont envisagé de mettre fin à leur vie (idées</p>
Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Dépression, dépression aggravée, tendance agressive, anxiété et changements d'humeur					
Très rare ($\leq 1/10\ 000$)	Troubles du comportement, manifestations psychotiques, tentatives de suicide, suicide.					

suicidaires). Certains ont même essayé de se suicider et quelques uns y sont parvenus. On a rapporté que certains de ces patients n'avaient pas semblé déprimés.

Dans la mesure où la dépression ou toute autre affection mentale sont des troubles médicaux fréquents et peuvent être provoqués par plusieurs facteurs différents, il est important de signaler à votre médecin si vous avez déjà présenté un trouble mental incluant la dépression, un comportement suicidaire, ou des psychoses.

Une psychose signifie une perte de contact avec la réalité, comme entendre des voix ou voir des choses qui n'existent pas. Signalez à votre médecin si vous prenez des médicaments pour un de ces symptômes. Si vous pensez que vous développez un de ces symptômes, vous devrez contacter votre médecin tout de suite. Il vous conseillera peut-être d'arrêter l'isotrétinoïne. Cependant, l'arrêt de l'isotrétinoïne peut ne pas être suffisant pour soulager vos symptômes et vous pourriez avoir besoin d'une aide supplémentaire organisée par votre médecin.

Les mesures de communications des Autorités publiques

Au-delà des modifications continues des RCP et notices du patient, les autorités de santé ont publié de nombreux communiqués (22 novembre 2007, 28 mai 2009, 10 novembre 2010) et un Plan de gestion de risque en février 2011.

A la suite de la publication du communiqué de novembre 2007 concernant l'isotrétinoïne et effets psychiatriques sur le **site internet** de l'AFSSAPS, plusieurs témoignages de patients ou de proches de patients ont été transmis au Département de Pharmacovigilance de l'AFSSAPS.

Un groupe de travail pluridisciplinaire composé d'experts dermatologues, psychiatres, pédopsychiatres et épidémiologistes s'est alors réuni à plusieurs reprises pour dresser l'état des lieux des effets indésirables psychiatriques, (que ce soit via le bilan de pharmacovigilance des notifications spontanées de cas d'Effets Indésirables psychiatriques rapporté mais aussi une revue des études scientifiques publiées dans la littérature scientifique). Il a ainsi envisagé la mise en place d'une nouvelle étude épidémiologique et discuté d'une nouvelle campagne d'information. Ce groupe de travail a :

- conclu que l'ensemble des données issues de la notification spontanée et des études ne permettent pas d'établir une association entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de trouble psychiatrique ;
- estimé que la mise en place d'une nouvelle étude épidémiologique afin d'évaluer le lien entre la prise d'isotrétinoïne orale et la survenue des troubles dépressif et suicidaire n'était pas pertinente en raison de nombreuses limites méthodologiques et du peu de chance d'apporter des données supplémentaires par rapport aux études déjà disponibles.

Aussi la surveillance de l'état psychiatrique du patient doit être encouragée et l'AFSSAPS a convenu de mettre en place une surveillance renforcée et un dépistage du sujet à risque.

C'est pourquoi **une lettre officielle a été adressée aux Professionnels de Santé en mai 2009** (Communiqué du 28 mai 2009) pour les informer à nouveau des données disponibles sur le lien entre isotrétinoïne et la survenue éventuelle des troubles psychiatriques, leur rappeler les mises en garde et précautions d'emploi de l'AMM (RCP), les appeler à la prudence et à la surveillance des troubles psychiatriques chez les patients traités et les inciter à adresser, si besoin, les patients vers une consultation de psychiatrie. A noter que dans cette lettre aux professionnels de santé, l'AFSSAPS attire particulièrement leur attention sur la nécessaire information des patients : « avant de débuter le traitement, tous les patients, hommes et femmes, doivent être informés sur le risque éventuel de troubles psychiatriques. Une discussion sur les difficultés psychologiques possibles au cours de l'acné et/ou de son traitement doit avoir lieu avec les parents des enfants mineurs. ».

l'AFSSAPS annonce dans son communiqué de presse (Matinée de presse du 28 mai 2009) qu'elle étudie la pertinence de mettre à la disposition du prescripteur un questionnaire pour évaluer le potentiel dépressif du patient adolescent avant la 1^{ère} prescription et tout au long du traitement. Aussi, **un document de « 10 Questions/réponses »** a été publié en mai 2009 pour apporter un point d'information pratique sur isotrétinoïne et la survenue éventuelle de troubles psychiatriques.

En novembre 2010, l'Afssaps annonce (communiqué du 10 novembre 2010) le lancement d'une étude visant à évaluer l'adhésion des dermatologues et des patients à l'outil ADRS (Adolescent Dépression Rating Scale), comme outil d'aide aux repérages des symptômes dépressifs, dans le cadre de la prise en charge de l'acné sévère chez les adolescents avant / pendant le traitement de l'isotrétinoïne. Cet outil ADRS a été considéré comme étant l'outil le mieux adapté à cette évaluation. Avant de pouvoir recommander l'utilisation de ce nouvel outil, l'Afssaps estime important de déterminer si les modalités d'évaluation proposées sont transposables en situation réelle de prise en charge des adolescents acnéiques et si elles suscitent à la fois l'adhésion des patients et des dermatologues. Les résultats de cette étude d'acceptabilité seront disponibles à la fin de l'année 2011.

En février 2011, l'AFSSAPS publie le Plan de Gestion de Risque des spécialités orales contenant de l'isotrétinoïne, en reprenant les caractéristiques essentielles des produits : dénomination, statuts d'enregistrement, rappel des indications et de la posologie, une synthèse du profil général de sécurité d'emploi avec les principaux risques, notamment les troubles psychiatriques (en se référant au RCP et au Communiqué de l'Afssaps de mai 2009). En fin de document, un paragraphe particulier résume les mesures mises en place à date dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR), en complément de la pharmacovigilance classique, le Programme de Prévention de la Grossesse, et la référence à l'étude « ADRS », comme étude en cours pour aider au repérage des symptômes dépressifs.

FICHE 2 :

Les études sur un éventuel lien entre traitement et suicide

Isotrétinoïne et syndrome dépressif : où en est-on ?

Pr. Pierre Wolkenstein, service de dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, UPEC, F94010 Créteil.

L'AFSSAPS a publié le 31 janvier 2011 une liste de 77 médicaments sous surveillance. Parmi ces médicaments figure l'isotrétinoïne orale avec comme motifs du suivi le commentaire suivant « Enquête en raison du risque tératogène et des problèmes psychiatriques ». Cette décision mérite explication et commentaires.

En 2008, l'AFSSAPS a réuni un groupe d'experts dermatologues, psychiatriques/pédopsychiatres et épidémiologistes afin de revoir les données disponibles, notamment les études publiées dans la littérature scientifique.

De 1986 à avril 2010, 26 cas de suicides ont été déclarés à l'AFSSAPS chez des patients traités par isotrétinoïne, **sans qu'un lien de cause à effet n'ait pu être établi**. En parallèle on estime qu'environ 100 000 patients (dont autant de femmes que d'hommes) sont traités chaque année en France par l'isotrétinoïne, soit plus de 2 millions de patients depuis sa commercialisation. Environ 45% des patients sont âgés de 14 à 19 ans. Selon les données de l'INSERM, en 2002 le taux de suicide par an en France métropolitaine était de 17,8 pour 100 000 habitants. Il convient de préciser que, pour la population dans laquelle se trouvent la majorité des patients traités par isotrétinoïne, l'incidence des décès par suicide est de 7,6 pour 100 000 habitants pour les 15-24 ans et de 16,4 pour 100 000 habitants pour les 25-34 ans. **Le taux de suicide sous isotrétinoïne est donc beaucoup plus faible que dans une population identique non traitée**. Le suicide représente la 2ème cause de mortalité après les accidents de la circulation. Par ailleurs, chaque année en France, plus de 500 jeunes se donnent la mort et 6,5% des jeunes élèves de l'enseignement secondaire ont fait une tentative de suicide (Compte-rendu de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 30 septembre 2008).

Elle peut avoir un retentissement psychosocial important et être responsable d'une altération de la qualité de vie. Il a été montré que le taux de symptômes dépressifs est statistiquement significativement plus élevé chez les patients acnéiques garçons et filles que chez les non-acnéiques (20 à 51% versus 14 à 20%) (11). Une étude récente a démontré qu'il existe une augmentation des idées suicidaires (+ 80%) et des problèmes de santé mentale (+125%) chez les adolescents ayant une acné sévère par rapport aux adolescents ayant peu ou pas d'acné¹¹.

Il est important de rappeler que la guérison des acnés sévères par l'isotrétinoïne se traduit le plus souvent par une amélioration de la qualité de vie et des conséquences psychologiques qui découlent de l'acné¹²⁻¹⁴. Les études publiées dans la littérature scientifique n'ont pas permis d'établir une association entre la dépression et la prise d'isotrétinoïne. La plus récente étude, celle d'Azoulay et collaborateurs, est la seule à montrer une augmentation significative des dépressions chez des patients traités par isotrétinoïne orale. Cependant cette étude présente de nombreuses limites méthodologiques qui restreignent la portée des principaux résultats.

Acné, dépression et isotrétinoïne : analyse des données de la littérature

1982 à 2008 :

Durant cette période 5 études de cohortes, 5 études cliniques, 10 études sur base de données et revues de la littérature et 20 rapports de cas et séries de cas ont été identifiés (pour revues^{1 2}). **Aucune association** entre isotrétinoïne per os et la survenue de troubles psychiatriques n'a été observée **au niveau populationnel** dans les différentes études publiées.³⁻¹¹

2008 : L'étude d'Azoulay et collaborateur¹²

Une seule étude par Azoulay et al, réalisée à partir des données de remboursement de l'assurance Maladie du Québec, a montré une augmentation significative des dépressions chez des patients traités par isotrétinoïne orale. Cependant cette étude présente de nombreuses limites méthodologiques soulignées par Bigby et al¹³. L'une des principales limites méthodologiques de cette étude est qu'elle ne fournit pas l'incidence de la dépression dans une population d'acnéiques contrôles c'est-à-dire non traités par isotrétinoïne.

Etudes récentes

Une étude transectionnelle récente a permis de démontrer que le taux de symptômes dépressifs était statistiquement significativement plus élevé chez les patients acnéiques garçons et filles, traités ou non, que chez les non-acnéiques (20 à 51% versus 14 à 20%). Dans cette étude une augmentation des idées suicidaires (+ 80%) et des problèmes de santé mentale (+125%) chez les adolescents ayant une acné sévère par rapport aux adolescents ayant peu ou pas d'acné¹⁴ était constatée.

Par ailleurs une étude de cohorte de patients traités pour acné a montré une amélioration de la qualité de vie à trois mois sans détérioration de l'humeur¹⁵.

Cas rapportés¹

Dreno et collaborateurs¹ ont retrouvé 42 cas de dépressions aiguës chez des patients sous isotrétinoïne dans la littérature de 1981 à 2007 et parmi eux 11 tentatives de suicide ou suicides. L'information la plus importante tirée de ces cas est l'apparente disparition de la dépression après arrêt du traitement et réapparition après réintroduction dans 5 cas.

Isotrétinoïne et système nerveux central¹⁶⁻²¹

Des études ont exploré l'impact de l'isotrétinoïne orale sur le système nerveux central, 5 chez l'animal (rats ou souris) et une chez l'homme. Chez le rat il n'a pas été montré d'altération globale du comportement sous isotrétinoïne¹⁹, d'effets sur l'apprentissage spatial et la mémoire¹⁷, sur l'anxiété¹⁸, sur l'anhédonie et la dépression²⁰. Chez la souris une étude a montré une augmentation du comportement dépressif²²⁻²⁴.

Chez l'homme sous isotrétinoïne il a été montré une diminution du métabolisme cortical orbito-frontal, zone connue pour médier la dépression¹⁶.

Isotrétinoïne et amélioration de la qualité de vie du patient acnéique

Il est important de rappeler que la guérison des acnés sévères par l'isotrétinoïne se traduit le plus souvent par une amélioration de la qualité de vie et des conséquences psychologiques qui en découlent^{10 25-29}.

Synthèse

Une seule étude¹² montre une augmentation significative des dépressions chez des patients traités par isotrétinoïne orale. Cependant, les méthodes utilisées dans cette étude rendent les résultats peu fiables¹³. **A ce jour, le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques n'est donc pas établi**, au niveau d'une population de patients ; ceci n'élimine pas un risque individuel indétectable par les études comme en témoignent certains cas rapportés¹ et une étude d'imagerie fonctionnelle. Les études animales peu extrapolables à l'homme sont contradictoires¹⁶⁻²¹.

Les symptômes dépressifs sont statistiquement plus fréquents chez l'acnéique¹⁴.

La guérison des acnés sévères par l'isotrétinoïne se traduit le plus souvent par une amélioration de la qualité de vie et des conséquences psychologiques qui découlent de l'acné^{10 25-29}.

Principales références utiles

1. Dreno B, Chosidow, O. Isotretinoin and psychiatric side effects: facts and hypothesis. . *Expert Rev Dermatol* 2008;3:711-20.
2. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry*. 2009;8:2.
3. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol* 2005;141(5):557-60.
4. Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14(2):e227-33.
5. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C, Kilic CG. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat* 2004;15(3):153-7.
6. Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *J Cutan Med Surg* 2000;4(2):66-70.
7. Kaymak Y, Kalay M, Ilter N, Taner E. Incidence of depression related to isotretinoin treatment in 100 acne vulgaris patients. *Psychol Rep* 2006;99(3):897-906.
8. Kellett SC, Gawkrödger DJ. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol* 2005;15(6):484-8.
9. Ng CH, Tam MM, Celi E, Tate B, Schweitzer I. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Australas J Dermatol* 2002;43(4):262-8.
10. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987;17(1):25-32.
11. Bruno NP, Beacham BE, Burnett JW. Adverse effects of isotretinoin therapy. *Cutis*. 1984;33(5):484-6, 89.
12. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Berard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry* 2008;69(4):526-32.

13. Bigby M. Does isotretinoin increase the risk of depression? *Arch Dermatol* 2008;144(9):1197-9; discussion 234-5.
14. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol* 2011;131(2):363-70.
15. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR, Skevington SM. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1323-9.
16. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T, et al. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry* 2005;162(5):983-91.
17. Ferguson SA, Berry KJ. Oral Accutane (13-cis-retinoic acid) has no effects on spatial learning and memory in male and female Sprague-Dawley rats. *Neurotoxicol Teratol* 2007;29(2):219-27.
18. Ferguson SA, Berry KJ. Chronic oral treatment with isotretinoin alters measures of activity but not anxiety in male and female rats. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32(5):573-8.
19. Ferguson SA, Cisneros FJ, Gough B, Hanig JP, Berry KJ. Chronic oral treatment with 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) or all-trans-retinoic acid does not alter depression-like behaviors in rats. *Toxicol Sci* 2005;87(2):451-9.
20. Ferguson SA, Cisneros FJ, Hanig JP, Berry KJ. Oral treatment with ACCUTANE does not increase measures of anhedonia or depression in rats. *Neurotoxicol Teratol* 2007;29(6):642-51.
21. Sakai Y, Crandall JE, Brodsky J, McCaffery P. 13-cis Retinoic acid (accutane) suppresses hippocampal cell survival in mice. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021:436-40.
22. O'Reilly KC, Shumake J, Bailey SJ, Gonzalez-Lima F, Lane MA. Chronic 13-cis-retinoic acid administration disrupts network interactions between the raphe nuclei and the hippocampal system in young adult mice. *Eur J Pharmacol* 2009;605(1-3):68-77.
23. O'Reilly KC, Shumake J, Gonzalez-Lima F, Lane MA, Bailey SJ. Chronic administration of 13-cis-retinoic acid increases depression-related behavior in mice. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(9):1919-27.
24. O'Reilly KC, Trent S, Bailey SJ, Lane MA. 13-cis-Retinoic acid alters intracellular serotonin, increases 5-HT1A receptor, and serotonin reuptake transporter levels in vitro. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007;232(9):1195-203.
25. Dalgard F, Gieler U, Holm JO, Bjertness E, Hauser S. Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: results from a population survey. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(5):746-51.
26. Hull SM, Cunliffe WJ, Hughes BR. Treatment of the depressed and dysmorphophobic acne patient. *Clin Exp Dermatol* 1991;16(3):210-1.
27. Bozdogan KE, Gulseren S, Guven F, Cam B. Evaluation of depressive symptoms in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat* 2009;20(5):293-6.
28. Chu A, Cunliffe WJ. The inter-relationship between isotretinoin/acne and depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12(3):263.
29. Chu A, Cunliffe WJ. The inter-relationship between isotretinoin/acne and depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(5):619.

ANNEXE 1

Inscription dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

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

Profil de sécurité d'emploi

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

Tératogénicité : 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 débuter 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 pré-thérapeutiques 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 hypertriglycéridémie 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.

Traitement de l'acné par isotrétinoïne

Paris, le 31 janvier 2011

Le Conseil de Coordination de la Dermatologie représentant la Société Française de Dermatologie, le Syndicat National des Dermatologues Vénérologues, la Fédération Française de Formation Continue et d'Evaluation en Dermatologie-Vénérologie et le Collège des Enseignants en Dermatologie de France **tient à exprimer la position des dermatologues concernant l'isotrétinoïne et ses effets secondaires.**

Les dermatologues sont parfaitement informés de ces effets secondaires et sont particulièrement attentifs à la nécessité de l'information préalable des jeunes patients et de leurs parents. Des cas de troubles psychiatriques parmi lesquels, dépression et idées suicidaires ont été signalés lors du traitement par isotrétinoïne. Il s'agit d'un effet secondaire potentiel rare mais pris très au sérieux puisqu'un certain nombre de suicides ont été rapportés au cours de traitement. A ce jour toutefois, les études réalisées et publiées dans la littérature scientifique ne permettent pas de conclure à la responsabilité du traitement, l'adolescence étant une période de modifications importantes de la personnalité tant physique que psychologique. Malgré l'absence de preuve formelle, l'Afssaps a rappelé aux prescripteurs dès mai 2009 **l'importance d'observer une grande vigilance pour détecter et prendre en charge de manière précoce et adaptée toute modification de l'état psychique habituel du patient.**

Depuis 2008, un groupe de travail réunit autour de l'Afssaps des dermatologues, des spécialistes méthodologistes et des pédopsychiatres afin d'améliorer les bonnes pratiques de la prise en charge de l'acné par isotrétinoïne. Les effets secondaires connus ne sont pas sous-estimés ni négligés. Les instances dermatologiques et l'Afssaps rappellent régulièrement à l'ensemble des prescripteurs les précautions d'emploi et l'importance du suivi psychologique. Il est recommandé en particulier de vérifier avant toute mise en route du traitement, la présence d'antécédents de troubles psychologiques du patient. Une échelle d'aide au repérage des symptômes dépressifs pour le dermatologue a été élaborée et est actuellement soumise à évaluation dans le cadre de la pratique médicale courante de prise en charge de l'acné sévère sous l'égide de l'Afssaps.

Tout en étant parfaitement conscients de la gravité de tels effets secondaires, les dermatologues, experts des maladies dermatologiques et de leurs traitements, considèrent que l'isotrétinoïne est une molécule très efficace qui traite depuis plus de 20 ans des adolescents atteints d'acné grave, maladie dont le retentissement psychologique important, l'impact sur la qualité de vie et le risque de séquelles cicatricielles à vie sont majeurs.

Contact : Aitana MAC GOWAN
Tél. : 01 49 70 43 30 - aitana.macgowan@cohnwolfe.com

Maison de la Dermatologie
25 rue la Boétie, Paris 8^e