



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : 2190

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

-

TRAITEMENT DE L'ACNÉ PAR ISOTRÉTINOÏNE : FOCUS SUR LES EFFETS
INDÉSIRABLES PSYCHIATRIQUES

Présenté par Metzger Julia

Soutenu le 13 octobre 2023 devant le jury constitué de

PONS Françoise, Professeur, Président et Directeur de thèse

SICK Émilie, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences,

PIFFELMANN Antoine, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine

Approuvé par le Doyen et par le
Président de l'Université de Strasbourg



Doyen :	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant :	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR**Professeurs :**

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie bio galénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie bio galénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAEHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZBYLLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimio génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

À Madame la Présidente et Directrice de Thèse.

À Madame Françoise PONS, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg,
Pour l'honneur que vous me faites de diriger cette thèse et de présider ce jury,
Pour votre disponibilité, votre expertise et vos conseils lors de la rédaction de cette thèse,
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes sincères remerciements.

À Madame et Monsieur les membres du Jury.

À Madame Émilie SICK, Docteur en Pharmacie et Maître de Conférence à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg,
Pour m'avoir fait le grand plaisir d'accepter de siéger dans ce jury,
Je vous adresse mes sincères remerciements.

À Monsieur Antoine PFIFFELMANN, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine
Pour m'avoir fait le grand plaisir d'accepter de siéger dans ce jury,
Pour l'expérience que vous m'avez apportée,
Je vous adresse mes sincères remerciements.

À ma famille,

Et plus particulièrement à mes parents,
Pour votre soutien inconditionnel depuis toujours et plus particulièrement tout au long de ces années d'études.

À mes amis,

Pour tous les bons moments que nous avons partagés et ceux à venir.

À Kévin,

Pour ton amour, ta compréhension et tes encouragements depuis toutes ces années.

Table des matières

Remerciements	4
Liste des abréviations	7
Liste des figures	12
Introduction	13
Partie 1 : Rappels sur la physiologie de la peau et de la glande sébacée	14
I) La peau	14
1. Anatomie.....	14
2. Physiologie	15
II) La glande sébacée	16
1. Généralités sur la glande sébacée.....	16
2. Homéostasie et fonctions de la glande sébacée	18
Partie 2 : L'acné	23
I) Définition	23
II) Épidémiologie et facteurs influençant	23
1. Prévalence.....	23
2. Facteurs influençant l'acné	23
3. Facteurs de sévérité	25
4. Acné de l'adulte	25
III) Clinique	26
1. Lésions cutanées	26
2. Formes cliniques de l'acné	27
3. Évaluation de la sévérité de l'acné.....	28
4. Acné et santé psychiatrique.....	30
IV) Physiopathologie	31
1. Quatre facteurs clés.....	31
2. Découvertes récentes sur la réponse inflammatoire.....	32
V) Traitements	36
1. Prise en charge actuelle	36
2. Mesures associées	40
3. Pistes pour l'avenir.....	41
Partie 3 : Focus sur l'isotrétinoïne systémique	43
I) Généralités	43
1. Définitions	43
2. Nomenclature	44
3. Structure chimique.....	44
4. Apparence	45
5. Méthodes de synthèse.....	45
II) Pharmacocinétique	46
1. Absorption	46
2. Distribution	46
3. Métabolisation	46
4. Élimination	47
5. Situations cliniques particulières	47

III)	Pharmacodynamie	48
1.	Rétinoïdes	48
2.	Isotrétinoïne.....	48
IV)	Spécialités pharmaceutiques contenant de l'isotrétinoïne.....	49
V)	Indications	50
1.	Indications dans l'acné.....	50
2.	Utilisations non approuvées	50
VI)	Posologie et mode d'administration.....	50
1.	Posologie	50
2.	Mode d'administration	52
3.	Contre-indications.....	52
VII)	Mises en garde et précautions d'emploi	52
1.	Tératogénicité	52
2.	Troubles psychiatriques	54
3.	Troubles cutané-muqueux.....	54
4.	Troubles oculaires	55
5.	Troubles musculosquelettiques	55
6.	Hypertension intracrânienne	56
7.	Troubles hépatobiliaires.....	56
8.	Troubles du métabolisme lipidique.....	56
9.	Troubles gastro-intestinaux	56
10.	Réactions allergiques	57
11.	Patients à haut risque	57
12.	Effets sur la fertilité	57
VIII)	Effets indésirables	57
IX)	Interactions.....	57
1.	Associations contre-indiquées	57
2.	Associations nécessitant des précautions d'emploi.....	57
3.	Associations à prendre en compte.....	58
X)	Surdosage	58
XI)	Conditions de prescription et délivrance	58
XII)	Surveillance renforcée.....	59
Partie 4 : Isotrétinoïne et effets indésirables psychiatriques.....		60
I)	Revue de la littérature	60
1.	Rapports de cas.....	60
2.	Études cliniques	66
3.	Données expérimentales en faveur d'un effet de l'isotrétinoïne sur le système nerveux central.	71
4.	Conclusion.....	76
II)	Mesures de minimisation du risque psychiatrique actuelles et futures.....	77
1.	Pharmacovigilance et gestion du risque psychiatrique lié à l'isotrétinoïne.	77
2.	Autre exemple de mesures en place : le programme iPLEDGE aux États-Unis	86
Conclusion		88
Bibliographie.....		89
Annexes		96

Liste des abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADRS	Adolescent Depression Rating Scale
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
AGCC	Acides Gras à Chaîne Courte
AGL	Acides Gras Libres
ALDH-1	Aldéhyde Déshydrogénase 1
ALT	Alanine Aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANC	Autorité Nationale Compétente
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APSEA	Assessment of Psychological and Social Effects of Acne
AQLS	Acne Quality of Life Scale
ARN	Acide Ribonucléique
AST	Aspartate Aminotransférase
ATRA	Acide tout-trans rétinoïque
BPPV	Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
CCL20	Chemokine (C-C motif) ligand 20
CCN	Cellules de la Crête Neurale
C/EBPS	CCAAT-Enhancer-Binding Proteins
CK	Créatinine Kinase
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CRPV	Centres Régionaux de Pharmacovigilance
CSP	Comité Scientifique Permanent
CST	Comité Scientifique Temporaire
CTPV	Comité Technique de Pharmacovigilance
CYP	Cytochrome P450

DC	Dendritic Cell
DDL	Dear Doctor Letter
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DHPC	Direct Healthcare Professional Communications
DHT	Dihydrotestostérone
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FFA	Free Fatty Acid
FOXO	Forkhead box O
GAGS	Global Acne Grading System
GEA	Global Acne Evaluation
GH	Growth Hormone
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
GVP	Good Pharmacovigilance Practices
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAM-A	Hamilton rating scale for Anxiety
HAM-D	Hamilton rating scale for Depression
HAS	Haute Autorité de Santé
hCG	hormone Chorionique Gonadotrope
HEP	Hepatocyte
HHS	Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HS	Hidradenitis Suppurativa
HTIC	Hypertension Intracrânienne
IC	Intervalle de Confiance
IDB	Inventaire de Dépression de Beck
IGF-1	Insulin Growth Factor 1
IL	Interleukine

IMC	Indice de Masse Corporelle
IUPAC	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
LDA	Lithium Diisopropylamide
LOX	Lipoxygénase
LSAS	Liebowitz Social Anxiety Scale
LTA	Lipoteichoic Acid
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MICI	Maladies Chroniques Inflammatoires de l'Intestin
MMP	Métalloprotéinases Matricielles
MMR	Mesures de Minimisation des Risques
MOCQL	Maudsley Obsessive-Compulsive Question List
NF-kB	Nuclear factor-kappa B
NLR	Nucleotide-binding oligomerization domain-Like Receptor
NZ	Necrotic zone
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAMPS	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PASS	Post-Authorisation Safety Studies
PARs	Protease-activated Receptors
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PGR	Plan de Gestion des Risques
pH	Potentiel Hydrogène
PMN	Polymorphonuclear Cells
POMC	Proiomélanocortine
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PRL	Prolactine
PV	Pharmacovigilance
RA	Récepteur aux Androgènes
RAI-1	Retinoic Acid Induced 1

RALDH-1	Retinaldehyde Dehydrogenase 1
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy
RSI	Ratios Standardisés d'Incidence
RXR	Récepteur du Rétinoïde X
SAPHO	Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose et Ostéite
SDHEA	Sulfate de Déhydroépiandrostérone
SHBG	Sex-Hormone Binding Globuline
SHH	Sonic Hedgehog
SNC	Système Nerveux Central
SPS	Suicide Probability Scale
SREBP	Sterol Regulatory Element Binding Protein
TG	Triglycérides
Th17	T helper 17
TAD	Topologically Associating Domain
TCD	T-cell Depletion
TEP	Tomographie par Émission de Positron
THF	Tétrahydrofurane
TIMP	Tissue Inhibitors of Metalloproteinases
TLRs	Toll-Like Receptors
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRAIL	Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand
TS	Tentative de Suicide
UE	Union Européenne
UPS	Unité Pilosébacée
USA	United States of America
UV	Ultra-Violets
ZM	Zone de Maturation
ZN	Zone Nécrotique

ZP	Zone Périphérique
α -MSH	α -Mélanocyte-Stimulating Hormone
Δ 4A	Δ -4-Androstènedione
5-HT	5-Hydroxytryptamine
17 β -HSD	17 β -Hydroxystéroïde Déshydrogénase

Liste des figures

Figure 1: Structures de la peau incluant la glande sébacée.	16
Figure 2: Métabolisme des hormones stéroïdiennes dans les glandes sébacées.	20
Figure 3: Contrôle de la glande sébacée par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).	22
Figure 4: Échelle GEA (Global Acne Evaluation) d'évaluation de la sévérité de l'acné en France.	30
Figure 5: Pathogénèse de l'acné.	32
Figure 6: Découvertes récentes sur la pathogénèse de l'acné.	35
Figure 7: Traitement de l'acné : recommandations de la Société Française de Dermatologie.	36
Figure 8: Structure chimique de la vitamine A (rétinol).	43
Figure 9: Structure chimique de l'isotrétinoïne.	45
Figure 10: Préparation de l'isotrétinoïne en une seule étape.	46
Figure 11: Métabolisme de l'isotrétinoïne.	47
Figure 12: Hypothèse du mécanisme apoptotique induit par l'isotrétinoïne.	49
Figure 13: Effets d'un traitement par l'isotrétinoïne sur le métabolisme cérébral régional chez un patient représentatif.	73
Figure 14: Système national de Pharmacovigilance.	78
Figure 15: Résumé du plan de gestion du risque de l'Isotretinoïne GAP® (Autriche).	80
Figure 16: Historique des mesures de réduction du risque psychiatrique lié à l'isotrétinoïne en France.	82

Introduction

L'acné est une dermatose chronique et courante, débutant en général à l'adolescence et persistant parfois à l'âge adulte. Cette affection pilo-sébacée inflammatoire se traduit par différentes lésions, plus ou moins importantes, pouvant aller jusqu'à la formation de lésions cicatricielles. Ces lésions peuvent affecter négativement la qualité de vie et l'image de soi.

Une évaluation de la sévérité de l'acné permet la mise en place d'un traitement approprié permettant d'obtenir des résultats satisfaisants dans la plupart des cas. Pour cela, un large arsenal thérapeutique est disponible, avec des médicaments sous forme topique ou systémique (voie orale), des méthodes non médicamenteuses et des thérapies complémentaires.

L'isotrétinoïne, un rétinoïde de première génération, a une place clé dans le traitement de l'acné. En effet, l'isotrétinoïne per os est actuellement le traitement de l'acné le plus efficace puisqu'elle est la seule molécule agissant sur les quatre facteurs étiopathogéniques de l'acné. En France, l'isotrétinoïne per os est réservée au traitement des acnés sévères résistantes à des cures appropriées de traitement classique incluant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

Cependant, cette molécule est également célèbre pour sa toxicité importante, liée à un manque de spécificité. En effet, les effets indésirables associés à la prise d'isotrétinoïne sont nombreux et fréquents, les plus sévères étant l'effet tératogène et le risque suicidaire. D'autres effets indésirables sont bien connus, tels que les effets hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques), cutanéomuqueux (sécheresse de la peau et des muqueuses), ou musculosquelettiques (douleurs musculaires et articulaires). En France, face à ce puissant risque tératogène et dans un souci de réduction de ce risque, un « programme de prévention des grossesses » a été mis en place depuis 1997 afin de sécuriser toute prescription et délivrance d'isotrétinoïne aux femmes en âge de procréer. Dans le cadre de ce programme, du matériel éducatif à destination des patients et des professionnels de santé a été mis en place.

Outre le risque tératogène bien connu, des inquiétudes face à un lien potentiel entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition d'effets indésirables psychiatriques (dépression, suicide, psychose...) apparaissent dès la fin des années 1980. Dans le monde entier, les scientifiques tentent alors de mettre en évidence ce lien potentiel.

Ainsi, dans ce travail, après avoir fait un rappel sur la physiologie de la peau et de la glande sébacée, l'acné, et l'isotrétinoïne systémique, nous allons réaliser une revue des données de la littérature (rapports de cas, études cliniques, données expérimentales en faveur d'un effet sur le système nerveux central), sur les effets indésirables psychiatriques de cette dernière, depuis les premières préoccupations jusqu'à aujourd'hui. En outre, nous allons voir comment la pharmacovigilance entre en jeu dans la minimisation du risque psychiatrique associé à l'utilisation de l'isotrétinoïne, en nous intéressant aux mesures actuellement en place en France, ainsi qu'aux pistes pour l'avenir.

Partie 1 : Rappels sur la physiologie de la peau et de la glande sébacée

I) La peau

1. Anatomie

La peau est l'organe le plus grand du corps humain avec une surface d'environ 1,75 m². Son épaisseur varie de 0,5 à 5 millimètres. La peau se compose de trois couches constituées de cellules spécialisées, de la plus superficielle à la plus profonde : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. [92] [93]

1.1.Épiderme

L'épiderme, couche la plus superficielle de la peau, est un tissu épithélial stratifié, fin et solide, se composant de trois types de cellules : les kératinocytes, les mélanocytes et les cellules de Langerhans.

Les kératinocytes sont la population de cellules la plus présente (95% des cellules de l'épiderme). Ces cellules sont produites à partir de la couche la plus profonde de l'épiderme, la couche basale. Les kératinocytes se différencient par la suite au niveau de l'épaisseur de l'épiderme afin de former la couche de Malpighi. Puis, ils migrent vers la surface de la peau pour se transformer en couche cornée. Le cycle de renouvellement de l'épiderme est de 21 jours. La couche cornée est plus ou moins épaisse et à un rôle de protecteur et isolant. Dans les zones du corps nécessitant une plus grande protection comme les paumes des mains et les plantes des pieds, cette couche cornée est beaucoup plus épaisse. Son rôle protecteur et isolant est permis par la kératine, protéine produite par les kératinocytes, entrant dans la composition des ongles et des cheveux.

Les mélanocytes, localisés sur toute la couche basale de l'épiderme, produisent de la mélanine, un pigment de la peau permettant la protection de l'ADN des kératinocytes contre les agressions du soleil. En outre, la mélanine est à l'origine de la couleur de la peau : plus de la mélanine est produite, plus la peau est foncée.

Enfin, l'épiderme contient aussi les cellules de Langerhans qui représentent 2 à 4 % des cellules de la peau. Ces cellules immunitaires entrent en jeu dans le développement d'allergies cutanées. [92] [93]

1.2.Derme

Le derme, seconde couche cutanée, est constitué de tissu conjonctif lui-même composé de cellules appelées les fibrocytes. Le derme est une couche épaisse de tissu élastique et fibreux, constitué de fibres conjonctives qui sont essentiellement de l'élastine et du collagène conférant à la peau sa résistance et son élasticité. Le derme est un tissu de soutien et de nutrition de la peau. [92] [93]

1.3.Hypoderme

L'hypoderme, la couche la plus profonde de la peau, est un tissu conjonctif de réserve contenant des adipocytes qui sont regroupés en globules graisseux et qui produisent les lipides à la base de la constitution du tissu graisseux sous cutané. Les adipocytes sont maintenus ensemble par un tissu fibreux. Cette couche permet d'isoler l'organisme du chaud et du froid et possède une fonction protectrice permettant le stockage des réserves énergétiques. Son épaisseur peut être de quelques millimètres (paupières) à plusieurs centimètres (abdomen et fesses). [92] [93]

1.4. Annexes de la peau

La peau contient également un certain nombre d'annexes : les terminaisons nerveuses et les glandes.

1.4.1. Terminaisons nerveuses

Extrémités des dendrites des neurones sensitifs, les terminaisons nerveuses permettent la perception de la douleur, du toucher, de la pression et de la température, grâce à des récepteurs spécifiques. Les thermorécepteurs (température) et les nocicepteurs (douleur) sont davantage localisés dans l'épiderme et les mécanorécepteurs (toucher, pression) dans le derme. [92] [93]

1.4.2. Glandes

Parmi les glandes présentes dans la peau, on retrouve les glandes sébacées, les glandes sudoripares, et les follicules pileux.

Les glandes sébacées, situées dans le derme, produisent du sébum dans les follicules pileux. Le sébum permet la protection de la surface de la peau.

Les glandes sudoripares, également situées dans le derme, produisent de la sueur qui a un rôle d'hydratation de la couche cornée, et permet l'élimination des toxines et la thermorégulation.

Dans le derme, on retrouve également les follicules pileux. Dans chaque follicule se loge un poil, un filament de kératine flexible, jouant un rôle dans la régulation de la température corporelle mais aussi en protégeant contre les blessures et en renforçant la sensibilité. Le poil se redresse du fait de la contraction d'un muscle horripilateur. [92] [93]

2. Physiologie

La peau humaine a de nombreuses fonctions importantes : protection, thermorégulation, sensibilité, sécrétion, réserve, production de vitamine D, absorption, immunité et cicatrisation.

Le rôle protecteur de la peau est permis par sa continuité, son épaisseur, la présence de kératine, la sécrétion de sébum, le pH acide de la sueur, la présence d'ongles et de poils, le tissu adipeux. La peau résiste ainsi aux agressions thermiques, chimiques, mécaniques et microbiennes.

Différents mécanismes permettent à la peau de réguler la température du corps : la vasodilatation et vasoconstriction des vaisseaux sanguins cutanés, la sudation et l'horripilation.

En ce qui concerne la sensibilité, en fonction des récepteurs sensoriels sollicités, les perceptions tactiles vont varier.

La fonction de réserve de la peau se fait grâce au tissu adipeux.

La peau produit de la vitamine D. En effet, le cholestérol de la peau se transforme en calciférol (vitamine D) sous l'effet des UV.

La fonction d'absorption de la peau varie selon la liposolubilité des produits absorbés.

La fonction immunitaire de la peau est assurée par les cellules de Langherans qui sont des cellules présentatrices de l'antigène. Elles captent les agents pathogènes (bactéries, virus...) et substances étrangères à l'organisme parvenant à pénétrer la peau, les apprêtent et les présentent aux lymphocytes.

Enfin, la peau possède une fonction de cicatrisation. Le pouvoir de régénération de la peau est très important. [92] [93]

Voyons maintenant plus en détails la glande sébacée, qui possède un rôle majeur dans la formation de l'acné.

II) La glande sébacée

1. Généralités sur la glande sébacée

1.1. Définition et localisation

La glande sébacée humaine est un tissu multi-acinaire, produisant une sécrétion holocrine visqueuse et cireuse appelée le sébum. [17] Elle est présente dans toutes les zones de la peau, à l'exception de la paume des mains et de la plante des pieds, mais son abondance varie selon les parties du corps. Elle est présente de façon éparse au niveau des surfaces dorsales de la main et du pied, alors que la plus grande concentration de glande sébacée se trouve sur la face, le haut du dos, le cuir chevelu et la poitrine. [15]

1.2. Structure

La glande sébacée est une composante d'une invagination épidermique appelée unité pilosébacée (UPS). La plupart des glandes sébacées sont associées aux follicules pileux en tant que composants des unités pilo-sébacées, mais un petit nombre de glandes sébacées peuvent être trouvées sur la peau glabre (dépourvue de poils). [16] La figure 1 présente les structures de la peau incluant la glande sébacée. [18]

1.2.1. Unité pilo-sébacée

L'UPS se compose de la tige du poil, du follicule pileux, de la glande sébacée et du muscle érecteur du poil. En outre, dans les régions de la peau qui en contiennent, les UPS sont aussi constituées d'une glande apocrine. La glande sébacée est reliée à la partie distale du follicule pileux par un canal kératinisé, par lequel le sébum est libéré. Le sébum sécrété recouvre la tige du poil, le canal pileux et la surface de la peau. La région où le canal de la glande sébacée s'insère dans le canal pileux est appelée zone de jonction. L'infundibulum du follicule pileux, endroit où la tige du cheveu se sépare de l'épithélium folliculaire, est distal par rapport à la zone de jonction. [18] L'ensemble de l'UPS est encapsulé dans une gaine de tissu conjonctif, ou stroma, composée de fibroblastes mésenchymateux et de collagène. [17] Il existe trois types d'UPS. Tout d'abord, les follicules velus, composés d'une petite glande sébacée et des poils courts. Deuxièmement, les follicules sébacés, avec une glande sébacée large et multi-lobulaire, et des poils de taille moyenne. Enfin, les follicules terminaux, avec une grande glande sébacée et des poils épais. [17] Les muscles de l'arrecteur pili entourent spécifiquement les glandes sébacées de l'UPS, et c'est la contraction de ces muscles qui provoque l'érection pileux. [18]

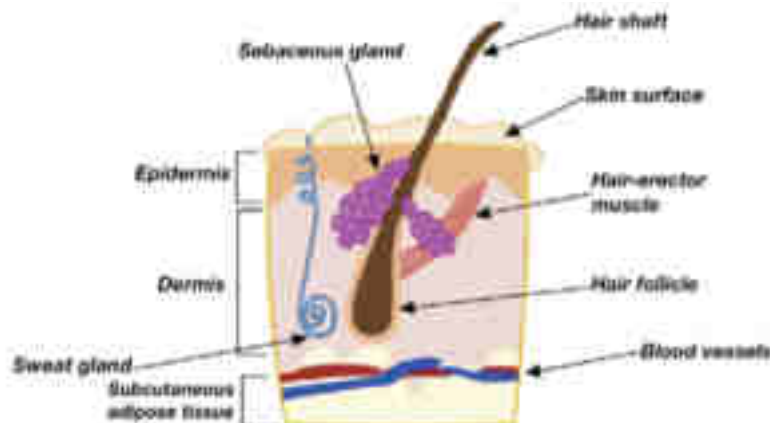


Figure 1: Structures de la peau incluant la glande sébacée.

1.2.2. Glande sébacée

La glande sébacée est organisée en trois zones distinctes renfermant des sébocytes, cellules épithéliales responsables de la synthèse et de la sécrétion de sébum, à différents stades de différenciation :

- La zone périphérique (ZP). Il s'agit de la zone la plus externe de la glande sébacée, composée d'une seule couche cellulaire constituée de pré-sébocytes prolifératifs et indifférenciés. La prolifération des sébocytes est favorisée par de multiples facteurs tels que C-myc, les androgènes, et les récepteurs à tyrosine kinase, notamment le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et les récepteurs apparentés, ainsi que le récepteur 2b du facteur de croissance des fibroblastes.
- La zone de maturation (ZM) est plus à l'intérieur et contient des sébocytes en cours de différenciation active. Histologiquement, les deux premières zones se distinguent par l'augmentation de la taille des sébocytes et du contenu des gouttelettes lipidiques dans la ZM.
- La zone « nécrotique » (ZN), contenant des sébocytes différenciés qui subissent une dégradation nucléaire et une lyse membranaire, ce qui entraîne une sécrétion holocrine de lipides, libérant ainsi du sébum dans le canal de la glande sébacée. Ce processus ressemble à la mort cellulaire autophagique. [17] [18]

Il est à noter, qu'un sébocyte prend environ 7 à 14 jours pour progresser en une cellule complètement différenciée. [17]

1.3. Embryologie et évolution de la glande sébacée avec l'âge

Le développement de la glande sébacée est en lien étroit avec la différenciation du follicule pileux et de l'épiderme. Il a lieu entre les 13^{ème} et 16^{ème} semaines du développement fœtal. A ce moment-là, la différenciation du tissu épidermique en glande sébacée est induite par les facteurs de signalisation Wnt, c-Myc et Sonic Hedgehog (SHH). Les glandes bourgeonnent dans un premier temps à partir des gaines des racines des follicules pileux en développement, avant de descendre dans le derme. [17]

Les gouttes de lipides sont visibles au niveau du centre de la glande à la 17^{ème} semaine. Le futur canal excréteur commun, autour duquel s'attachent les acini de la glande sébacée, se présente d'abord sous la forme d'un cordon solide. Les cellules composant ce cordon sont remplies de sébum et finissent par perdre leur intégrité, se rompre et former un canal qui établit le premier canal pilo-sébacé. De nouveaux acini résultent de bourgeons sur la paroi périphérique du canal sébacé. L'organisation cellulaire des acini sébacés néonataux se compose de sébocytes indifférenciés, différenciés et matures. [15]

L'activité des glandes sébacées débute aux alentours de la 18^{ème} semaine de développement, au moment où les glandes sécrètent le vernix caseosa pour envelopper la peau du fœtus et le protéger du liquide amniotique. Cette substance est riche en lipides et composée de cellules péri-dermiques et de sécrétions de sébum. Les niveaux d'androgènes maternels et la synthèse des stéroïdes endogènes régulent l'activité des glandes sébacées fœtales. [17]

Dans les premières heures suivant la naissance, l'activité des glandes sébacées augmente et reste élevée pendant la première semaine après la naissance, avant de diminuer. La production de sébum chute aux alentours de zéro environ à l'âge de 6 ans, puis l'activité commence à augmenter à nouveau. [17]

Les sébocytes expriment un large spectre de récepteurs hormonaux, et les androgènes (en particulier la 5 α -dihydrotestostérone) régulent fortement l'activité des glandes sébacées. Ceci semble être la raison majeure du pic de production de sébum au moment de la puberté, production qui diminue légèrement

vers l'âge de 17 ans, reste stable à l'âge moyen, et finalement chute aux alentours de zéro après la ménopause chez les femmes et chez les hommes vers 60-70 ans. Tous les 10 ans post-adolescence, la production de sébum baisse d'environ 23% chez les femmes et 32% chez les hommes. L'activité accrue des androgènes chez les hommes explique la différence d'environ 10 % dans la production de sébum entre les deux sexes. [17] [18]

Il n'y a normalement pas de développement de nouvelles glandes sébacées après la naissance, mais les glandes endommagées peuvent être remplacées par la différenciation de cellules souches dans le renflement du follicule pileux. Le renouvellement des glandes sébacées est plus lent chez les adultes âgés que chez les jeunes adultes. [15] [17]

2. Homéostasie et fonctions de la glande sébacée

2.1. Fonction principale : production de sébum

Le rôle principal de la glande sébacée est l'excrétion de sébum.

2.1.1. Définition et composition du sébum

Le sébum, d'aspect jaune clair et visqueux, est un mélange de différents lipides relativement non polaires dont la plupart sont synthétisés de novo par les sébocytes de la glande sébacée. Ce mélange de céramides s'accumule dans l'acro-infundibulum avant que le sébum n'atteigne la surface de la peau. Ainsi, la synthèse et l'évacuation des lipides contenus dans les cellules sébacées prennent plus d'une semaine. [15] La production moyenne de sébum chez un adulte est de 1 mg/10 cm² toutes les 3 heures. Une production de sébum moitié moindre (0,5 mg/10 cm² toutes les 3 heures) est associée à la sébostase ou xérose. En revanche, une surproduction de sébum, à un taux de 1,5-4,0 mg/10 cm² toutes les 3 heures, est associée à une peau grasse. [15]

La composition du sébum varie fortement d'une espèce à l'autre. Le sébum humain est principalement composé de triglycérides (TG), d'esters de cire, d'acides gras libres (AGL), de squalène, de cholestérol, d'esters et de diglycérides. Les TG, le squalène et les esters de cire sont prédominants, alors que le cholestérol et les esters de cholestérol constituent une petite fraction. Alors que le sébum à la surface de la peau contient une proportion importante d'AGL, l'analyse de la composition lipidique des glandes sébacées isolées révèle que les AGL ne représentent qu'une fraction relativement faible des lipides synthétisés dans les glandes sébacées. Cette divergence peut être causée par la conversion des TG en AGL par des microorganismes commensaux (hydrolases bactériennes), notamment la bactérie *Cutibacterium. acnes*. [15] [17]

La composition des lipides épidermiques chez les jeunes enfants n'est pas typiquement sébacée ; elle est constituée en grande partie d'esters de cholestérol et de cholestérol libre. La stimulation androgénique des glandes au moment de l'adrénarchie (vers l'âge de 7-10 ans) semble provoquer une augmentation de la synthèse des lipides et des changements dans la composition des lipides vers le modèle adulte. [15]

2.1.2. Rôle du sébum

La fonction majeure du sébum est de lubrifier la peau et les poils. Le sébum permet également le maintien de la fonction de la barrière cutanée, en formant une protection hydrophobe à la surface de la peau. [15]

En outre, le sébum a un rôle thermorégulateur. Il émulsifie les sécrétions aqueuses des glandes sudoripares eccrines, ce qui permet de minimiser l'évaporation de la transpiration, et donc de garder le corps au frais. Si nécessaire, les glandes sébacées peuvent aussi réchauffer le corps via une augmentation de la composition du sébum en lipides. [17]

Enfin, le sébum intervient dans l'immunité. Les acides gras du sébum forment un film acide (pH 4,5-6,2) à la surface de la peau qui empêche la prolifération de contaminants alcalins. Par ailleurs, lorsqu'elles sont stimulées, par *C. acnes*, les défensines ou les cathélicidines par exemple, les glandes sébacées produisent diverses substances pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires, des cytokines, des chimiokines, des phéromones, et des acides gras libres. [17]

2.1.3. Anomalies dans l'acné

L'acné est associée à une augmentation de la production de sébum, ce qui constitue un facteur majeur impliqué dans sa physiopathologie. Elle est également caractérisée par une altération de la composition du sébum, avec par exemple une présence accrue de squalène, d'acides gras mono-insaturés et de diacylgcérols. L'importance fonctionnelle directe de la composition du sébum n'est pas complètement comprise. [18] Cependant, des niveaux élevés de linoléate dans le sébum des jeunes enfants semblent les protéger de l'acné comédonienne. A l'inverse, des niveaux élevés de DHEA (déhydroépiandrostérone) immédiatement après la naissance et jusqu'à 6 mois après la naissance ainsi qu'au moment de l'adrénarchie, peuvent être responsables de l'acné infantile et pré-pubertaire. [15] En outre, les lésions acnéiques pourraient résulter ou être exacerbées par la perte des fonctions physiologiques du sébum. [18]

2.2. Régulation endocrinienne (hormonale)

2.2.1. Fonction hormonale de la glande sébacée

La glande sébacée est un site important de la formation et de l'action d'androgènes actifs. En effet, tout l'équipement nécessaire à la synthèse et l'action des androgènes (récepteurs et enzymes) est présent dans le follicule sébacé. [15] [19] Ainsi, l'enzyme 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (17 β -HSD), qui contrôle la dernière étape de la synthèse des androgènes, est exprimée dans les glandes sébacées, où elle participe au métabolisme des androgènes dans l'UPS et les kératinocytes épidermiques. [15] [17] La glande sébacée régule ainsi la stéroïdogénèse cutanée et la synthèse locale d'androgènes.

2.2.2. Contrôle hormonal de la glande sébacée

Les hormones jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'acné puisqu'elles exercent des effets au niveau de la sécrétion de sébum, mais aussi au niveau de l'hyperkératinisation folliculaire qui s'installe dans les follicules affectés par l'acné. Au niveau du sébocyte, la différenciation, la prolifération et la synthèse lipidique sont contrôlées par des mécanismes endocrines complexes. [15] L'importance du rôle des hormones dans la physiopathologie de l'acné est supportée par l'efficacité thérapeutique des thérapies hormonales chez les femmes. [15]

2.2.2.1. Stéroïdes sexuels

2.2.2.1.1. Androgènes

Les androgènes sont des hormones stéroïdes connues pour leur rôle dans le développement des caractéristiques du sexe masculin. [16] Chez les hommes, l'androgène primaire, la testostérone, est synthétisée de façon prédominante dans les testicules. Dans le sang, la testostérone circulante, après s'être liée à la sex-hormone binding globuline (SHBG) et à l'albumine, migre vers les follicules sébacés,

se détache de ses transporteurs et pénètre dans le sébocyte sous forme libre. [19] Les glandes sébacées masculines sont ainsi stimulées au maximum par les androgènes dans des conditions normales. [16] Il a été d'ailleurs démontré que la castration réduit la production de sébum et prévient l'acné chez les humains et les rongeurs. Chez les femmes, les androgènes, dont Δ -4-androstènedione (Δ 4A), DHEA (déhydroépiandrostérone), SDHEA (sulfate de déhydroépiandrostérone), ont une origine ovarienne ou surrénalienne. Dans le sang, les Δ 4A, DHEA et SDHEA circulantes sont d'abord transformées en testostérone sous l'action d'enzymes pour ensuite pénétrer dans les sébocytes et être actives. [15] [19] Ainsi, le syndrome des ovaires polykystiques ou encore l'hyperaldostéronisme sont associés à un risque élevé de développement de l'acné. [16] [19] La figure 2 présente le métabolisme des hormones stéroïdiennes dans les glandes sébacées. [94] Ainsi, chez les hommes comme chez les femmes, la puberté est associée à une augmentation des androgènes, de la prévalence de l'acné et de la production de sébum, en lien avec les changements hormonaux. [16]

Les androgènes régulent la fonction de la glande sébacée en se liant aux récepteurs aux androgènes (RA). La densité la plus élevée de RA dans la peau humaine est retrouvée dans les glandes sébacées. Le RA est présent dans les sébocytes basaux et en cours de différenciation, ce qui indique que les androgènes sont impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire et de la lipogenèse. [15]

Concernant le mécanisme d'action des androgènes, à l'intérieur du sébocyte, la testostérone libre est transformée en dihydrotestostérone (DHT) par la 5 α -réductase, et la DHT produit active des voies de signalisation impliquées dans la synthèse des lipides via des RA situés à la surface des sébocytes. C'est ainsi que le sébum est produit. [19] [94]

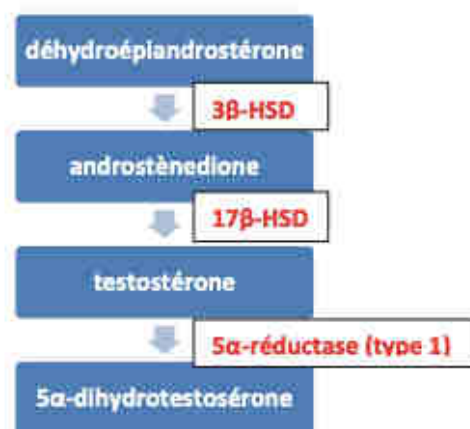


Figure 2: Métabolisme des hormones stéroïdiennes dans les glandes sébacées.

Même si les androgènes ont un rôle majoritaire dans le contrôle hormonal de la sécrétion sébacée ainsi que dans la prolifération des sébocytes, d'autres hormones interviennent aussi, de façon moindre.

2.2.2.1.2. Œstrogènes

Il a été démontré que les œstrogènes, à fortes doses, réduisent la production de sébum chez les humains. Les œstrogènes à fortes doses exercent en fait une action anti-androgénique dose-dépendante. En effet, sous l'effet de fortes concentrations d'œstrogènes, on observe une augmentation de la liaison de la testostérone à sa globuline de liaison induisant une baisse de la fraction libre d'androgènes actifs et donc une inhibition de la sécrétion de sébum (moins de testostérone libre étant accessible au sébocyte). [15] [16]

2.2.2.1.3. Progestérone

Le rôle de la progestérone dépend de la dose :

- A faible dose, la progestérone exerce un effet inhibiteur sur la production de sébum. En effet, la progestérone est un inhibiteur compétitif de la 5 α -réductase, limitant ainsi la production de sébum.
- A forte dose, la progestérone aggraverait l'acné via une action stimulante sur la séborrhée, en stimulant la prolifération des kératinocytes et la production de cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, les pics de progestérone au moment de la phase lutéale du cycle menstruel et pendant la grossesse sont associés à une augmentation des niveaux de production de sébum, et une incidence et une sévérité augmentées de l'acné. [19] [94]

2.2.2.2 Interaction avec les neurohormones

La régulation hormonale neuroendocrine de la fonction des glandes sébacées a été démontrée cliniquement dans de nombreuses maladies. Les patients dont l'état hormonal est altéré, comme ceux atteints de la maladie de Parkinson ou les femmes enceintes, présentent des niveaux élevés de production de sébum, tandis que ceux qui souffrent d'une carence en hormone de croissance présentent une diminution de la production de sébum. [17]

Tout d'abord, les neurohormones de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) sont indispensables au fonctionnement normal de la glande sébacée. En effet, la perte de l'hypophyse entraîne une réduction de la production de sébum et de la sensibilité des glandes sébacées à la testostérone. En outre, la prolactine (PRL), l'hormone de croissance (GH) et l'hormone α -mélanoctytaire (α -MSH) peuvent partiellement restaurer la production normale de sébum lorsqu'elles sont administrées en même temps que la testostérone. [18]

Par ailleurs, de plus en plus de preuves sont en faveur de l'existence d'un « système nerveux cutané » responsable d'effets physiologiques et pathologiques au niveau de la peau. [15] En effet, afin de faire face de manière efficace aux signaux qui endommagent les cellules qui la composent, la peau possède un système très organisé de corticotropine (CRH)/propiomélanoctytaire (POMC). [15] L'activation de ce système par des signaux cutanés sensibles au stress, principalement des cytokines pro-inflammatoires, entraîne la production et la libération de CRH par les nerfs dermiques et différents types de cellules cutanées, dont les sébocytes. [15] La CRH stimule alors ses récepteurs sur les cellules cutanées de manière paracrine et autocrine. Dans les sébocytes, la CRH entraîne une régulation dose-dépendante des lipides non polaires et de l'expression de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase- Δ 5-4 isomérase, enzyme responsable de la synthèse d'androgènes. [15] A noter que l'expression des récepteurs de la CRH dans les sébocytes humains est régulée par plusieurs hormones, principalement la testostérone, les œstrogènes et l'hormone de croissance. [15] En outre, la CRH augmente la production et la sécrétion du peptide α -mélanoctytaire-stimulating hormone (α -MSH) dérivé du POMC qui réduit la synthèse de l'interleukine (IL)-8 dans les sébocytes soumis à l'IL-1 β in vitro. [15]

La figure 3 présente le contrôle de la glande sébacée par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) [17]

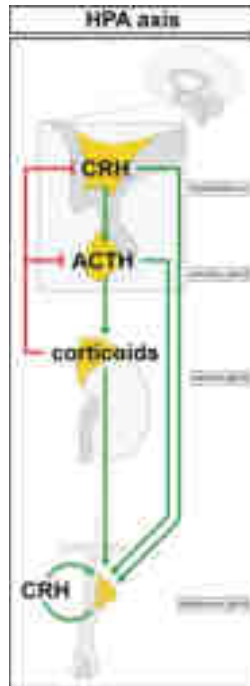


Figure 3: Contrôle de la glande sébacée par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

Ainsi, un hyperfonctionnement de l'axe HHS, induite par un stress émotionnel, physique et/ou psychologique, cause des exacerbations de l'acné, lié à une augmentation de la production de sébum. [17] A l'inverse, un hypofonctionnement de l'axe HHS résulte en une baisse de la production de sébum, comme cela a été observé chez des patients souffrant de la maladie d'Addison ou après une adrénalectomie. [17]

2.3.Régulation non hormonale

2.3.1. PPAR γ et C/EBPs

La synthèse des lipides étant au cœur de la différenciation dans les glandes sébacées, le rôle de facteurs de transcription favorisant l'expression des enzymes lipogéniques pour la différenciation des sébocytes est indispensable. [18]

Ces facteurs de transcription comprennent le récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ) et les CCAAT-enhancer-binding proteins (C/EBPs), qui sont tous deux nécessaires à la production de sébum et au maintien de la glande sébacée. [18]

2.3.2. Wnt/Hedgehog

Une manipulation de la signalisation Wnt dans l'ensemble de l'UPS murine a révélé que de faibles niveaux de signalisation Wnt favorisent la différenciation sébacée, tandis que des niveaux élevés de signalisation Wnt entraînent une perte de la glande sébacée. Inversement, la signalisation hedgehog peut agir pour promouvoir la différenciation des sébocytes. [18]

2.3.3. Substance P

Il a été démontré que, lors d'un stress, la libération de la substance P par les follicules pilo-sébacés (au niveau des terminaisons nerveuses) est augmentée ce qui induit une hyperséborrhée. Ceci est une preuve supplémentaire qu'il existe un lien entre stress et acné. [19]

Partie 2 : L'acné

I) Définition

L'acné est une affection pilo-sébacée inflammatoire courante, débutant en général à l'adolescence et persistant parfois à l'âge adulte. Elle touche pratiquement tous les individus au cours de leur vie, soit environ 85% des 12-24 ans et 50% des 20-29 ans.

Il s'agit d'une dermatose qui se développe principalement au niveau du visage et du tronc et existe globalement sous deux formes : rétentionnelle (comédogène) et inflammatoire. La forme rétentionnelle est dépourvue de signes d'inflammation, avec des lésions cutanées se présentant sous la forme de comédons ouverts (« points noirs ») ou fermés (« boutons blancs »). La forme inflammatoire (ou mixte) se complique d'une inflammation, avec des lésions cutanées pouvant être superficielles (papules pouvant évoluer en pustules) ou profondes (nodules et kystes). [91]

Dans des études évaluant l'évolution de l'acné, la durée moyenne de l'affection était d'environ 2 ans avec une médiane > 1 an. Une étude portant sur plus de 600 individus a montré que la majorité des patients souffraient d'acné depuis plus de 2 ans. Sur la base de ces considérations et d'autres, l'acné est de plus en plus reconnue comme une maladie potentiellement chronique. [6]

L'acné ne doit pas être sous-estimée puisqu'elle peut affecter négativement la qualité de vie et l'image de soi, et qu'elle est associée à des taux élevés d'anxiété, de dépression et d'idées suicidaires.

La mise en place d'une thérapie (pour 30% des cas) est ainsi indispensable, d'autant plus qu'elle permet d'obtenir des résultats satisfaisants dans la plupart des cas. [1] [2] [3]

II) Épidémiologie et facteurs influençant

1. Prévalence

L'acné est la huitième maladie de peau la plus fréquente dans le monde. Sa prévalence globale, tous âges confondus, est estimée à 9,38% (The Global Burden of Disease Study, 2010). Elle varie selon les pays et les groupes d'âges, allant de 35% à presque 100% chez les adolescents. [4]

Selon une enquête transversale en ligne conduite auprès d'adolescents/jeunes adultes dans 7 pays européens, la prévalence de l'acné en France de 64,9% (n=2003 participants), toutes classes d'âge confondues. Elle est la plus élevée dans la classe d'âge des 15-17 ans et diminue avec l'âge. [4]

L'évaluation de la prévalence de l'acné est cependant complexe, puisqu'elle dépend de critères objectifs d'évaluation : chiffres obtenus à partir de données déclaratives ou secondairement à un examen clinique d'un dermatologue. [5]

2. Facteurs influençant l'acné

2.1. Facteurs démographiques

2.1.1. Age

La prévalence de l'acné augmente avec l'âge, avec une incidence maximale chez les adolescents et une incidence plutôt faible chez les enfants prépubères. En effet, la production de sébum augmentant au début de la puberté, c'est à ce moment-là qu'apparaît généralement l'acné. En outre, à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, on observe une diminution de la prévalence. Le pic de prévalence se situe aux alentours de 15-16 ans chez le garçon comme chez la fille.

En ce qui concerne le type d'acné, l'acné rétentionnelle prédomine chez les pré-adolescents et l'acné inflammatoire augmente au cours de l'adolescence. [4] [5] [6]

2.1.2. Sexe

La prévalence de l'acné semble plus élevée chez les femmes que chez les hommes (9,81% contre 8,69%), même si certaines données sont contradictoires. Des études ont montré que l'acné est plus répandue chez les filles à des âges plus jeunes, avec une prévalence croissante chez les garçons lorsqu'ils atteignent la puberté. Les sujets masculins ont également tendance à avoir une acné plus sévère. [4] [6]

2.1.3. Ethnie

L'acné semble débiter de façon plus précoce chez les sujets d'origine hispanique (16 ans) que chez les sujets noirs ou asiatiques (19-20 ans). La prévalence de l'acné suivant ces trois types de peau reste toutefois identique. [5]

2.2. Facteurs génétiques et hormonaux

2.2.1 Facteurs génétiques

Un historique familial, au niveau parental, augmente le risque d'apparition de l'acné. En outre, il existe un probable effet additif des antécédents familiaux maternels et paternels sur cette prévalence. [4]

Le type de peau peut également exercer une influence. En effet, le niveau de sébum, qui caractérise le type de peau (gras, mixte, sec etc.), semble être contrôlé par des facteurs génétiques. Ainsi, une peau grasse est davantage associée à l'apparition de l'acné par rapport à une peau mixte ou sèche. En outre, *C. acnes*, bactérie liée à l'éclosion de l'acné, se développe mieux dans un environnement riche en sébum. [4]

2.2.2 Facteurs hormonaux

La grossesse et le début de la puberté sont associés à la prévalence de l'acné : les femmes n'ayant jamais été enceintes et les individus post-pubères présentent un risque plus élevé. A l'inverse, l'utilisation de contraceptifs et la régularité des menstruations ne semblent pas liés à l'apparition de l'acné. [4]

2.3 Facteurs en lien avec le régime alimentaire

L'influence de l'alimentation sur l'apparition de l'acné est un sujet fortement débattu, mais néanmoins intéressant à aborder. Ceci concerne notamment la consommation de produits laitiers et de chocolat, avec l'hypothèse que les régimes occidentaux sont liés à l'acné.

Malgré des résultats contradictoires, quelques hypothèses ont été proposées pour expliquer l'effet possible de la consommation de produits laitiers et de chocolat sur la présentation de l'acné. Une d'entre elles suggère que les sucres contenus dans ces produits déclenchent la sécrétion d'insuline qui va activer des voies de signalisation qui conduisent à une augmentation de la prolifération des kératinocytes et ainsi à la formation des lésions d'acné. Une autre explication suggère que la consommation de chocolat augmente la sécrétion de cytokines inflammatoires par les cellules et peut influencer la formation de lésions acnéiques. Une consommation élevée de graisses peut également constituer un facteur de risque alimentaire potentiel pour l'acné, mais les résultats sont encore une fois assez contradictoires. A l'inverse, des effets protecteurs du développement de l'acné liés à la consommation élevée de fruits et légumes semblent exister. Ces effets peuvent être dus à la teneur élevée en fibres des fruits et légumes, dont il a été démontré qu'elles diminuent les niveaux du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1), réduisant ainsi le risque d'acné.

Enfin, certaines populations sont dépourvues d'acné (Papouasie nouvelle guinée, Paraguay). Elles se composent d'horticulteurs et de pêcheurs de subsistance dont les habitudes alimentaires ne sont pas influencées par la culture occidentale. [4] [6]

2.4. Facteurs personnels

2.4.1. Indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC (indice de masse corporelle) influence significativement l'apparition de l'acné avec une prévalence accrue chez les personnes en surpoids et obèses par rapport aux personnes en sous-poids ou de poids normal, avec un odd ratio de 2,36 (IC 95% : 1,97-2,83 ; IMC surpoids/obésité par rapport à IMC normal/insuffisant). Ceci peut s'expliquer par le fait que les personnes obèses et en surpoids ont tendance à avoir des charges glycémiques et des taux d'androgènes plus élevés augmentant ainsi la sécrétion de sébum. En outre, les facteurs alimentaires peuvent confondre la relation entre l'IMC et l'acné. [4]

2.4.2. Tabagisme

L'influence du tabagisme est controversée. En effet, certains résultats suggèrent un effet protecteur du tabac sur l'apparition de l'acné, tandis que d'autres lui attribuent le rôle de facteur de risque. Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par le fait que le tabagisme influe sur l'acné par le biais de multiples voies qui peuvent affecter différents processus physiologiques tels que l'inflammation (réduction de l'inflammation et donc effet protecteur), la cicatrisation (la nicotine active des récepteurs sur les kératinocytes et ralentit le processus de cicatrisation et donc effet délétère) et les réponses immunitaires. [4]

2.4.3. Autres facteurs

Parmi les autres facteurs de risque, on peut citer notamment le manque de sommeil ou l'insomnie, l'exposition au soleil, un stress mental élevé, la pression des études, l'utilisation de certains cosmétiques. A l'inverse, le lavage fréquent du visage peut être lié à une diminution de l'acné. Le rôle de l'environnement (ville versus campagne) est probable mais reste difficile à évaluer. [4]

3. Facteurs de sévérité

3.1. Sexe

La prévalence de l'acné sévère serait plus élevée chez les femmes que chez les hommes, pour le groupe d'âge de 11 à 13 ans, mais pas pour les groupes de 14 à 15 ans ou de 16 à 17 ans, ce qui pourrait être dû, en partie, à l'apparition plus précoce de l'acné chez les femmes. [4]

3.2. Autres facteurs

D'autres facteurs importants semblent avoir un rôle dans la sévérité de l'acné tels qu'un âge supérieur à 17 ans ou encore des antécédents familiaux d'acné. Ces derniers seraient même liés à une apparition plus précoce de la pathologie, avec davantage de lésions rétentionnelles et surtout à une rechute plus rapide. Il existe également d'autres facteurs pronostiques tels que la présence d'une hyper-séborrhée, les épisodes de poussées prémenstruelles, le stress, ou une alimentation riche en sucres. [4]

4. Acné de l'adulte

L'acné peut persister ou apparaître à l'âge adulte. La prévalence de l'acné de l'adulte augmente dans le monde entier. Près de la moitié des personnes âgées de 20 à 30 ans et environ 4 % des plus de 40 ans continuent à avoir de l'acné. Concernant l'acné chez les femmes adultes, elle a augmenté ces dix dernières années, touchant actuellement 15 à 50% d'entre elles selon les études.

Une étude multicentrique menée dans sept pays européens, a montré que le facteur de risque principal était l'hérédité. D'autre part, la consommation de lait, de boissons sucrées et de produits gras et sucrés semble être associée à l'acné chez les adultes, tout comme l'obésité et le surpoids. [7]

III) Clinique

1. Lésions cutanées

Les lésions cutanées de l'acné sont divisées en lésions primaires et secondaires.

1.1. Lésions primaires

Les lésions primaires de l'acné comprennent les lésions rétentionnelles et les lésions inflammatoires.

1.1.1. Lésions rétentionnelles

Les lésions rétentionnelles associées à l'acné comprennent le comédon fermé et le comédon ouvert.

Le comédon fermé, également appelé microkyste ou « point blanc », se forme par accumulation de sébum et de kératine dans le follicule pileux. Il se caractérise par une couleur blanche ou identique à celle de la peau. A peine surélevé et d'un diamètre compris entre 0,5 et 2 millimètres, il est en général peu visible. Il est davantage mis en évidence lorsque la peau est étirée. [20][21]

Le comédon ouvert, également appelé « point noir », se forme après distension du follicule pileux par la kératine, ce qui entraîne l'ouverture du follicule, l'oxydation des lipides et le dépôt de mélanine. Facilement reconnaissable, il se caractérise par une lésion d'un diamètre de 1 à 3 millimètres, et fait apparaître, à la surface de la peau, un bouchon corné pigmenté par la mélanine. [20][21]

En outre, les comédons sont des dilatations kystiques du follicule pileux distal elles-mêmes associées à des glandes sébacées atrophiques. [16]

1.1.2. Lésions inflammatoires

Les lésions inflammatoires résultent de la rupture du follicule, ce qui déclenche une réponse inflammatoire. Cette réponse est influencée par des micro-organismes locaux, tels que *C.acnes*, les réponses immunitaires de l'hôte et les facteurs génétiques. [21]

Les lésions inflammatoires comprennent les papules, les pustules (lésions superficielles) et les nodules (lésions profondes). Les papules sont des lésions bien visibles, de 1 à 4 millimètres de diamètre, palpables (surélevées), de couleur rouge, mais peu douloureuses. Ces lésions résultent de l'inflammation et d'un début de rupture de la paroi d'un comédon fermé (voire ouvert). [20] Les pustules se distinguent des papules par la présence, au centre de la lésion, d'une goutte de pus blanc-jaunâtre. Les pustules sont des lésions douloureuses. [20] Les nodules sont des lésions douloureuses et infiltrées, qui se distinguent des papules par leur situation profonde et par leur taille importante, supérieure à 5 millimètres de diamètre. En outre, leur contenu est nécrotique, inflammatoire et non purulent. Les nodules évoluent fréquemment en cicatrices. [20]

1.2. Lésions secondaires

1.2.1. Cicatrices

Les cicatrices constituent une complication fréquente de l'acné. Elles sont en général la conséquence d'une acné nodulokystique inflammatoire sévère, mais elles peuvent aussi être le produit de lésions inflammatoires superficielles ou du fait de presser ou de gratter les lésions avec les ongles. Elles peuvent

également résulter de dommages causés à la peau pendant la phase de guérison de l'acné active. Elles peuvent entraîner une défiguration ayant alors un impact psychologique sur le patient et persister toute la vie. Le type et l'étendue des cicatrices sont corrélés à la localisation et à la gravité de l'acné, mais également à la durée de la pathologie avant la mise en place d'une thérapie efficace. Les cicatrices faciales touchent les deux sexes de manière égale et peuvent atteindre jusqu'à 95 % des patients.

Les cicatrices liées à l'acné sont classées en 3 catégories, en fonction de l'hyperprolifération ou de la perte de collagène. Ainsi, on retrouve :

- Les cicatrices hypertrophiques : lésions roses fermes et surélevées qui restent dans les limites du site initial de la blessure, et sont liées à un dépôt excessif de collagène avec une activité collagénase réduite.
- Les cicatrices chéloïdes : lésions de couleur rouge-violet qui prennent la forme de papules et de nodules et s'étendent généralement au-delà des limites de la blessure d'origine. Ces lésions sont également liées à un dépôt excessif de collagène avec une activité collagénase réduite.
- Les cicatrices atrophiques : crevasses au niveau de la peau, dues à une perte de collagène et à une inflammation destructrice dans le derme profond, suivie d'une contraction. Elles sont observées chez près de 80 à 90% des patients.

Une personne peut présenter un ou plusieurs types de cicatrices sur la même zone de peau. [22]

1.2.2. Hyperpigmentation post-inflammatoire

L'hyperpigmentation post-inflammatoire est définie comme une hypermélanose acquise à la suite d'une inflammation ou d'une lésion cutanée. Des zones d'hyperpigmentation apparaissent lorsque le processus inflammatoire de l'acné stimule les mélanocytes ce qui augmente la synthèse de mélanine et le dépôt de pigments. L'hyperpigmentation post-inflammatoire épidermique peut durer de 6 à 12 mois, tandis que l'hyperpigmentation post-inflammatoire dermique peut durer des années. Par ailleurs, les patients ayant un type de peau foncé sont plus susceptibles de développer une hyperpigmentation post-inflammatoire à la suite d'une acné. [23]

2. Formes cliniques de l'acné

Les différentes formes cliniques de l'acné sont présentées ci-dessous, de la plus bénigne à la plus sévère.

2.1. Acné rétentionnelle

Il s'agit de la forme la plus simple de l'acné, puisque sans complications. Elle se définit par une hyperséborrhée et des lésions rétentionnelles de type comédons ouverts et microkystes. [24] [25]

2.2. Acné inflammatoire

Dans cette forme évolutive de l'acné, l'inflammation des follicules pilo-sébacés est prédominante. Cette inflammation est liée à l'accumulation de *C.acnes* dans les follicules. Elle se définit par des lésions inflammatoires superficielles de type papules et pustules. [24] [25]

2.3. Acné kystique

Il s'agit d'une des formes les plus douloureuses de l'acné avec une évolution marquée (infection bactérienne prononcée). Elle se définit par la présence de kystes, des lésions pustuleuses, à la surface de la peau. Son traitement est plus difficile (localisation profonde des lésions) et il y a un risque de cicatrices. [24] [25]

2.4. Acné nodulo-kystique

Il s'agit d'une forme grave de l'acné, qui se définit par la présence de nodules et de kystes, mais aussi de comédons et papules. On est face à des lésions de grande taille. Les nodules peuvent se transformer en abcès douloureux qui entraînent des cicatrices définitives. Cette forme s'étend progressivement, au cou, à la poitrine, au dos... [24] [25]

2.5. Acné conglobata

Il s'agit d'une forme très sévère qui se définit par la présence de comédons, papules, pustules, nodules, kystes et abcès profonds. Elle touche particulièrement les jeunes hommes (ceci pourrait être une manifestation phénotypique de l'aberration chromosomique XYY) [95]. Les lésions rétentionnelles de base vont évoluer vers des lésions dites chroniques (tunnels suppuratifs et fistules) laissant des cicatrices (atrophiques et chéloïdes) sur la peau. Les lésions s'étendent au-delà des zones riches en glandes sébacées. On les retrouve sur le visage, mais également au niveau du dos, des épaules, du thorax, des fesses et des sections des membres supérieurs. La durée de l'affection est également très longue (apparition de nouvelles lésions pendant des décennies). [24] [25]

2.6. Acné fulminante

Il s'agit de la forme clinique la plus sévère de l'acné. Elle est très rare, d'apparition foudroyante et touche principalement des jeunes hommes de 15 à 30 ans. Elle se définit par la présence de nombreux nodules inflammatoires et suppuratifs évoluant vers des ulcérations nécrotiques. Elle débute en général par une acné légère, puis des ulcérations hémorragiques et douloureuses apparaissent soudainement. En outre, elle est associée à une hyperthermie, une fatigue excessive, des douleurs articulaires, une hyperleucocytose et une hépatosplénomégalie. Elle nécessite une hospitalisation et des traitements spécifiques. [24] [25]

2.7. Variants de l'acné

Il existe d'autres formes d'acné, comme par exemple [24] [26] [27] :

- L'acné néonatale et infantile, qui est une acné transitoire (2-3 mois). Elle est présente dès la naissance ou elle se développe dans les premières semaines de vie. Elle est due à l'imprégnation hormonale maternelle.
- Le syndrome SAPHO (acronyme pour synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite) : l'acné conglobata et fulminante sont des symptômes partiels du syndrome SAPHO. Cette pathologie associe des symptômes ostéoarticulaires (synovite, ostéite) à des dermatoses pustuleuses.
- L'acné prémenstruelle : l'exacerbation de l'acné préexistante se retrouve chez 80% des patientes et est liée aux fluctuations hormonales.
- L'acné chimique dont la chloracné, en milieu industriel, liée à l'exposition aux bisphénols, polyhalogénés et naphtalènes, ou encore dioxines, en cas de contamination accidentelle. En outre, les huiles et les acides gras contenus dans certains cosmétiques ont un effet comédogène.
- L'acné due à des agents physiques, dont l'exposition aux rayons X ou cobalt.
- Les rashes acnéiformes induits par des médicaments (stéroïdes, médicaments à base d'iode, certains contraceptifs oestroprogestatifs, tétracyclines, isoniazide, quinidine...).

3. Évaluation de la sévérité de l'acné

3.1. Systèmes de classification

Actuellement, il n'existe aucun système universel de gradation/classification de l'acné. [28] Une échelle cohérente (englobant le nombre et les types de lésions acnéiques ainsi que la gravité de la maladie, les

sites anatomiques et les cicatrices) permettrait pourtant de faciliter les décisions thérapeutiques, ainsi que d'évaluer la réponse au traitement. [28]

Toutefois, il existe, dans le monde différents systèmes de classification utilisés par les chercheurs et cliniciens. Certains systèmes sont basés sur la description et le comptage des lésions acnéiques (primaires et secondaires). On peut citer comme exemple, le système global de classification de l'acné (Global Acne Grading System (GAGS)), conçu par Doshi et al. en 1997 pour évaluer la gravité de l'acné. Ce système repose sur le type de lésion et leur localisation, avec attribution d'un score de sévérité.[29] Cependant, le comptage des lésions peut être difficile, et différents cliniciens peuvent utiliser différentes normes. [27] Ainsi, d'autres systèmes existent basés sur d'autres critères : pourcentage d'étendue des lésions pour définir le grade, échelle d'évaluation globale statique de l'investigateur, taille des lésions pour définir le grade.... [27]

Afin de mettre au point un système global de classification de l'acné qui puisse être utilisé de manière fiable à grande échelle par les cliniciens, les recherches actuelles portent sur des systèmes faisant appel à la photographie, à la technologie des téléphones intelligents, aux algorithmes d'intelligence artificielle, à l'imagerie cutanée en 3D et à d'autres technologies. [27]

3.2. Échelle GEA

En France, l'utilisation de l'échelle GEA (Global Acne Evaluation), est recommandée par la Société Française de Dermatologie. Il s'agit d'un outil construit et validé en 2011 par une équipe française qui permet d'évaluer la gravité de l'acné de façon globale, en prenant en compte l'atteinte au niveau du visage. Il repose sur des critères de jugement définis par un consensus : le type de lésions élémentaires primitives, leur quantité, les sites atteints et l'étendue de l'atteinte. [30]

Ainsi, l'échelle GEA permet de classer l'acné en 6 types, correspondant à 6 niveaux de sévérité comme présenté dans la figure 4 [20] :

- Type 0 : pas de lésion
- Type 1 : pratiquement pas de lésion
- Type 2 : acné légère
- Type 3 : acné moyenne
- Type 4 : acné sévère
- Type 5 : acné très sévère

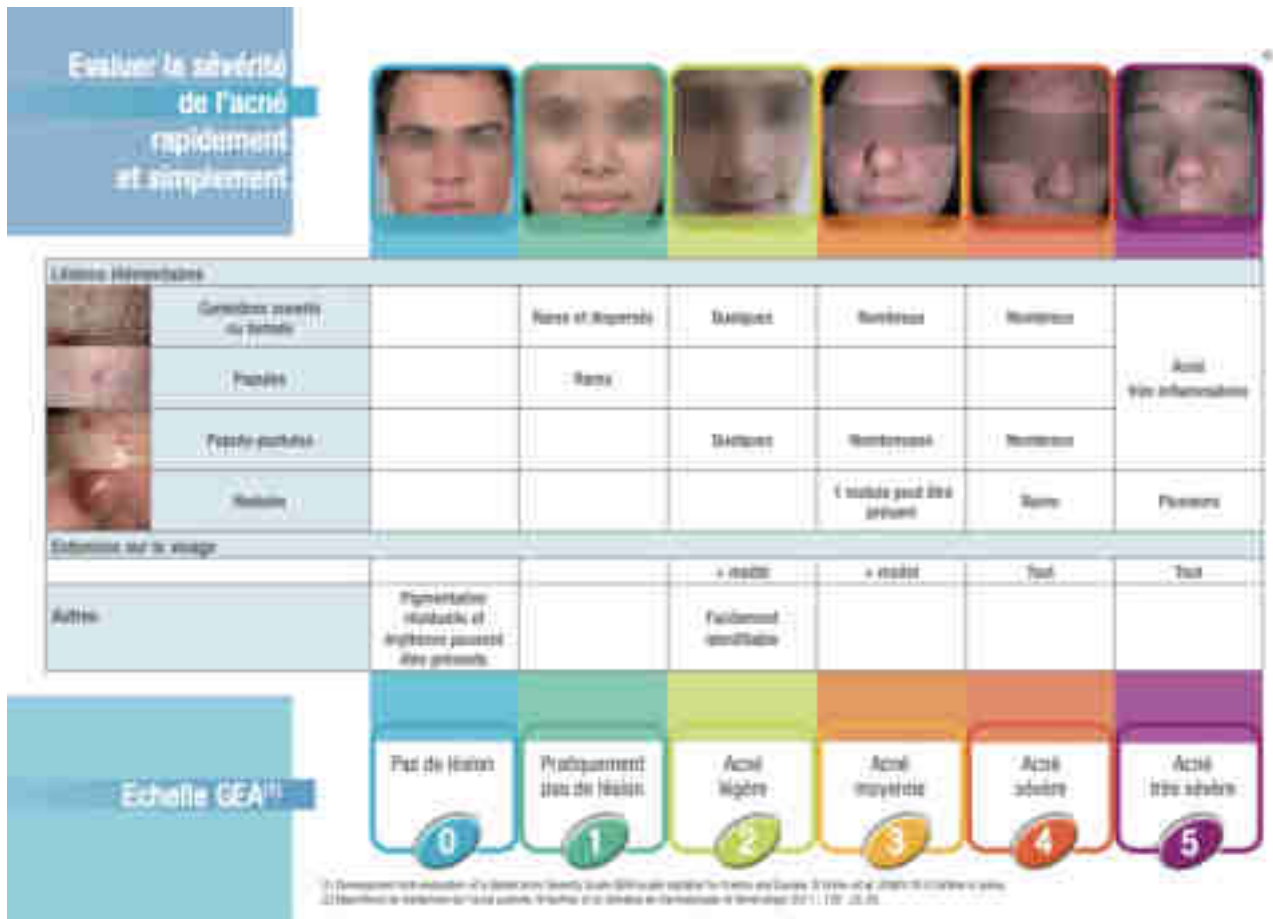


Figure 4: Échelle GEA (Global Acne Evaluation) d'évaluation de la sévérité de l'acné en France.

Ainsi, la classification de l'acné en catégories (légère, moyenne, sévère, très sévère) va permettre d'évaluer l'efficacité des traitements, de détailler quelles thérapeutiques sont recommandées en fonction du type ou de la gravité de l'acné. Elle peut être utilisée lors de la pratique clinique. [30]

4. Acné et santé psychiatrique

Selon la sévérité des lésions cutanées, l'acné est une maladie qui peut affecter négativement l'image soi, et donc induire de l'anxiété, de la dépression ou des idées suicidaires.

Diverses études ont analysé le lien entre l'acné et les troubles psychiatriques. Halvorsen et al. (2011) soutiennent un lien entre l'acné et les idées suicidaires, les problèmes de santé mentale et les déficiences sociales sur la base d'une vaste étude transversale réalisée auprès d'adolescents norvégiens. [62] Dans une étude non-interventionnelle française datant de 2019, les rechutes d'acné ont été associées significativement à une altération de la qualité de vie et à une perte de productivité/absentéisme chez des patients adultes et adolescents (Dreno et al. 2019).[75] L'acné sévère a également été associée à une admission en hôpital psychiatrique pour de nombreux troubles, tels que des troubles anxieux, des troubles de l'adaptation, des troubles de la personnalité et des troubles liés à l'utilisation de substances, chez 25,3 % des patients acnéiques étudiés par Singam et al. en 2019. [75] En 2019, dans une étude pilote, Eroğlu et al. ont rapporté que 41,3 % des adolescents souffrant d'acné ont un comportement d'automutilation associé à des niveaux d'estime de soi faibles à moyens et à une augmentation du désespoir et de l'hostilité. [75] En 2020, Cengiz et Gürel ont montré que les difficultés de régulation des émotions étaient plus fréquentes chez les patients atteints d'acné que chez des patients sains, et qu'elles

étaient associées à de l'anxiété, aux symptômes dépressifs et à l'altération de la qualité de vie. [75] Enfin, Hahm et al. (2009) n'ont trouvé aucune corrélation entre les scores de l'inventaire de dépression de Beck (BDI) et le degré d'acné, mais ils ont suggéré que l'amélioration des symptômes de dépression est causée directement par la qualité de vie en relation avec l'amélioration de l'acné (score APSEA : Assessment of Psychological and Social Effects of Acne) plutôt que par l'amélioration du degré d'acné. [75] Toutefois, en 2010, Magin et al. n'ont trouvé aucune relation entre la présence d'acné ou la gravité de l'acné et les mesures de la dépression et de l'anxiété. [62]

IV) Physiopathologie

1. Quatre facteurs clés

La cause précise de l'acné reste encore inconnue à ce jour. Cependant, on sait que quatre facteurs clés contribuent au développement de la pathologie : l'hyperproduction de sébum, l'hyperkératinisation du follicule pilo-sébacé, la colonisation de l'excès de sébum par des microorganismes et la réponse inflammatoire. La figure 5 présente la pathogénèse de l'acné. [3]

La formation du microcomédon, précurseur des comédons, papules et pustules, est due à une production excessive de sébum en raison de la stimulation des glandes sébacées et des cornéocytes folliculaires, en particulier par les androgènes, généralement au moment de la puberté. Les personnes sujettes à l'acné ont un nombre plus élevé de lobules par glande sébacée et la taille globale des follicules est augmentée. [8]

Parallèlement à l'augmentation de la production de sébum, une anomalie de la kératinisation du follicule pilo-sébacé (hyperkératinisation) a lieu. Celle-ci se traduit par une prolifération accrue des kératinocytes (hyperkératose) et une augmentation de l'adhésion des kératinocytes intra-folliculaires (dyskératose), ce qui entraîne l'obstruction de l'UPS. [94] Au fur et à mesure que le sébum et les débris kératinocytaires s'accumulent dans le microcomédon, des comédons fermés ou ouverts, plus grands et cliniquement visibles, se développent. [8]

La colonisation des follicules par *C. acnes* et la libération de médiateurs inflammatoires dans le derme périfolliculaire environnant, ainsi que l'attraction de cellules immunocompétentes, conduisent au développement de lésions inflammatoires. [8]

La séquence exacte de ces événements et la façon dont ils sont interconnectés sont encore inconnues. Depuis peu, des recherches suggèrent que ces quatre facteurs sont plus interdépendants que ce que l'on pensait par le passé. [9]

En outre, si l'on pensait auparavant que la comédogenèse précède la phase inflammatoire de développement de la lésion acnéique, cette vision est aujourd'hui remise en question. En effet, l'inflammation semble jouer un rôle fondamental dans le développement des microcomédons, et cela même avant la phase de prolifération des kératinocytes. [10] De nouveaux facteurs pouvant contribuer à la pathogénèse de l'acné ont été ainsi découverts tels que les inflammasomes, les cellules T helper (Th17), ou encore le type de souche de *C. acnes*. [9]

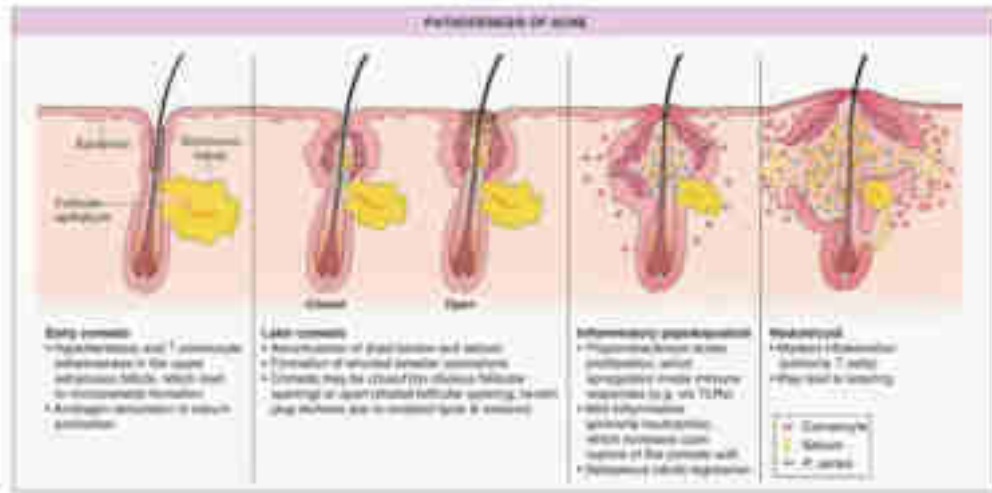


Figure 5: Pathogénèse de l'acné.

2. Découvertes récentes sur la réponse inflammatoire

Il est de plus en plus clair que le processus inflammatoire est présent dans tous les stades du développement de l'acné, depuis les manifestations subcliniques jusqu'à la présentation clinique de lésions actives. [9]

2.1. Émergence d'un nouveau paradigme

En 2003, Jeremy et al. ont mis en évidence un taux élevé de cellules TCD3+ et TCD4+ dans la peau non atteinte de patients souffrant d'acné. En outre, ils ont montré que le nombre de macrophages dans la peau non atteinte est augmenté de manière significative et comparable au nombre de papules présentes. La formation des microcomédons est ainsi précédée d'un infiltrat lymphocytaire composé de cellules T et de macrophages ; l'inflammation n'est donc pas initiée par les neutrophiles (comme on le pensait à l'origine), qui apparaissent plus tard dans le processus et conduisent à la formation de pustules. [11]

En outre, dans les comédons, une production accrue d'IL-1 α biologiquement active a été retrouvée, qui pourrait jouer un rôle important dans la comédogénèse par le biais de l'hyperkératinisation induite par l'IL-1 α . [9]

Une augmentation de l'expression d'un large éventail de cytokines et de chimiokines associées à la voie Th17 a également été observée, notamment l'IL-1 β , l'IL-6 et le TGF- β impliqués dans la différenciation de la lignée Th17, et les TNF- α , IL-8, GM-CSF et CCL20 pro-inflammatoires. Les cellules T positives à l'IL-17A et les cellules dendritiques CD83+ sont également présentes en nombre important. [9]

Ces observations ont permis d'affirmer que l'activation des cellules endothéliales et vasculaires, et l'implication des réponses inflammatoires font partie intégrante des premières étapes du développement des lésions acnéiques, et ceci pendant l'étape d'hyperkératinisation. L'acné n'est donc plus considérée comme un trouble hyperprolifératif mais comme un trouble inflammatoire du follicule sébacé. [11]

2.2. Implication de *C.acnes*

2.2.1. Microbiome cutané

La peau humaine, le plus grand organe du corps, est colonisée par une large variété de genres microbiens jouant un rôle clé dans le maintien d'une peau saine : *Staphylococcus*, *Cutibacterium*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* et *Malassezia*. *Cutibacterium acnes* (anciennement appelé *Propionobacterium acnes*), bactérie bacilliforme anaérobie et saprophyte de type Gram positif, est le résident majeur de la peau humaine normale, dominant ainsi l'UPS. [12] *C.acnes* est présent en grande quantité au niveau du visage

et du tronc, mais aussi au niveau de la bouche, du tractus gastro-intestinal et de la prostate, suggérant ainsi d'autres effets au-delà de la peau. [12] Il permet le maintien d'une peau saine via l'occupation de niches empêchant ainsi la colonisation de la peau par des microbes pathogènes. En outre, il produit des acides gras, des thiopeptides, des bactériocines et d'autres molécules ayant des propriétés inhibitrices envers les pathogènes. [12] Ainsi, il existe un microbiome cutané qui, lorsqu'il est adéquatement équilibré, permet le maintien d'une peau saine. Cependant, lorsque ce microbiome est perturbé, diverses maladies inflammatoires de la peau peuvent survenir. [12] [9]

2.2.2. Diversité de *C.acnes*

L'implication de *C.acnes* dans le développement de l'acné a pendant longtemps été contestée, la bactérie étant un membre dominant de la flore cutanée normale.[30] Cependant, plusieurs études in vivo et in vitro ont montré l'induction d'une réponse inflammatoire par *C.acnes* dans les cellules du parenchyme et les cellules immunitaires. [10]

Des analyses phylogénétiques ont mis en évidence l'existence d'une diversité de séquences de *C.acnes*. Il existe ainsi différents groupes phylogénétiques possédant des caractéristiques pathogènes différentes, c'est-à-dire ayant une capacité différente à provoquer une inflammation. Les trois groupes majeurs sont les groupes I, II et III. Le groupe I se subdivise en différentes sous classes : IA₁, IA₂, IB et IC. Ces génotypes présentent des variations au niveau d'un large nombre de caractéristiques, de propriétés inflammatoires et immunologiques, et de facteurs de virulence. Ceci peut ainsi expliquer le fait que certaines souches soient associées à une peau en bonne santé et d'autres à la maladie. [9] [10] Plusieurs études suggèrent que les souches IA₁ et IC sont plus associées à l'acné. En outre, il a été démontré que la souche IA₁ est phénotypiquement résistante à plusieurs antibiotiques, y compris la tétracycline, la clindamycine et l'érythromycine, en raison de mutations dans les gènes de l'ARN ribosomique 16S et 23S. A l'inverse, les souches IA₂, IB, II et III sont plus associées à une peau saine ou à d'autres infections opportunistes et maladies. [9] [11]

2.2.3. Réponse immunologique à *C.acnes*

C.acnes est un élément crucial dans l'exacerbation de l'inflammation associée à l'acné. La forte nature immunostimulante de *C.acnes* est bien connue. In vitro, en présence de l'organisme et de ses antigènes, on observe des réponses inflammatoires innées et adaptatives de la part des principaux types de cellules présentes dans l'UPS, notamment les kératinocytes, les sébocytes et les monocytes. Ainsi, *C.acnes* possède la capacité de déclencher une réponse inflammatoire médiée par l'activation de divers marqueurs du système immunitaire et la libération de facteurs pro-inflammatoires. [9]

2.2.3.1. Immunité innée

2.2.3.1.1. Toll Like Receptors (TLRs)

C.acnes active des réponses cytokiniques via des TLRs, qui reconnaissent les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes sur les micro-organismes et suscitent des réponses immunitaires. Plus précisément, il s'agit du TLR2 qui est impliqué. [11] Des biopsies de lésions acnéiques ont montré une expression abondante de TLR2 à la surface des macrophages entourant les follicules pilo-sébacés. [10]. De plus, la colonisation par *C. acnes* provoque l'activation de TLR2 dans les macrophages, ce qui entraîne la production des cytokines pro-inflammatoires IL-12 et IL-8, entraînant par la suite le recrutement de neutrophiles dans l'UPS. [8]

C.acnes agit également sur la différenciation des kératinocytes et contribue au développement des comédons. [8] Les kératinocytes, en tant que source de peptides antimicrobiens et de cytokines,

déclenchent une inflammation lorsque l'épithélium est exposé à des motifs moléculaires associés à un danger ou à un pathogène (D/PAMP). Ceux-ci sont présents sur ou sécrétés par de nombreuses bactéries résidentes, telles que *C. acnes*. [14] Ces PAMPs inflammatoires comprennent les principaux composants de l'enveloppe des bactéries gram-positives, tels que le peptidoglycane (PGN) et l'acide lipoteichoïque (LTA). [14] Les ligands bactériens TLR2 présents sur *C. acnes* stimulent la libération d'interleukine-1 α (IL-1 α), et de facteur de stimulation des colonies de macrophages granulocytes (GM-CSF). [14]

2.2.3.1.2. Nucleotide-binding oligomerization domain-Like Receptors (NLRs)– inflammasome

C. acnes active l'inflammasome, qui constitue une des premières étapes dans la pathogenèse de l'acné. En effet, la bactérie active le protéasome, déclenchant ainsi la production d'interleukine-1 β dans les lésions acnéiques, via la voie d'activation de l'inflammasome NLRP3 et de la protéase Caspase-1 des monocytes/macrophages et des sébocytes. [11]

2.2.3.1.3. Nuclear factor-kappa B (NF- κ B)

C. acnes induit l'activation du facteur de transcription NF- κ B via TLR-2. Il a également été démontré que NF- κ B et la protéine activatrice-1 sont activés dans les lésions d'acné. Enfin, il a été constaté que la sécrétion de TNF- α et d'IL-1 β , qui est l'effet résultant de l'activation du NF- κ B, amplifie encore les voies de signalisation du NF- κ B qui ont conduit à leur production et stimule les cellules voisines pour des réponses pro-inflammatoires supplémentaires. [11]

2.2.3.2. Immunité adaptative (cellules Th17)

L'immunité adaptative a également un rôle central dans l'inflammation. *C. acnes* induit l'expression d'interleukine-17 (IL-17) à partir des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) et favorise les voies de réponse Th17 et Th1. IL-1 β orchestre finalement l'inflammation folliculaire et périfolliculaire avec une différenciation des cellules Th17 et une hyperprolifération locale des kératinocytes médiée par l'IL-17. [10] [13]

2.2.3.3. Facteurs pro-inflammatoires

2.2.3.3.1. Protease-activated Receptors (PARs)

Il a été démontré que *C. acnes* produit des protéases exogènes. En outre, PAR-2 joue un rôle important dans la pathogenèse de l'acné en induisant des médiateurs inflammatoires en réponse aux protéases de *C. acnes*. Ces dernières endommagent la paroi folliculaire et déclenchent l'inflammation. [11] [8]

2.2.3.3.2. Lipases

C. acnes produit également des lipases qui facilitent la dégradation du sébum (source de carbone), un complexe de différents types de lipides, en acides gras à chaîne courte (AGCC) libres qui sont pro-inflammatoires. [9]

2.2.3.3.3. Autres facteurs

C. acnes peut aussi stimuler la libération de peptides antimicrobiens et de métalloprotéinases matricielles (MMP) impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire, ce qui renforce l'inflammation. [9]

Ainsi, la MMP-9 favorise la rupture folliculaire, tout comme l'invasion des cellules CD4, ce qui propage davantage l'inflammation dans le derme. [13]

En outre, *C.acnes* libère des facteurs chimiotactiques, qui recrutent d'abord les lymphocytes CD4, puis les neutrophiles et les monocytes dans la zone affectée. [13]

2.2.3.4. Biofilms de *C.acnes*

Des recherches récentes ont montré que *C. acnes* peut être présent dans l'infundibulum des follicules sébacés sous la forme de macrocolonies ou de biofilms de grande taille. Les biofilms de *C. acnes* sécrètent un polymère glycocalyx qui agit comme une colle biologique pour limiter physiquement le passage du sébum dans l'infundibulum, entraînant la formation de comédons et/ou qui favorise la rétention et l'accumulation de cornéocytes dans la lumière, entraînant un bouchon kératinique et le développement de comédons. [8] Ces biofilms représentent une barrière physique supplémentaire pour les antibiotiques, affectant ainsi la réactivité de *C. acnes* à ces traitements. Ceci pourrait contribuer à la résistance aux antibiotiques dans cette population de patients. [13]

Enfin, il a été découvert un nouveau plasmide linéaire présent dans les souches de type I associées à l'acné, qui abrite un locus d'adhérence serrée (*tad*), commun à de nombreux agents pathogènes et essentiel pour la formation de biofilms, la colonisation et la virulence. [14]

2.2.3.5. Influence du microenvironnement folliculaire

Au cours du développement de l'acné, un changement dynamique du microenvironnement du follicule peut déclencher une réponse transcriptionnelle différente du microbiote. Par exemple, la culture de *C. acnes* dans un environnement riche en lipides et hypoxique similaire à celui d'un follicule pileux occlus, favorise la fermentation anaérobie et la production d'AGCC qui activent un mécanisme épigénétique pour augmenter la production médiée par TLR2 de l'IL-6 et l'IL-8 et du TNF α dans les kératinocytes humains. [14]

La figure 6 ci-dessous résume les différentes étapes de la pathogénèse de l'acné présentées précédemment. [8]

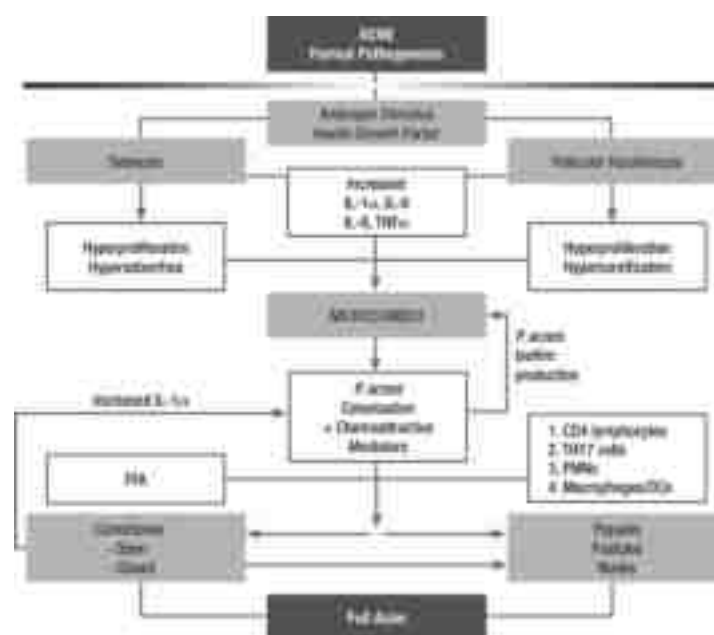


Figure 6: Découvertes récentes sur la pathogénèse de l'acné.

DC : dendritic cell; FFA : free fatty acid; IL : interleukin; PMN : polymorphonuclear cells; TNF : tumour necrosis factor.

V) Traitements

1. Prise en charge actuelle

La mise en place d'une thérapie de l'acné est indispensable, d'autant plus qu'elle permet d'obtenir des résultats satisfaisants dans la plupart des cas. Le but de ce traitement est de diminuer le retentissement de l'acné, parfois majeur, sur la qualité de vie et de prévenir la formation de lésions cicatricielles. Les recommandations de traitements en fonction de la sévérité de l'acné de la Société Française de Dermatologie sont présentées dans la Figure 7. [31] Un traitement d'attaque permet d'obtenir une réduction importante voire une disparition des lésions. Un traitement d'entretien permet d'éviter les rechutes. Tout patient souhaitant se faire traiter doit donc être pris en charge, et ce quelle que soit la sévérité de l'acné. Le traitement local et/ou général dépend de la forme clinique de l'acné et de sa sévérité. Celui-ci est symptomatique et suspensif (sauf pour le traitement par isotrétinoïne orale).[31]



Figure 7: Traitement de l'acné : recommandations de la Société Française de Dermatologie.

Voyons plus en détails les différents traitements de l'acné. Ces thérapies peuvent être utilisées en monothérapie, en combinaison avec d'autres agents topiques, ou en combinaison avec des thérapies orales, que ce soit pour le traitement d'attaque ou le traitement d'entretien. [31]

1.1. Traitements locaux

Les traitements locaux de l'acné comprennent les rétinoïdes locaux, le peroxyde de benzoyle, les antibiotiques locaux et l'acide azélaïque.

1.1.1. Rétinoïdes locaux

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A modulant l'expression de gènes, en se liant à un ensemble différent de récepteurs de l'acide rétinoïque. En France, l'isotrétinoïne, la trétinoïne et l'adapalène ont une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans les acnés rétentionnelles, mais sont actuellement recommandées dans le traitement des acnés de grades GEA 1 à 4, seuls ou en association avec le peroxyde de benzoyle. Ces traitements se présentent sous la forme de crème et/ou gel.[33] Les rétinoïdes occupent une place clé dans le traitement topique de l'acné car ils sont comédolytiques, résolvent la lésion précurseur du microcomédon et sont anti-inflammatoires. Ils contribuent également à prévenir et à réduire l'apparition de cicatrices atrophiques et de dépigmentation. [28] [32]. Les rétinoïdes sont très efficaces pour l'acné comédonienne et, lorsqu'ils sont utilisés en association avec d'autres agents, pour toutes les formes d'acné. [28]

L'utilisation des rétinoïdes peut être limitée par des effets secondaires, notamment la sécheresse, la desquamation, l'érythème et l'irritation cutanée, qui peuvent être atténués par une fréquence d'application réduite. En outre, les rétinoïdes sont associés à un risque accru de photosensibilité nécessitant l'application quotidienne d'une crème solaire. Enfin, ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte ou prévoyant une grossesse car, même si leur passage systémique est faible, le risque tératogène ne peut être écarté. [28]

1.1.2. Peroxyde de benzoyle

Le peroxyde de benzoyle est un agent antibactérien qui permet de tuer *C. acnes* par le biais de la libération de radicaux libres de l'oxygène. Il est également légèrement comédolytique. [28] En France, le peroxyde de benzoyle se présente sous la forme de gel. Il est recommandé seul ou le plus souvent, il est associé à un rétinoïde local. Ainsi, il existe une spécialité associant le peroxyde de benzoyle à l'adapalène. [33] Certaines présentations ne sont pas soumises à prescription par un médecin. [33] Son utilisation est limitée par son effet irritant et photosensibilisant, mais également la décoloration des tissus et des phanères. [28] Actuellement, aucune résistance au peroxyde de benzoyle n'a été rapportée et il a été prouvé que son association à un schéma thérapeutique à base d'antibiotiques améliore les résultats et réduit le développement de résistances. [28]

1.1.3. Antibiotiques locaux

Les antibiotiques représentent une des quatre options possibles pour le traitement de seconde intention de l'acné légère. En France, les molécules ayant une AMM dans les acnés inflammatoires et papulopustuleuses sont l'érythromycine et la clindamycine. Ces traitements se présentent sous la forme de gel, solution pour application cutanée et/ou lotion. En outre il existe des spécialités associant la clindamycine à la trétinoïne, ainsi que l'érythromycine à la trétinoïne. [33]

Les antibiotiques s'accumulent dans le follicule et semblent exercer leur effet via des mécanismes anti-inflammatoires et antibactériens. Il est préférable d'utiliser ces agents en association avec le peroxyde de benzoyle, ce qui augmente l'efficacité et diminue le développement de souches bactériennes résistantes. La monothérapie avec des antibiotiques topiques dans le traitement de l'acné n'est pas recommandée en raison du développement de résistances aux antibiotiques. Leur utilisation permet de retarder ou d'éviter le recours à un antibiothérapie orale. L'association d'antibiothérapies locales et orales n'est pas recommandée. [28]

De rares cas de diarrhée ou de colite liée à *Clostridium difficile* avec la clindamycine par voie topique sont ressortis dans la littérature, mais le risque semble faible. La tolérance à ces agents est globalement très bonne. [28]

1.1.4. Acide azélaïque

L'acide azélaïque est une molécule ayant une activité antimicrobienne et une influence sur l'hyperkératose folliculaire via l'inhibition de la prolifération des kératinocytes. [34] En France, des spécialités topiques à base d'acide azélaïque (gel et crème) peuvent être utilisées si l'acné est localisée avec une prédominance inflammatoire papulopustuleuse. Cependant, l'efficacité de cette molécule en pratique clinique est limitée. [33]

1.2. Traitements systémiques

Les traitements systémiques de l'acné comprennent les antibiotiques systémiques, l'isotrétinoïne orale, les thérapies hormonales et le gluconate de zinc.

1.2.1. Antibiotiques systémiques

Les antibiotiques systémiques constituent un pilier du traitement de l'acné depuis des années. Ils doivent être systématiquement associés à un traitement local (hors antibiotique local). Le traitement doit être temporaire, comme transition vers d'autres thérapies orales ou vers des médicaments topiques seuls. Le traitement à long terme et le changement de classe doit être évité du fait du risque de l'apparition de résistances. [28] [32]

En France, la doxycycline, l'érythromycine et la lymécycline per os ont une AMM dans le traitement des formes étendues et/ou d'évolution prolongée de l'acné ayant une prédominance inflammatoire. [33] Il est à noter que, depuis juin 2012, la minocycline n'a plus d'AMM dans le traitement de l'acné du fait de l'apparition de toxidermies graves (syndrome de DRESS). [33]

Les antibiotiques de la classe des tétracyclines (doxycycline, lymécycline...) ont une action inhibitrice sur la synthèse des protéines en se liant à la sous-unité 30S du ribosome bactérien. Ils possèdent également des effets anti-inflammatoires notables, notamment via l'inhibition de la chimiotaxie et de l'activité des métalloprotéinases. L'effet indésirable majeur des cyclines est le risque accru de photosensibilité (principalement avec la doxycycline). En outre, les cyclines sont contre-indiquées en cas de grossesse, chez les enfants de moins de 8 ans et en association avec l'isotrétinoïne orale du fait du risque d'hypertension intracrânienne. [28] [33]

Les macrolides (érythromycine...) se lient à la sous-unité 50S du ribosome bactérien. Ils présentent certaines propriétés anti-inflammatoires, mais les mécanismes sous-jacents ne sont pas bien compris. Ils sont utilisés en cas de contre-indication aux cyclines. [28] [32]

1.2.2. Isotrétinoïne orale

Depuis son introduction en 1984, l'isotrétinoïne (acide 13-cis rétinoïque) est le traitement le plus efficace contre l'acné et le seul qui offre une rémission. Son efficacité est due au fait qu'elle cible les quatre composants connus pour être impliqués dans le développement de l'acné. [35]

En France, l'isotrétinoïne per os possède une AMM dans les acnés sévères, résistantes au traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique. Elle est recommandée dans les formes sévères et très sévères (grade GEA 5). [33] Sa prescription est fortement encadrée et des mesures particulières de réduction des risques sont en place. En effet, l'isotrétinoïne orale est célèbre pour ses nombreux effets indésirables : hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques), cutanéomuqueux (sécheresse de la peau et des muqueuses) et musculosquelettiques (douleurs musculaires et articulaires), notamment. De plus, la molécule est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace, du fait d'un risque tératogène

certain et élevé. [32] [33] [35] Enfin, un risque psychiatrique (dépression, agressivité, changements d'humeur, idées suicidaires) est associé à son utilisation, nécessitant un suivi médical adéquat. Plus de détails sur ces points seront donnés dans la troisième et la quatrième parties de ce mémoire.

1.2.3. Thérapies hormonales

L'hormonothérapie utilisée dans le traitement de l'acné associe un œstrogène et un progestatif (contraceptifs). [33] En France, l'association d'éthinylestradiol et de diénogest possède une AMM dans l'acné modérée après échec des traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adapté chez les femmes optant pour un contraceptif oral.[33] Le principal effet indésirable bien connu des oestroprogestatifs est le risque thromboembolique associé. Il convient ainsi de tenir compte des facteurs de risque de la patiente avant toute prescription. [33]

Le mécanisme d'action des contraceptifs dans le traitement de l'acné est basé sur leurs propriétés anti-androgènes. Les contraceptifs diminuent la production d'androgènes au niveau de l'ovaire et augmentent également la globuline liant les hormones sexuelles libres circulantes, dont la testostérone, ce qui empêche cette dernière de se lier et d'activer le récepteur des androgènes. En outre, les contraceptifs réduisent l'activité de la 5 α -réductase, enzyme convertissant la testostérone en DHT, et bloquent le récepteur des androgènes.[28] L'utilisation d'un contraceptif pour traiter l'acné est uniquement recommandé s'il y a un besoin contraceptif. L'hormonothérapie est réservée aux femmes et la durée de traitement doit être supérieure à 6 mois. [33]

L'association d'acétate de cyprotérone et d'éthinylestradiol (Diane 35 et génériques) possède une AMM dans les acnés féminines, mais pas en tant que contraceptif du fait d'une efficacité non démontrée dans les études cliniques. Du fait d'un risque thromboembolique veineux et artériel élevé, l'association acétate de cyprotérone-éthinylestradiol est indiquée uniquement dans le traitement de deuxième intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie, après échec d'un topique ou d'un antibiotique systémique. De plus, cette association ne doit pas être prescrite en plus d'un contraceptif, ainsi qu'en association à un traitement par isotrétinoïne orale. [33]

1.2.4. Gluconate de zinc

Le gluconate de zinc agit sur la composante inflammatoire de l'acné. Bien que le mécanisme exact par lequel le gluconate de zinc exerce ses effets ne soit pas entièrement compris, certaines hypothèses ont été suggérées, telles qu'une inhibition directe de la prolifération de *P.acnes*, une inhibition de la 5 α -réductase bloquant ainsi la conversion de la testostérone en DHT et supprimant l'activité des glandes sébacées, ou une régulation inflammatoire par inhibition de la production d'IL-6 et de TNF- α .[96]

Le gluconate de zinc est utilisé pour le traitement de l'acné inflammatoire très légère à moyenne, dans le cadre d'une contre-indication ou d'une mauvaise tolérance aux autres traitements généraux. [33] [36] En France, il existe des spécialités sous forme de gélules ou de solution buvable en ampoule. Cependant, selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le rapport efficacité/effets indésirables de ce produit est faible. [33]

1.3.Traitements non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux comprennent les peelings chimiques, la microchirurgie, ainsi que le laser et la thérapie photo-dynamique.

1.3.1. Peelings chimiques

Les peelings chimiques à base d'acide glycolique et d'acide salicylique peuvent être utiles pour les lésions non inflammatoires (comédiennes). Cependant, plusieurs traitements sont nécessaires et les résultats ne sont pas durables. [28]

1.3.2. Microchirurgie

La microchirurgie permet l'évacuation des lésions rétentionnelles. Elle peut éventuellement être faite avant la mise en place d'un traitement par isotrétinoïne dans le but de diminuer le risque de poussée inflammatoire sévère à l'initiation du traitement. [33]

1.3.3. Laser et thérapie photo-dynamique

Le laser et les dispositifs à base de lumière ont été de plus en plus utilisés au cours des dernières années pour traiter l'acné. La lumineothérapie, sous forme de lumière bleue et de lumière bleue et rouge combinées, peut traiter l'acné active en provoquant la destruction de *C.acnes* par le ciblage des porphyrines produites par ces bactéries. [35]. La radiofréquence et la thérapie photodynamique sont des exemples d'autres nouvelles thérapies pour le traitement de l'acné et des cicatrices. Bien qu'il y ait eu récemment une pléthore de recherches sur l'efficacité de ces différentes modalités, il y a encore un manque de suivi à long terme pour prouver leur efficacité dans le traitement de l'acné. [35] En France, l'efficacité du laser, de la photothérapie dynamique et de la lumière bleue dans le traitement de l'acné n'est pas validée. Il n'y a ainsi aucune indication d'utilisation de ces techniques en dehors des essais thérapeutiques. [33]

1.4. Thérapies complémentaires

1.4.1. Thérapies à base de plantes

Deux essais cliniques ont montré que l'huile d'arbre à thé en application topique est efficace pour le traitement de l'acné. Dans une étude, son efficacité était comparable au peroxyde de benzoyle, avec une meilleure tolérance. D'autres agents à base de plantes, tels que les composés ayurvédiques topiques et oraux, l'extrait d'épine-vinette oral et la gluconolactone par voie topique (lotion) ont été rapportés comme ayant une valeur dans le traitement de l'acné. [28]

1.4.2. Approche psychologique

Les répercussions psychologiques de l'acné pouvant être importantes, une approche psychologique pour le traitement de l'acné est de plus en plus abordée, dans le but d'améliorer les perspectives émotionnelles des patients. [28]

2. Mesures associées

2.1. Éducation du patient

L'information du patient et son éducation vis-à-vis de sa pathologie constituent des facteurs pouvant améliorer la prise en charge de l'acné. Il est nécessaire que ces éléments fassent partie de la prise en charge. Les préférences du patient doivent également être prises en compte. [38]

2.2. Hygiène, cosmétique et alimentation

2.2.1. Hygiène et cosmétique

Il convient d'utiliser des produits doux respectant le pH de la peau pour la toilette quotidienne et d'éviter les produits alcoolisés ou antiseptiques qui sont irritants pour la peau. L'utilisation d'une crème hydratante permet d'améliorer la tolérance aux traitements topiques. [37] En outre, afin de diminuer le

risque de cicatrices, il est conseillé aux patients ayant un phototype foncé d'utiliser une photoprotection. [37]

2.2.2. Régime alimentaire

Il n'y a pas lieu de recommander une modification du régime alimentaire chez le patient présentant une acné. [37] Cependant, de plus en plus de données suggèrent que les régimes à indice glycémique élevé peuvent être associés à de l'acné. De plus, plusieurs études suggèrent que certains produits laitiers, notamment le lait écrémé, peuvent aggraver l'acné. [28] Certaines études ont analysé l'effet des antioxydants (y compris le zinc par voie orale), des probiotiques et de l'huile de poisson sur l'acné. Toutefois, ces études restent préliminaires et les preuves existantes à l'heure actuelle ne sont pas suffisamment solides pour soutenir des recommandations concernant ces facteurs alimentaires. [28]

2.3. Grossesse

L'utilisation d'un certain nombre de molécules peut être envisagée pendant la grossesse, selon les recommandations du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT).

Les traitements utilisables pendant la grossesse sont les suivants [37] :

- Le peroxyde de benzoyle peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.
- Le zinc peut être utilisé à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse, en tenant compte des autres apports possibles de zinc (supplémentation).
- L'utilisation de l'érythromycine per os est envisageable si un traitement antibactérien systémique est réellement indispensable.

Cependant, si le traitement peut être reporté après l'accouchement, il est toujours préférable de ne prendre aucun risque. [37]

3. Pistes pour l'avenir

Les traitements actuels comprennent de nombreuses limites parmi lesquelles la tératogenèse et les restrictions de prescription associées à l'isotrétinoïne orale, le risque accru de résistance de *C.acnes* aux antibiotiques, et les faibles taux d'adhésion des patients aux thérapies topiques. [9] [38] Aussi, grâce à une meilleure connaissance de la physiopathologie de l'acné au niveau moléculaire, de nouveaux traitements plus ciblés sont de plus en plus envisageables. Plusieurs pistes sont ainsi en cours d'investigation.

3.1. Moduler le microbiome cutané

C.acnes joue un rôle fondamental dans la physiopathologie de l'acné. Ainsi, la mise en évidence de l'association de certaines lignées de *C. acnes* à l'acné et à la santé de la peau, et les études multiomiques, biochimiques et hôte-microbe aidant à expliquer la pertinence clinique de ces associations, permettent d'envisager le développement de nouvelles approches pour traiter l'acné. [10]

3.1.1. Thérapie bactériophage

Une première approche serait la conception d'un traitement antimicrobien à base de phages pour modifier ou faire évoluer la composition de la souche de *C. acnes* vers un profil plus associé à la santé de la peau. [10]

3.1.2. Probiotiques cutanés

Une autre idée est d'utiliser des probiotiques topiques (masques, nettoyants ou crèmes), composés de diverses formulations bactériennes, dans le but de rétablir l'équilibre du microbiome cutané et de supprimer sélectivement les organismes pathogènes et l'inflammation associés à l'acné. [10]

3.1.3. Vaccins

Le développement d'un vaccin contre l'acné basé sur le ciblage de *C.acnes* constitue une piste de recherche depuis longtemps, car un vaccin permettrait de ne plus utiliser des thérapies antibiotiques et rétinoïdes. Le développement d'un vaccin se heurte toutefois à l'absence de modèles animaux d'acné, ainsi qu'à l'effet néfaste potentiel qu'un tel traitement pourrait avoir sur les souches bénéfiques ou associées à la santé cutanée. Dans ces circonstances, l'approche idéale consisterait à cibler le mécanisme de transition de virulence tout en maintenant la colonisation et, par conséquent, le bénéfice commensal. [10]

3.2. Autres pistes de traitement

Parmi les autres pistes de traitement envisageables, on peut citer la modulation de la voie du facteur de croissance de l'insuline ou de la voie des PARs, et l'inhibition de la réponse inflammatoire médiée par IL-1 β . [39]

L'acné est ainsi une pathologie complexe qu'il ne faut pas négliger et qui doit dans la plupart des cas être prise en charge à l'aide de traitements médicamenteux. L'acné peut être sévère et le traitement le plus efficace à ce jour est l'isotrétinoïne orale. La troisième partie de ce mémoire va donc se concentrer sur l'isotrétinoïne systémique.

Partie 3 : Focus sur l'isotrétinoïne systémique.

Cette partie du mémoire décrit en détails l'isotrétinoïne systémique, ses caractéristiques (structure, pharmacocinétique, mécanisme d'action), son utilité thérapeutique, ses effets indésirables, les précautions associées à sa prise, ainsi que ses conditions de prescription et de délivrance.

I) Généralités

1. Définitions

1.1. Vitamine A

La vitamine A regroupe un ensemble de rétinoïdes liposolubles ayant une structure et des propriétés similaires. On peut citer principalement le rétinol et les esters de rétinyle. [40] [41] Sa structure chimique est présentée en figure 8. [42]

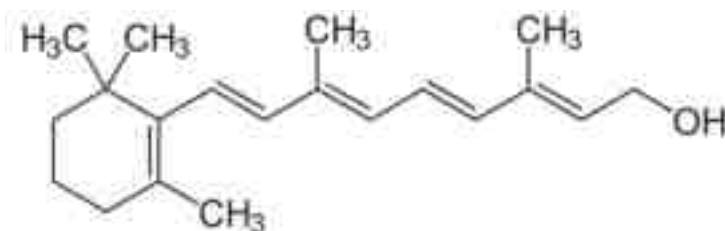


Figure 8: Structure chimique de la vitamine A (rétinol).

La vitamine A est impliquée dans plusieurs fonctions de l'organisme telles que la fonction immunitaire, la communication cellulaire, la croissance et le développement, mais également la reproduction masculine et féminine. [41] Elle favorise la croissance et la différenciation des cellules, et joue un rôle essentiel dans la formation et le maintien normaux du cœur, des poumons, des yeux et d'autres organes. Elle joue en fait un rôle fondamental dans le développement d'une grande majorité des organes de l'embryon. [40] La vitamine A est aussi impliquée dans la vision : elle contribue à la différenciation et au fonctionnement normaux des membranes conjonctives et de la cornée, mais elle est aussi un composant essentiel de la rhodopsine, la protéine photosensible de la rétine qui réagit à la lumière entrant dans l'œil. Elle permet notamment à l'œil de s'adapter à l'obscurité. [40] [41]. La vitamine A est aussi connue pour sa contribution à la santé de la peau et des muqueuses. [40] [41]

L'alimentation humaine contient deux sources de vitamine A : la vitamine préformée (rétinol et esters de rétinyle) que l'on retrouve dans les aliments d'origine animale, notamment les produits laitiers, les œufs et les abats ; et les caroténoïdes de provitamine A qui sont des pigments végétaux que l'organisme transforme en vitamine A dans l'intestin (bêta-carotène, alpha-carotène...). [40] [41]

1.2. Rétinoïdes

Les rétinoïdes sont des dérivés naturels et synthétiques de la vitamine A, dont plusieurs ont été développés pour des usages médicaux, en grande partie pour remplacer la vitamine A qui, à des doses thérapeutiques élevées et lors d'une utilisation à long terme, est associée à une très forte toxicité (hypervitaminose A, tératogénicité...). Ainsi, la modification de la structure de la vitamine A a permis de créer des molécules de rétinoïdes qui présentent un grand nombre de ses effets bénéfiques, avec moins de ses effets indésirables. Les rétinoïdes ont des actions multiples et jouent des rôles importants dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire, de la vision, de la croissance osseuse, de la suppression des tumeurs et de l'immunité. [43]

Aujourd'hui, un grand nombre de rétinoïdes ont été synthétisés et catalogués. On peut classer ces rétinoïdes en différentes générations de molécules, en fonction des modifications au niveau de trois domaines moléculaires de la vitamine A. [44]

La première génération de rétinoïdes regroupe l'isotrétinoïne, le rétinol, le rétinol, le rétinaldéhyde, la trétinoïne (ou acide tout-trans rétinoïque (ATRA)) et l'alitrétinoïne. La structure de ces rétinoïdes se caractérise par une chaîne cyclique de la vitamine A maintenue avec des modifications au niveau du groupe terminal polaire et de la chaîne latérale polyène, sans noyau aromatique. [44]

La deuxième génération regroupe l'étrétinate et l'acitrétine. Ces rétinoïdes se caractérisent par une altération dans le noyau cyclique de la vitamine A, rendant la structure plus lipophile et améliorant ainsi la biodisponibilité. [44]

L'adapalène, le tazarotène et le béraxotène appartiennent à la troisième génération de rétinoïdes, dont la structure polyaromatique est caractérisée par une modification dans la chaîne latérale polyène. [44]

Les rétinoïdes les plus utilisés en dermatologie sont la trétinoïne, le rétinol, l'adapalène, le rétinaldéhyde comme traitements topiques, ainsi que l'acitrétine et l'isotrétinoïne per os. [44]

1.3. Isotrétinoïne

L'isotrétinoïne est un isomère de l'acide tout-trans rétinoïque, appartenant à la première génération de rétinoïdes. Elle est naturellement présente dans le sérum humain et elle est facilement produite après la consommation de vitamine A par voie orale. [44] [45] Elle a été le premier rétinoïde synthétisé, en 1955. Les premières études portant sur l'utilisation de l'isotrétinoïne dans le psoriasis, les troubles génétiques de la kératinisation, l'acné cystique et le carcinome basocellulaire ont débuté en 1973, et son utilisation dans le traitement de l'acné par voie orale a été approuvée en 1982 [44] [45] Aujourd'hui encore, l'isotrétinoïne per os reste le traitement de l'acné le plus efficace : plusieurs essais contrôlés randomisés ont confirmé sa supériorité par rapport au placebo et aux antibiotiques oraux dans la réduction du nombre de lésions acnéiques. [45] Cependant, l'utilisation de l'isotrétinoïne est controversée puisque associée à de nombreux effets indésirables plus ou moins sévères. Ce point sera abordé dans la suite de ce mémoire. A noter que la forme qui nous intéresse et qui sera traitée dans la suite de ce mémoire est la forme systémique (orale).

2. Nomenclature

2.1. Nom chimique

Le nom chimique (IUPAC) de l'isotrétinoïne est : acide (2Z, 4E, 6E, 8E)-3,7-Diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona- 2,4,6,8-tetraénoïque. [46] [47]

2.2.DCI

La dénomination commune internationale de l'isotrétinoïne est : acide 13-cis-rétinoïque. [46]

3. Structure chimique

La formule chimique de l'isotrétinoïne est : $C_{20}H_{28}O_2$. Son poids moléculaire est de 300,44 g/mol. [46]

Sa structure chimique est la suivante [46] :

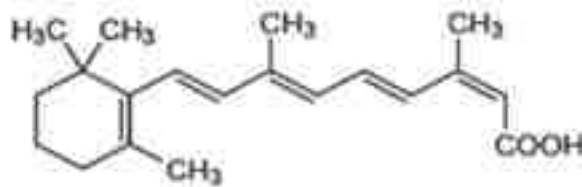


Figure 9: Structure chimique de l'isotrétinoïne.

4. Apparence

L'isotrétinoïne est obtenue sous forme de poudre cristalline jaune ou orange clair. [46]

5. Méthodes de synthèse

En 1980, Dugger et Heathcock ont décrit un mode de synthèse efficace de l'isotrétinoïne. Cette méthode implique la conversion d'une lactone (8) (intermédiaire clé) en isotrétinoïne. La condensation du diénolate de l'acrylate de méthyle 3,3-diméthyle (généralisé à partir du LDA (diisopropylamide de lithium) et de l'acrylate de méthyle 3,3-diméthyle) avec l'acétaldéhyde de b-ionylidène (5) à -78 °C permet d'obtenir la lactone désirée (8) après purification par HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

Salman et al. (2005) ont ensuite optimisé les conditions de réaction du procédé de Dugger et Heathcock pour obtenir l'isotrétinoïne en une seule étape à partir de l'acétaldéhyde de b-ionylidène (5). Les conditions du procédé étaient pratiques à utiliser à l'échelle commerciale et ont permis d'obtenir de l'isotrétinoïne d'excellente qualité. La réaction de condensation se déroule via la formation in situ de la lactone (8). Ce procédé ne nécessite pas l'isolement de la lactone intermédiaire et utilise le méthoxyde généré in situ pour l'ouverture du cycle de la lactone, évitant ainsi le besoin d'une étape supplémentaire et d'un réactif de base. La figure 10 présente ce procédé. [46]

Dans le même article, ces auteurs ont également décrit un procédé optimisé pour la préparation de l'intermédiaire clé, l'acétaldéhyde de b-ionylidène (5). Ainsi, la condensation de la b-ionone (4) avec le phosphonoacétate de triéthyle dans le toluène en présence d'amide de sodium a permis d'obtenir l'acétate d'éthyle b-ionylidène (6) avec un rendement isolé de 85% et une pureté supérieure à 95%. La réduction de l'ester 6 avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un mélange d'hexane et de tétrahydrofurane anhydre (THF) a donné l'alcool correspondant, le b-ionylidène éthanol (7) ; celui-ci a été utilisé tel quel pour l'étape d'oxydation. L'oxydation du (7) avec du dioxyde de manganèse activé dans l'hexane à 60 °C a permis d'obtenir le trans-b-ionylidène acétaldéhyde (5) désiré, contenant moins de 5% de l'isomère 9-cis correspondant, avec un rendement de 95% en deux étapes. [46]

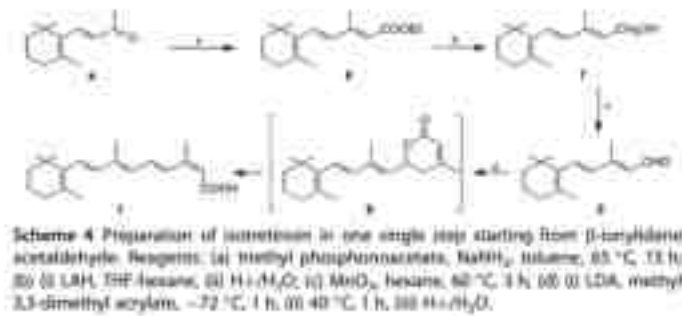


Figure 10: Préparation de l'isotrétinoïne en une seule étape.

II) Pharmacocinétique

1. Absorption

L'isotrétinoïne est absorbée par le tractus gastro-intestinal, avec une biodisponibilité d'environ 25 %, soit une biodisponibilité faible. Ceci est probablement lié au métabolisme intestinal de la molécule ainsi qu'à son métabolisme hépatique de premier passage. [45] [46] L'absorption de l'isotrétinoïne peut être augmentée par la nourriture. En effet, comme l'isotrétinoïne est hautement lipophile, sa biodisponibilité relative est 1,5 à 2 fois plus grande lorsqu'elle est prise avec de la nourriture, comparativement à un jeûne complet. Ainsi, les formes classiques d'isotrétinoïne orale sont à prendre au cours des repas. [45] [46] De plus, l'absorption digestive de l'isotrétinoïne est variable et proportionnelle à la posologie pour les doses thérapeutiques. [48]

Il est à noter que l'absorption systémique est minime après une application topique.[46]

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1 à 4 heures après l'administration de doses orales. [46]

2. Distribution

L'isotrétinoïne est fortement liée aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine (99,9%). [45] [48]. Elle est rapidement distribuée dans l'épiderme et le derme, mais à des concentrations inférieures à celles du plasma. De plus, ses concentrations plasmatiques sont environ 1,7 fois celles retrouvées dans le sang, du fait de la faible pénétration de l'isotrétinoïne dans les globules rouges. [45] [48]

Le volume de distribution d'isotrétinoïne chez l'homme est inconnu, car la forme intraveineuse n'est pas disponible pour l'homme. [48]

3. Métabolisation

L'isotrétinoïne est métabolisée dans le foie. Le métabolisme de l'isotrétinoïne est lié à celui de son isomère, l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA), car les deux isomères sont intervertis in vivo (réaction réversible). Environ 20 à 30% de la dose d'isotrétinoïne est métabolisée par isomérisation. [45] [48]

Le principal métabolite de l'isotrétinoïne est l'acide 13-cis-4-oxo-rétinoïque. Cependant, il existe un certain nombre d'autres métabolites, en particulier l'ATRA (rétinoïne) et les métabolites glucuronides de l'acide 13-cis, 13-cis-4-oxo- et tout-trans-rétinoïque. [45]. La figure 11 présente le métabolisme de l'isotrétinoïne. [45]

Plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 participent au métabolisme de l'isotrétinoïne en 4-oxo-isotrétinoïne et en trétinoïne, notamment les CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 et CYP2B6. Cependant, aucun isomère ne semble posséder un rôle prédominant. De plus, l'isotrétinoïne et ses métabolites n'exercent pas d'influence significative sur l'activité CYP. [46]

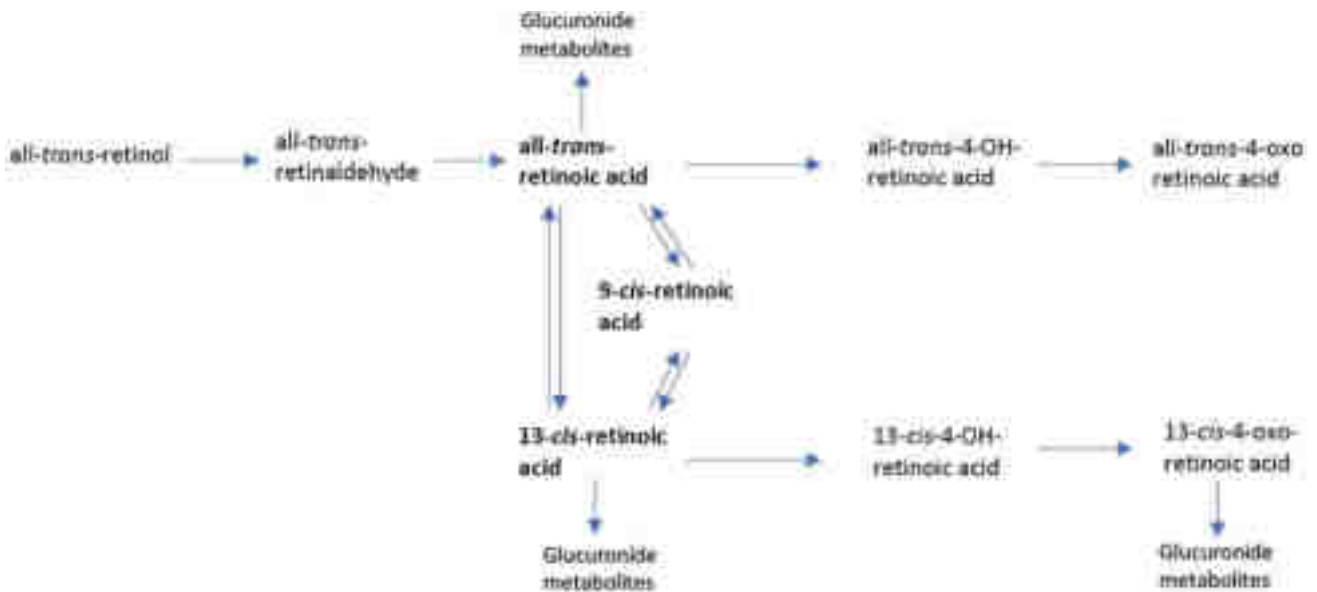


Figure 11: Métabolisme de l'isotrétinoïne.

L'isotrétinoïne et la 4-oxo-isotrétinoïne atteignent des concentrations à l'état d'équilibre en 10 jours à des doses de 40 mg deux fois par jour. Le principal métabolite, l'acide 13-cis-4-oxo-rétinoïque, atteint des concentrations à l'état d'équilibre qui sont deux à cinq fois plus élevées que celles du médicament inchangé. [45]

Les métabolites de l'isotrétinoïne possèdent une activité biologique. Un essai thérapeutique avec administration de 4-oxoisotrétinoïne a mis en évidence sa contribution importante à l'efficacité thérapeutique de l'isotrétinoïne (baisse du taux d'excrétion sébacée avec absence de modification des taux sanguins d'isotrétinoïne et de trétinoïne). [48]

L'isotrétinoïne, la trétinoïne et leurs métabolites subissent un recyclage entéro-hépatique. [46]

4. Élimination

La demi-vie d'élimination terminale de l'isotrétinoïne est en moyenne de 19 heures, tandis que celle du métabolite 4-oxo-isotrétinoïne est plus longue (environ 29 heures). Le retour aux niveaux physiologiques des rétinoïdes prend environ 2 semaines après l'arrêt du traitement, chez les patients traités à l'isotrétinoïne à des doses de 0,5-1 mg/kg/jour. Des quantités égales d'une dose apparaissent dans les fèces, principalement sous forme de médicament inchangé, et dans l'urine sous forme de métabolites. [46] [48]

5. Situations cliniques particulières

5.1. Insuffisants hépatiques et rénaux

Peu de données sont disponibles concernant la cinétique de l'isotrétinoïne chez les insuffisants hépatiques. L'isotrétinoïne est ainsi contre-indiquée dans cette population. [48]

L'insuffisance rénale ne réduit pas de manière significative la clairance plasmatique de l'isotrétinoïne ou de la 4-oxo-isotrétinoïne. L'isotrétinoïne peut ainsi être prescrite à cette population, en débutant tout de

même le traitement à une dose faible pour ensuite augmenter progressivement les doses jusqu'à la posologie maximale tolérée. [48]

5.2. Distribution dans le placenta et dans le lait maternel

L'isotrétinoïne traverse le placenta. Elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte. [46] [48]

On ne sait pas si l'isotrétinoïne passe dans le lait maternel, mais sa lipophilie rend ce passage très probable. L'isotrétinoïne est donc contre-indiquée au cours de l'allaitement du fait du risque d'effets indésirables, à la fois chez la mère et chez l'enfant. [46] [48]

III) Pharmacodynamie

1. Rétinoïdes

D'une manière générale, les rétinoïdes exercent leurs effets par liaison et activation des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RAR) et des rétinoïdes (RXR), qui sont des facteurs de transcription dépendant de ligands. Il existe 3 isoformes de ces récepteurs : α , β et γ . [44] [49]

Ces récepteurs peuvent être activés par tout rétinoïde, mais aussi par ses métabolites et isomères, avec différentes affinités de liaison. [44]

2. Isotrétinoïne

L'isotrétinoïne présente une faible affinité pour les RAR et les RXR. En effet, l'isotrétinoïne agit comme une pro-drogue qui va être convertie (isomérisation) en ATRA dans le cytoplasme des cellules pour ensuite être transportée dans le noyau, où elle va se lier aux récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque. [44] [49] Les effets connus qui en découlent sont la normalisation de l'hyperkératinisation infundibulaire, l'inhibition de la production des cytokératines 1, 10 et 14, de la filaggrine et des métalloprotéinases matricielles (MMP), et l'augmentation des cytokératines 7, 13 et 19, de la laminine B1 et de l'IL-1. Les effets sur la prolifération, la différenciation, l'apoptose et le renouvellement cellulaire, en plus de l'immunomodulation, sont liés à la régulation de l'expression des gènes, influençant les facteurs de transcription nucléaires. [49]

L'isotrétinoïne est le seul médicament qui agit sur les quatre facteurs étiopathogéniques de l'acné [49] :

- Réduction de l'hyperkératinisation acro-infundibulaire et de la comédogénèse
- Suppression de la sébogénèse, en réduisant la taille et l'activité des glandes sébacées jusqu'à 90%
- Diminution de la population de *C. acnes*
- Modulation de l'inflammation

Actuellement, on pense que tous les mécanismes d'action de l'isotrétinoïne sur la peau et les autres organes ne sont pas élucidés. Cependant, les connaissances actuelles expliquent l'efficacité dans l'acné, mais également les effets indésirables. [49]

2.1. Activation et répression de gènes

La principale action de l'isotrétinoïne dans l'acné sévère est la suppression de sébum. Parmi tous les médicaments anti-acnéiques, l'isotrétinoïne possède l'effet sébo-répressif le plus fort. [50] Cette action est basée principalement sur l'apoptose des sébocytes et repose sur, d'un côté, une activation de gènes (suppresseurs de tumeurs ou apoptotiques) et, de l'autre, une inhibition de gènes (impliqués dans le métabolisme des lipides). [49] Plus précisément, l'ATRA augmente l'expression du facteur de transcription forkhead box O3 (FOXO3), active la voie du ligand inducteur d'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale (TRAIL) et produit des caspases FOXO1, interrompant le cycle cellulaire, en

exprimant les gènes p21, 27 (inhibiteurs de kinases, dépendant des cyclines) et 53 (suppresseur de tumeurs). [49] Il est intéressant de noter que FoxO est supprimé chez les patients atteints d'acné et qu'il augmente après un traitement à l'isotrétinoïne. [51] En outre, l'activation de FOXO1 (co-régulateur du récepteur aux androgènes), du récepteur activé par les proliférateurs de peroxy-some-gamma (PPAR gamma) et du facteur de transcription sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c), réduit la lipogenèse. [49]

La figure 12 résume l'hypothèse du mécanisme apoptotique induit par l'isotrétinoïne. [50]

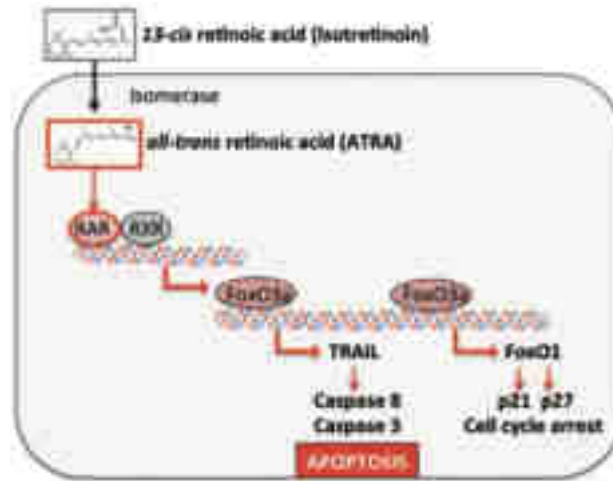


Figure 12: Hypothèse du mécanisme apoptotique induit par l'isotrétinoïne.

Il est à noter qu'il existe probablement un effet de dose sur l'apoptose des sébocytes et de leurs cellules progénitrices, ce qui explique la durée plus longue des effets sébo-répressifs des doses plus élevées d'isotrétinoïne (c'est-à-dire 40 semaines après un traitement de 0,1 mg/kg/jour contre 80 semaines après 1,0 mg/kg/jour). [45]

2.2. Diminution du nombre de *C. acnes*

La diminution de la population de *C. acnes* peut s'expliquer par les changements observés dans le microenvironnement folliculaire, c'est-à-dire une réduction du taux d'expression de sébum, et peut-être par la réduction de la taille de l'UPS. [45] [49]

2.3. Modulation de l'inflammation

L'isotrétinoïne exerce également un effet anti-inflammatoire via la réduction de l'expression des TLR-2 et 4 dans les kératinocytes, les sébocytes, les monocytes, les cellules cornéennes et les cellules immunitaires, et donc une atténuation de la production de cytokines pro-inflammatoires. L'effet anti-inflammatoire peut également se produire par l'inhibition de la chimiotaxie des neutrophiles et des monocytes ainsi que par une réduction de la pro-métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9) et de la métalloprotéinase matricielle 13 (MMP-13) dans le sébum. [45] [49]

IV) Spécialités pharmaceutiques contenant de l'isotrétinoïne

En France, plusieurs spécialités d'isotrétinoïne par voie orale sont commercialisées. Elles se présentent sous la forme de capsules molles contenant 5, 10, ou 40 mg d'isotrétinoïne. [47] Ces spécialités, qui sont toutes sur liste I et remboursées à 65% par la sécurité sociale, sont les suivantes [47] :

- CONTRACNE® 5, 10 ou 40 mg capsule molle (Bailleul)
- CURACNE® 5, 10 ou 40 mg capsule molle (Pierre Fabre Dermatologie)

- ISOTRETINOIN ACNETRAIT® 5, 10 ou 40 mg capsule molle (Arrow Génériques)
- PROCUTA® 5, 10 ou 40 mg capsule molle (Laboratoires Expanscience)

V) Indications

1. Indications dans l'acné

Dans le monde, les indications approuvées de l'isotrétinoïne varient d'un pays à l'autre, mais incluent le traitement de l'acné sévère, de l'acné modérée résistante au traitement ainsi que de l'acné produisant des cicatrices physiques ou une détresse psychologique. L'isotrétinoïne est prescrite comme traitement de première ligne pour l'acné très sévère (kystique et conglobata). Cependant, elle est de plus en plus utilisée pour traiter des formes d'acné moins sévères, en particulier chez les femmes adultes. La décision de commencer ou non l'isotrétinoïne doit être prise en même temps par le médecin traitant et le patient après avoir discuté des autres options de traitement et en tenant compte de facteurs tels que la gravité de l'acné, la réponse à un traitement antérieur, la présence ou la probabilité de cicatrices, et l'impact de l'acné sur la qualité de vie du patient. [45]

En France, l'isotrétinoïne orale est approuvée dans le traitement des « acnés sévères (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 ». [48]

2. Utilisations non approuvées

L'isotrétinoïne est également utilisée dans un certain nombre d'indications non approuvées (hors AMM).

L'isotrétinoïne est utilisée dans le traitement de la rosacée papulo-pustuleuse modérée à sévère, de la dermatite séborrhéique résistante aux traitements topiques, du psoriasis et de l'hidradénite suppurative (HS). L'efficacité de l'isotrétinoïne dans ces indications semble être liée à son mécanisme d'action : modulation de l'immunité innée et réduction de la réponse inflammatoire, effets sébo-répressifs et diminution de l'hyperkératinisation. [49]

L'isotrétinoïne orale peut améliorer les caractéristiques cliniques, histologiques et moléculaires des photodommages de la peau, certainement en raison de sa conversion en ATRA. Les mécanismes d'action sont les suivants : inversion des mutations du gène p53, réduction des MMP, augmentation de l'inhibition tissulaire de la métalloprotéinase (TIMP), et réduction de la perte et accélération de la récupération des récepteurs nucléaires des rétinoïdes après une exposition aux rayons UV. [49]

L'isotrétinoïne est également utilisée dans le traitement des kératoses actiniques multiples et des cancers cutanés non mélaniques, via une action antiproliférative et pro-apoptotique. [49]

VI) Posologie et mode d'administration

1. Posologie

1.1. Recommandations générales

La première étude sur le traitement de l'acné avec l'isotrétinoïne a été publiée en 1979, montrant une rémission complète et prolongée de l'acné nodulo-kystique. Dans les années suivantes, d'autres études ont été publiées, confirmant son efficacité, avec des doses comprises entre 1 et 2 mg/kg/jour, mais avec des effets secondaires cutané-muqueux sévères. Les premières directives pour une utilisation optimale de l'isotrétinoïne dans l'acné ont été publiées en 1992. Depuis lors, divers essais contrôlés et randomisés,

des examens systématiques et des méta-analyses, des lignes directrices, des consensus et des recommandations ont enrichi la littérature. [44] Actuellement, des guidelines approuvées par les organismes de la réglementation de la santé sont en place.

1.1.1. Dose

Chez les adolescents, adultes et personnes âgées, le traitement par isotrétinoïne doit commencer à 0.5 mg/kg/jour. Mais, la réponse thérapeutique à l'isotrétinoïne et certains effets indésirables sont dose-dépendants et varient d'un patient à l'autre, ce qui nécessite un ajustement de doses pendant le traitement. En pratique, la dose se situe entre 0.5 et 1 mg/kg/jour pour la majorité des patients. [48] En outre, la dose totale cumulée est de 120 à 150 mg/kg. Une poursuite du traitement au-delà de cette dose, n'entraîne pas de bénéfice clinique notable. [44] [48]

1.1.2. Durée de traitement

La durée du traitement dépend de la dose quotidienne individuelle. Chez la plupart des patients, une guérison complète de l'acné est obtenue après une seule cure, une cure de 16 à 24 semaines suffisant en général à atteindre la rémission. [48] Les taux de récurrence varient considérablement d'une étude à l'autre (de 5 à 65 %), en fonction de facteurs tels que la durée du suivi et la taille de l'échantillon. Lorsqu'une rechute est confirmée, une nouvelle cure peut être envisagée avec la même posologie quotidienne et la même dose thérapeutique cumulée. En outre, l'amélioration de l'acné peut se poursuivre jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement, ainsi une nouvelle cure avant la fin de ce délai ne doit pas être débutée. [44] [48]

1.1.3. Nombre de prise journalière

L'isotrétinoïne peut se prendre en une à deux prises journalières. [48] Un essai clinique randomisé comparant une dose unique d'isotrétinoïne à une dose biquotidienne, n'a montré aucune différence d'efficacité, mais plus d'effets indésirables avec la dose unique. Néanmoins, dans la pratique clinique, la dose unique assure une meilleure adhésion. [44]

1.1.4. Données issues d'études récentes

Des études récentes ont démontré l'efficacité et la sécurité de doses quotidiennes plus faibles (0,1-0,5 mg/kg) pour l'acné modérée, qui est la forme la plus répandue. La durée du traitement peut être prolongée (jusqu'à 18 mois), principalement dans les cas graves et l'acné extra-faciale. Ce régime provoque moins d'effets indésirables (ceux-ci sont dépendants de la dose, sauf la tératogénicité) et présente une meilleure tolérance et une meilleure adhésion, avec un taux de rechute similaire à la dose conventionnelle. [44]

1.2. Insuffisants rénaux sévères

Chez les patients insuffisants rénaux sévères, il est nécessaire de débiter le traitement à une dose plus faible (ex : 10 mg/j). Ensuite, la posologie est augmentée progressivement, jusqu'à 1 mg/kg/jour ou la dose maximale tolérée. [48]

1.3. Population pédiatrique

L'isotrétinoïne orale n'est pas indiquée dans le traitement de l'acné pubertaire et n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans. [48]

1.4. Patients intolérants

Si une intolérance sévère se produit à la dose recommandée, le traitement peut quand même être poursuivi à une dose inférieure (dose maximale tolérée). Cependant, ceci nécessite un traitement plus long et expose le patient à un plus grand risque de rechute. [48]

2. Mode d'administration

Le médicament doit être ingéré après les repas pour optimiser sa biodisponibilité, car il présente un profil d'absorption lipophile. [44]

3. Contre-indications

Les contre-indications varient légèrement d'un pays à l'autre. Elles sont synthétisées ci-dessous [45] [48] :

- Contre-indications absolues :
 - Patientes enceintes ou susceptibles de devenir enceintes
 - Hypersensibilité à l'isotrétinoïne ou aux excipients
 - Hypervitaminose A
- Contre-indications relatives :
 - Leucopénie significative
 - Hyperlipidémie significative
 - Insuffisance hépatique significative
 - Femmes allaitantes (dosage dépendant)
 - Patients traités concomitamment par des antibiotiques du groupe des tétracyclines (dosage dépendant)

VII) Mises en garde et précautions d'emploi

L'isotrétinoïne est considérée comme un rétinoïde de première génération, et son manque relatif de spécificité explique ses effets secondaires.[52]

1. Térogénicité

1.1. État des lieux

L'isotrétinoïne est un puissant tératogène, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une substance capable de provoquer des malformations embryonnaires ou fœtales (congénitales) lors de son développement in utero, par perturbation de l'organogénèse. [53] Son utilisation pendant la grossesse entraîne des anomalies congénitales chez environ 20 à 30% des embryons exposés. Parmi ces anomalies, on retrouve des anomalies du système nerveux central, cardiovasculaires, crânio-faciales, thymiques ou encore des membres. [55] De plus, environ 18 à 22% des grossesses exposées à l'isotrétinoïne aboutiraient à un avortement spontané. [54] En outre, les fœtus exposés et nés sans malformation présenteraient des retards de développement neuropsychologiques en grandissant. [54] La problématique qui émerge alors est que la plupart des patients traités par isotrétinoïne sont des femmes en âge de procréer, dont l'âge moyen est estimé à 24 ans. [54]

Le mécanisme précis à l'origine de cette tératogénicité n'est pas encore bien identifié. Il semblerait que l'isotrétinoïne amplifie l'apoptose des cellules de la crête neurale (CCN) via la régulation à la hausse du

facteur de transcription pro-apoptotique p53, entraînant alors des dysmorphies crânio-faciales ou impliquant des structures cardiaques, thymiques et du système nerveux central. [55]

A noter que l'exposition maternelle à partir du sperme des patients traités par isotrétinoïne n'est pas suffisante pour être associée aux effets tératogènes.[48] [58] Il convient tout de même de rappeler aux patients qu'ils ne doivent pas donner leur médicament à d'autres personnes, en particulier aux femmes. [48]

1.2. Mesures en place

1.2.1. En France : le programme de prévention des grossesses

En France, dans un souci de réduction du risque tératogène, un « programme de prévention des grossesses » a été mis en place, en 1997, afin de sécuriser toute prescription et délivrance d'isotrétinoïne à toute femme en âge de procréer. L'isotrétinoïne est la première molécule ayant bénéficié d'un plan de prévention des grossesses, et c'est, aujourd'hui toujours, la molécule qui a le plan le plus fourni. [56]

Les modalités de ce plan sont les suivantes [48] :

- La patiente présente une acné sévère (acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'induire des cicatrices définitives) résistante à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.
- Le risque de survenue d'une grossesse doit être évalué pour chaque patiente. La patiente doit comprendre le risque tératogène.
- La patiente doit comprendre la nécessité d'un suivi rigoureux chaque mois.
- La patiente doit comprendre et accepter la nécessité d'une contraception efficace, sans interruption, à compter d'un mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant 1 mois après la fin du traitement. Nécessité d'utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice), ou de deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur).
- Lors du choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion, afin de garantir son engagement et son observance des méthodes choisies.
- Même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre les recommandations en matière de contraception efficace.
- La patiente doit être informée et avoir compris les conséquences potentielles d'une grossesse et la nécessité de consulter rapidement un médecin en cas de risque de grossesse ou si elle pense être enceinte.
- La patiente doit comprendre et accepter la nécessité d'effectuer des tests de grossesse réguliers : avant le traitement, dans la mesure du possible chaque mois pendant, et 1 mois après l'arrêt du traitement.
- La patiente reconnaît avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

En outre, du matériel d'information et suivi des patients est utilisé dans le cadre de ce programme [57] :

- Brochure d'information à destination de tous les patients, avec mention d'autres risques (effet psychiatriques, troubles lipidiques et hépatiques).
- Carte patiente se divisant en différentes parties : information sur le risque tératogène, description détaillée du programme de prévention des grossesses, tableau des consultations (réservé au médecin prescripteur) et des délivrances (réservé au pharmacien délivreur).
- Formulaire d'accord de soin.

- Guide Médecin et guide Pharmacien.
- Courrier de liaison dermatologue – médecin en charge du suivi/renouvellement du traitement.
- Courrier de liaison dermatologue – professionnel de santé en charge de la contraception de la patiente.

1.2.2. Autre exemple : les États-Unis

Afin de réduire le nombre de grossesses chez les patientes sous traitement par isotrétinoïne, le programme iPLEDGE, un programme informatisé de gestion des risques, a été lancé aux États-Unis en 2006. Ce programme exige l'enregistrement de tous les grossistes distribuant de l'isotrétinoïne, de tous les professionnels de santé prescrivant de l'isotrétinoïne, de toutes les pharmacies délivrant de l'isotrétinoïne et de tous les patients à qui l'on a prescrit de l'isotrétinoïne. Parmi les exigences du programme figurent deux tests de grossesse négatifs avant le début du traitement par isotrétinoïne et des tests de grossesse négatifs mensuels avant la délivrance de chaque ordonnance mensuelle. [58]

2. Troubles psychiatriques

L'association entre l'isotrétinoïne et des effets psychologiques indésirables a été clarifiée au cours de la dernière décennie. Les premières inquiétudes concernant une association entre l'isotrétinoïne et la dépression sont nées de rapports de cas. En effet, des cas de dépression, dépression aggravée, anxiété, tendance agressive, changements de l'humeur, symptômes psychotiques, et très rarement, idées suicidaires, tentatives de suicides et suicides ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne. [48] [58]

Ces troubles seront abordés plus en détails dans la quatrième partie de ce mémoire.

3. Troubles cutané-muqueux

Les effets indésirables cutané-muqueux courants de l'isotrétinoïne orale, qui surviennent chez 90% des patients, comprennent une sécheresse de la peau et des muqueuses. Ces effets reflètent une réduction de la production de sébum et de l'épaisseur de la couche cornée et l'altération de la barrière cutanée, avec une augmentation de la perte d'eau transdermique. [44] [50] Les plus fréquents sont : chéilite (90-100% des patients), xérose cutanée, érythème, prurit, desquamation, sécheresse des muqueuses nasales, épistaxis, aggravation ou déclenchement d'une dermatite atopique, effluvium télogène, sécheresse oculaire et inflammation des paupières. [44] Ces effets sont dose-dépendants, prévisibles, contrôlables et réversibles. Pour les prévenir, il est indispensable de commencer à utiliser des nettoyants doux, des hydratants et des lubrifiants pour les lèvres, les yeux et les muqueuses nasales, dès le premier jour de traitement. [44] Plus rarement, une poussée d'acné peut survenir au cours des premières semaines de traitement par isotrétinoïne. L'exposition à court terme des sébocytes à l'isotrétinoïne augmente la teneur en lipides intracellulaires ainsi que l'expression de la protéine de liaison des éléments régulateurs des stéroïdes (SREBP)-1 et de l'enzyme de synthèse des eicosanoïdes, la 5-lipoxygénase (LOX). La SREBP-1 et la 5-LOX sont toutes deux impliquées dans la production de sébum et leur régulation à la hausse peut contribuer à la poussée d'acné observée au début du traitement. [58] En général, la poussée se résout avec la poursuite du traitement habituellement en 7 à 10 jours sans qu'il soit nécessaire d'ajuster les doses. [48] Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Steven-Johnson ou encore de nécrolyse épidermique toxiques (fréquence indéterminée) ont été rapportés chez des patients sous isotrétinoïne orale. Il est nécessaire d'avertir les patients des signes et symptômes de telles réactions, puisqu'elles sont difficiles à distinguer des autres réactions cutanées pouvant être induites par l'isotrétinoïne. En cas de suspicion de réaction cutanée sévère, le traitement est arrêté. [48]

4. Troubles oculaires

Une sécheresse et une irritation oculaires (très fréquents), des opacités cornéennes, une baisse de la vision nocturne, ainsi que des kératites (très rares) peuvent survenir lors d'un traitement par isotrétinoïne orale. [48] En outre, certains patients développent une intolérance au port de lentilles de contact nécessitant d'utilisation de lunettes pendant la durée du traitement. A noter que l'application d'une pommade ophtalmique lubrifiante ou l'utilisation de larmes artificielles peut prévenir la sécheresse oculaire. [48]

L'effet indésirable oculaire suscitant le plus d'inquiétude est l'altération de la vision nocturne. Le déclin de la vision nocturne semble être dans la plupart des cas réversible à l'arrêt de l'isotrétinoïne, bien que les anomalies subcliniques des tests électrophysiologiques puissent durer plus longtemps que prévu. On pense que l'isotrétinoïne provoque une altération de la vision nocturne en inhibant les rétinol-déshydrogénases oculaires, ce qui entraîne une réduction de la formation du chromophore visuel 11-cis-rétinal. [58] Face à ce type d'effet indésirable, une orientation vers un spécialiste en ophtalmologie doit être faite. Le traitement doit, dans certains cas, être stoppé. [48]

5. Troubles musculosquelettiques

5.1. Effets musculaires

La myalgie et l'arthralgie sont des effets indésirables dose-dépendants très fréquents de l'isotrétinoïne. En général, les symptômes de myalgie et de sensibilité musculaire sont légers et rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. [58] Des élévations des niveaux de créatine kinase (CK) peuvent rarement se produire chez les patients sous isotrétinoïne et sont fréquemment asymptomatiques. Dans certains cas, des crampes musculaires légères peuvent survenir. Une expression accrue de TRAIL (TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand) a été récemment détectée dans les fibres musculaires de patients atteints de myosite. Bien qu'il n'y ait pas de preuve directe, il est possible que la myalgie induite par l'isotrétinoïne soit liée à l'apoptose des cellules musculaires médiées par TRAIL, expliquant la libération de CK pendant le traitement par l'isotrétinoïne. [50] Bien que dans la plupart des cas, l'élévation de la CK soit un phénomène bénin, il existe de très rares rapports de rhabdomyolyse chez des patients traités à l'isotrétinoïne, y compris un cas d'issue fatale. De plus, de rares cas de myopathie réelle confirmée par électromyographie avec ou sans élévation des niveaux de CK ont été rapportés, et ont généralement été caractérisés par une récupération complète après l'arrêt de l'isotrétinoïne. [58] Ces troubles sont particulièrement observés en cas d'activité physique intense. [48] [58] Chez les patients qui développent une myalgie ou des niveaux accrus de CK pendant qu'ils prennent de l'isotrétinoïne, la dose d'isotrétinoïne peut être réduite ou le médicament peut être interrompu temporairement jusqu'à ce que ces résultats se résorbent. Ces patients sont aussi encouragés à réduire l'activité physique intense. En outre, il n'y a pas de preuves en faveur d'une surveillance régulière de la CK (ou d'une recommandation de réduction de l'exercice) chez les patients pratiquant une activité physique et qui sont asymptomatiques. [58]

5.2. Altérations squelettiques

La prise d'isotrétinoïne a été associée à de très rares cas d'altérations squelettiques (soudure prématurée de l'épiphyse, hyperostoses, calcifications tendineuses ou ligamentaires). Ces cas concernaient l'administration de très fortes doses d'isotrétinoïne pendant plusieurs années, pour le traitement de troubles de la kératinisation (posologies, durée et doses cumulées dépassant très largement ce qui est recommandé pour l'acné). Par conséquent, il n'y a pas de risque d'effets indésirables graves sur le système musculosquelettique lors du traitement de l'acné par isotrétinoïne. [44] [48] [58]

6. Hypertension intracrânienne

Un effet indésirable important, mais très rare, de l'isotrétinoïne est l'hypertension intracrânienne (HTIC) bénigne, qui peut entraîner une déficience visuelle permanente. [48] [58] L'HTIC bénigne a également été associée, dans divers rapports de cas, avec les antibiotiques du groupe des tétracyclines, ce qui fait que la co-prescription des tétracyclines avec l'isotrétinoïne est une contre-indication listée. [48] [58] L'HTIC bénigne doit être envisagée en cas de nouvelle céphalée ou de céphalée différente du trouble habituel du patient, surtout si elle est accompagnée d'autres symptômes comme des troubles visuels ou des acouphènes, des nausées et des vomissements et un oedème papillaire. Il est judicieux de surveiller étroitement le patient pour déceler les symptômes et les signes d'augmentation de la pression intracrânienne, en liaison avec le neurologue/ophtalmologiste du patient. L'occurrence d'une HTIC bénigne nécessite l'arrêt immédiat du traitement. [48] [58]

7. Troubles hépatobiliaires

Le traitement oral par l'isotrétinoïne est fréquemment associé à des augmentations modérées et réversibles des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST). En général, cette augmentation survient en début de traitement et reste dans les limites de la normale, les taux d'ALT et AST regagnant leurs valeurs pré thérapeutiques malgré la poursuite du traitement. Un contrôle des enzymes hépatiques avant et un mois après le début du traitement est ainsi nécessaire. Ensuite, des contrôles sont faits tous les 3 mois, sauf si des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents. [48] [50] Il y a de bonnes raisons de penser que l'apoptose des hépatocytes induite par l'isotrétinoïne explique les concentrations élevées de transaminases sériques. En effet, il a été démontré dans deux lignées cellulaires d'hépatome (Hep3B, HepG2) que l'ATRA et l'isotrétinoïne induisent l'apoptose des hépatocytes. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve directe que l'isotrétinoïne induit l'apoptose des hépatocytes chez les patients traités. [50]

A noter que les élévations de l'AST et de l'ALT sont souvent accompagnées d'élévation de la créatinine kinase, ce qui indique qu'une cause musculaire est parfois responsable de ces élévations, plutôt qu'une cause hépatique. [58]

8. Troubles du métabolisme lipidique

Les anomalies lipidiques (élévation des triglycérides sériques) sont les anomalies de laboratoire les plus fréquemment observées chez les patients sous isotrétinoïne. La plupart des cas d'hypertriglycémie sont légers (<300 mg/dL ou 3,4 mmol/L) et peuvent être gérés par une modification du mode de vie/de l'alimentation sans avoir à interrompre le traitement. En outre, ils régressent généralement après réduction des doses ou après arrêt du traitement. [58] Ainsi, les lipides sanguins doivent être contrôlés, à jeun, avant et un mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois, sauf si des circonstances médicales particulières justifient des contrôles plus fréquents. Par contre, le traitement doit être interrompu quand l'hypertriglycémie ne peut être contrôlée à un niveau acceptable, ou en cas de survenue de signe de pancréatite. En effet, des pancréatites aiguës (très rares) parfois fatales, peuvent être associées à des taux de triglycérides supérieurs à 800 mg/dL (ou 9 mmol/L).[48]

9. Troubles gastro-intestinaux

Le traitement par isotrétinoïne peut être associé très rarement à des poussées de maladies inflammatoires digestives, notamment des iléites régionales, chez des patients sans antécédents digestifs. Le traitement doit alors être interrompu si le patient présente une diarrhée sévère (hémorragique). [48]

Des cas de maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (MICI) ont été associés à l'isotrétinoïne. Cependant, il n'y a pas de preuve de l'association entre l'isotrétinoïne orale et les MICI. En effet, il n'y

a pas de mécanisme biologique évident, bien que plusieurs mécanismes possibles aient été spéculés. D'un autre côté, les propriétés anti-inflammatoires de l'acide tout-trans-rétinoïque et sa capacité à améliorer la fonction de la barrière intestinale suggèrent un effet bénéfique possible de l'isotrétinoïne sur les maladies inflammatoires de l'intestin. Une vaste étude cas-témoins française, qui comprenait 7593 cas de maladies inflammatoires de l'intestin et 30 372 témoins, a trouvé que l'exposition à l'isotrétinoïne n'était pas associée à une augmentation du risque de colite ulcéreuse, alors qu'elle était associée à une diminution du risque de maladie de Crohn. [44] [58]

A noter que les tétracyclines, en particulier la doxycycline, peuvent être associées au développement de maladies inflammatoires de l'intestin, notamment la maladie de Crohn.[58]

10. Réactions allergiques

D'une manière générale, les réactions allergiques à l'isotrétinoïne sont rares. Des réactions anaphylactiques exceptionnelles sont possibles, en général après exposition préalable aux rétinoïdes topiques. Des vascularites allergiques sévères, associées souvent à un purpura des extrémités, et des manifestations systémiques ont été rapportées. Une réaction allergique sévère conditionne l'arrêt du traitement ainsi qu'une surveillance renforcée. [48]

11. Patients à haut risque

Les patients à haut risque sont les patients diabétiques, obèses, alcooliques ou présentant des troubles du métabolisme lipidique. Ainsi, pour ces patients, une surveillance plus fréquente des taux de lipides sanguins et/ou de la glycémie est nécessaire. En outre, des cas d'augmentation de la glycémie à jeun (fréquents) et de très rares nouveaux cas de diabète ont été observés chez des patients traités par isotrétinoïne. [48]

12. Effets sur la fertilité

Malgré certaines préoccupations initiales, la fertilité masculine n'est pas affectée par l'isotrétinoïne. [58] En 2013, Abali et al. ont mené une étude sur l'effet de l'isotrétinoïne sur la réserve ovarienne chez des rats femelles de souche Sprague-Dawley, qui a montré une détérioration de cette réserve. Notamment, le nombre de follicules ovariens avec des cellules granulosa apoptotiques était augmenté dans les groupes expérimentaux recevant de l'isotrétinoïne. De plus, en 2016, Cinar et al., ont étudié les effets indésirables à long terme d'un traitement systémique à l'isotrétinoïne sur la fertilité féminine (79 patientes incluses) et ont conclu que l'effet possible de l'isotrétinoïne sur la réserve ovarienne était réversible. [50]

VIII) Effets indésirables

Les effets indésirables de l'isotrétinoïne sont présentés en annexe 1. [48]

IX) Interactions

1. Associations contre-indiquées

Les associations contre-indiquées sont les suivantes : [47]

- Association avec les cyclines par voie systémique du fait du risque d'hypertension intracrânienne.
- Association avec les rétinoïdes par voie systémique et la vitamine A du fait du risque de symptômes évocateurs d'une hypervitaminose A.

2. Associations nécessitant des précautions d'emploi

Les associations nécessitant des précautions d'emploi sont les suivantes : [47]

- Association avec les résines chélatrices. La prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale et, potentiellement, l'efficacité d'autres médicaments pris simultanément. La prise de la résine doit ainsi se faire à distance de celle des autres médicaments (intervalle de 2h à respecter).
- Association avec les topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants du fait de la diminution de l'absorption de l'isotrétinoïne. La prise doit ainsi se faire à distance de celle des autres médicaments (intervalle de 2h à respecter).

3. Associations à prendre en compte

Les associations à prendre en compte sont les suivantes : [47]

- Association avec des laxatifs (type macrogol), notamment en vue d'explorations endoscopiques, du fait du risque de diminution de l'efficacité du médicament administré avec le laxatif. Ainsi, il convient d'éviter la prise d'autres médicaments pendant et après l'ingestion dans un délai d'au moins 2 h après la prise du laxatif, voire jusqu'à la réalisation de l'examen.

X) **Surdosage**

L'isotrétinoïne étant un dérivé de la vitamine A, une hypervitaminose A pourrait avoir lieu en cas de surdosage accidentel ou intentionnel. Les signes d'une hypervitaminose A sont les suivants : fortes céphalées, nausées ou vomissements, somnolence, irritabilité et prurit. Ces symptômes devraient être réversibles et spontanément résolutifs. [48] A noter que la toxicité aiguë de l'isotrétinoïne est faible. [48]

XI) **Conditions de prescription et délivrance**

« La prescription initiale de l'isotrétinoïne est réservée aux spécialistes en dermatologie. La prescription peut ensuite être renouvelée par tout médecin. La molécule doit être uniquement prescrite par ou sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de l'utilisation de 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 ». [48] En outre, il s'agit d'un médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement, en lien avec la tératogénicité de la molécule.

Ainsi, pour les femmes en âge de procréer [48] :

- « La prescription nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente et la remise d'un carnet-patient complété.
- La prescription est limitée à un mois de traitement dont la poursuite 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 date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet-patient.
- La délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription.
- La délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que toutes les mentions obligatoires suivantes figurent dans le carnet-patient :
 - **Lors de la première prescription :**
 - Signature de l'accord de soins et de contraception.
 - Mise en place d'au moins une méthode de contraception efficace depuis au moins un mois.
 - Évaluation du niveau de compréhension de la patiente.
 - Date du test de grossesse (hCG (hormone chorionique gonadotrope) plasmatiques).
 - **Lors des prescriptions suivantes :**
 - Poursuite d'une contraception efficace.

- Évaluation du niveau de compréhension de la patiente.
- Date du test de grossesse (hCG plasmatiques). »

XII) Surveillance renforcée

L'isotrétinoïne est une molécule sous haute surveillance avec un suivi très encadré. Sa balance bénéfices/risques est réévaluée annuellement au niveau Européen. Ainsi, les mesures de minimisation des risques sont en constante évolution, afin de permettre une utilisation dans un cadre le plus sécurisé possible. Il est nécessaire de toujours se poser la question de l'adéquation des mesures en place. [56] En outre, la molécule fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, au niveau Européen, permettant une identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité, afin de mieux informer sur l'utilisation sûre et efficace du médicament. Les médicaments bénéficiant d'une surveillance renforcée par les autorités réglementaires sont étiquetés d'un triangle noir inversé dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du produit) et sur la notice patient, accompagné de la mention : « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée ». [59]

Dans l'union européenne, ce concept a été introduit par la législation de 2010 sur la pharmacovigilance, qui est entrée en vigueur en juillet 2012. La surveillance renforcée vise à améliorer la notification des effets indésirables suspectés des médicaments pour lesquels la base de preuves cliniques est moins bien développée. Les laboratoires commercialisant une substance active sous surveillance renforcée doivent effectuer des études supplémentaires que l'on appelle des PASS (Post-Authorisation Safety Studies), par exemple pour fournir davantage de données sur l'utilisation à long terme du médicament. [59]

Partie 4 : Isotrétinoïne et effets indésirables psychiatriques.

A la fin des années 1980, les premières inquiétudes concernant un possible lien entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition d'effets indésirables psychiatriques (dépression, suicide, psychose...) apparaissent. Cette dernière partie du mémoire présente une revue des données de littérature (rapports de cas, études cliniques, données expérimentales en faveur d'un effet sur le système nerveux central) sur les effets indésirables psychiatriques de l'isotrétinoïne, depuis les premières préoccupations jusqu'à aujourd'hui. Puis, nous allons voir comment la pharmacovigilance entre en jeu dans la minimisation du risque psychiatrique associé à l'utilisation de l'isotrétinoïne, en nous intéressant aux mesures actuellement en place en France, ainsi qu'aux pistes pour l'avenir.

I) Revue de la littérature

La revue de la littérature réalisée sur les effets indésirables psychiatriques de l'isotrétinoïne est structurée en 3 parties : les rapports de cas, les études cliniques et les données expérimentales en faveur d'un effet de l'isotrétinoïne sur le système nerveux central.

1. Rapports de cas

Dans cette section, nous allons voir, dans un premier temps, les rapports de cas d'effets indésirables neuropsychiatriques ayant été publiés dans la littérature scientifique, puis dans un deuxième temps, les rapports de cas issus des bases de données et des registres d'effets indésirables.

1.1. Rapports de cas dans la littérature

De nombreux cas de dépression, anxiété, suicidalité, psychose, symptômes bipolaires et autres troubles tels que des troubles obsessionnels compulsifs, attaques de panique, violences, agressivité ont été rapportés dans la littérature scientifique, après l'administration d'isotrétinoïne. [61]

En 2012 et 2021, Bremner et al. ont publié des revues exhaustives des rapports de cas individuels publiés dans la littérature. Voici quelques exemples de cas. [60] [62]

1.1.1. Dépression et suicidalité

En 1998, Byrne et al. rapportent le cas suivant : un patient de 18 ans développe une humeur dépressive, une perte d'intérêt, une apathie, de l'insomnie, une anhédonie, une irritabilité et une perte de lien social et au travail au bout de 2 mois de traitement par isotrétinoïne. De plus, le patient tente de se suicider au bout du 5^{ème} mois de traitement. Lors de l'évaluation psychiatrique, le patient présente un score HAM-D de 31, indiquant une dépression cliniquement significative. L'échelle de dépression de Hamilton (HAM-D) est un questionnaire à choix multiple utilisé pour mesurer la sévérité de la dépression d'un patient. Plus il est élevé, plus la dépression est sévère. Après arrêt de l'isotrétinoïne et prise de fluoxétine, l'humeur du patient s'améliore (score HAM-D de 4). [61]

En 1993, Bravard et al. décrivent le cas d'un patient de 17 ans, ayant un historique médical de dépression, traité par isotrétinoïne. Au début du traitement, aucun signe de dépression n'est relevé. Quatre mois après l'initiation du traitement, le patient fait une tentative de suicide par balle. Il indique que 2 mois avant de tenter de se suicider, il présentait des symptômes de fatigue, d'insomnie et des idées noires. [61]

En 2020, Campos-Munoz et al. rapportent deux cas de dépression sévère après initiation d'un traitement par isotrétinoïne chez des garçons transgenres souffrants d'acné sévère, ces patients étant à haut risque de dépression. [60]

En outre, les cas de dépression associés au traitement à l'isotrétinoïne ne sont pas toujours associés à des idées suicidaires, mais peuvent inclure une multitude de comportements inhabituels, parfois extrêmes. Par exemple (Duke et al. 1993), une jeune fille de 15 ans, sans antécédents psychiatriques, développe un comportement étrange un mois après le début du traitement, notamment en se coupant les cheveux d'un côté de la tête, en montrant des changements de personnalité à sa famille et en quittant la maison. À cette époque, elle développe des troubles du sommeil et de l'irritabilité, et devient maussade et renfermée. Le traitement est alors arrêté en raison de symptômes de dépression. Deux jours plus tard, elle menace de se couper les poignets et de mettre le feu à ses vêtements. Après plusieurs mois d'arrêt du traitement, ces symptômes disparaissent complètement. [61]

1.1.2. Psychose et manie

Deux hommes et trois femmes atteints d'acné, sans antécédents psychiatriques et âgés en moyenne de 19 ans, ont signalé une "psychose maniaque" dont les symptômes sont apparus en moyenne huit mois après le début d'un traitement par l'isotrétinoïne. Quatre patients ont vu leurs symptômes s'améliorer grâce à un traitement antipsychotique, tandis qu'un autre a été traité avec des antipsychotiques sans obtenir de réponse. Trois patients ont tenté de se suicider à un moment donné après le début du traitement (Barak et al. 2005). [61]

Elhusein et al. (2020) ont rapporté le cas d'un garçon de 17 ans qui, deux mois après avoir débuté l'isotrétinoïne pour traiter son acné, a commencé à fouiller dans les poubelles et à détruire des téléphones portables, alors qu'il avait, jusque-là, un emploi respectable et une vie normale. Le patient a rapporté des pensées rapides, des hallucinations auditives, des sautes d'humeur et la conviction que sa chambre était remplie de gaz toxiques. Il a fini par faire une crise d'épilepsie. Le traitement a été arrêté et il a été mis sous olanzapine (agent antipsychotique). Les symptômes de psychose ont disparu en l'espace d'une semaine. [60]

1.1.3. Troubles bipolaires

Des cas d'exacerbation des symptômes psychiatriques chez des patients présentant un trouble bipolaire ont également été rapportés. [60]

En 1988, Bigby et al. ont décrit un patient bipolaire prenant du lithium qui est devenu suicidaire après six semaines et demie de traitement par l'isotrétinoïne. [62]

En 1999, Cott et al. ont eux rapporté le cas d'une femme bipolaire prenant du lithium qui a développé, après 4 semaines de traitement par l'isotrétinoïne, des signes de décompensation de symptômes maniaques psychotiques antérieurs. L'ajout d'un antipsychotique a permis la résolution complète de l'épisode. [62]

1.1.4. Autres troubles psychiatriques

L'isotrétinoïne a été associée à des troubles et symptômes psychiatriques allant au-delà de la dépression et de la psychose dans certains cas. [63]

Dans un rapport de cas, un homme de 23 ans a développé un trouble obsessionnel-compulsif après 7 ans de traitement par l'isotrétinoïne. Une combinaison de fluvoxamine (anti-dépresseur) et d'olanzapine (antipsychotique) a amélioré ses symptômes (Fornaro et al. 2010). [63]

La littérature inclut également des rapports d'attaques de panique chez un homme de 20 ans (Poblete et al. 2006) et chez un autre patient de 17 ans (Alcala et al. 2012) en relation avec l'utilisation d'isotrétinoïne. Un cas d'augmentation de l'agressivité a également été rapporté (Tirado et al. 2005). [63]

1.2. Rapports de cas provenant de base de données et registres d'effets indésirables

Les rapports de cas issus des bases de données et registres de pharmacovigilance sont également à prendre en compte. Des exemples de travaux réalisés dans différents pays à partir de ces cas sont présentés dans cette section.

1.2.1. En France

En janvier 2021, en France, une enquête nationale de pharmacovigilance portant sur les troubles psychiatriques associés aux spécialités à base d'isotrétinoïne a été débutée. L'objectif de cette étude était la réalisation d'une analyse médicale et pharmacologique des troubles psychiatriques sous isotrétinoïne par voie orale sur la base, entre autres, des cas du réseau Français des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des cas provenant des laboratoires. [56] [64]

Sur une période allant de 1984 (date de commercialisation de l'isotrétinoïne) à juillet 2020, 1394 cas neuropsychiatriques ont été recueillis en France, dont [64] :

- 449 cas recueillis et analysés par le Réseau Français des CRPV, parmi lesquels 59,9% de cas graves comprenant 6% de décès par suicide et 10,7% de tentatives de suicide.
- 945 cas transmis par les laboratoires pharmaceutiques, comprenant 35% de cas graves avec 2,3% de décès par suicide et 5,4% de tentatives de suicide.

1.2.1.1. Cas provenant des CRPV

Le nombre de cas de troubles psychiatriques déclarés auprès des CRPV a augmenté considérablement en 30 ans, incluant des cas déclarés de façon rétrospective, des années après l'apparition de l'effet neuropsychiatrique. En outre, un phénomène de « pics » de déclarations a été observé. Ceci peut s'expliquer par un meilleur repérage des cas, et coïncide avec des périodes de communications sanitaires ou encore avec la médiatisation des effets neuropsychiatriques de l'isotrétinoïne. Cette évolution des cas a également été mise en évidence dans des travaux américains (Singer et al. 2019) ou anglais (Thomas et al. 2014). [64]

1.2.1.1.1. Suicide

Parmi les 449 cas provenant des CRPV, 27 cas de décès par suicide ont été recueillis. L'âge médian des patients était de 19 ans (13-35 ans) et il s'agissait majoritairement d'hommes. Parmi ces cas, 17 patients ne présentaient pas d'antécédents psychiatriques avant l'initiation du traitement par isotrétinoïne. [64]

Une analyse de la cinétique de survenue des décès a mis en évidence que la moitié des décès survenaient entre 6 et 12 mois après à l'initiation du traitement, montrant ainsi que la fenêtre à risque se situe au-delà des premiers mois de traitement. [56] [64]

Une analyse des délais de survenue des suicides après l'arrêt du traitement a montré qu'une grande partie de ces suicides survenaient soit à l'arrêt du traitement, soit dans les mois suivant l'arrêt du traitement. [56] [64]

1.2.1.1.2. Tentatives de suicide

Parmi les 449 cas, 48 cas de tentative de suicide (TS) ont été rapportés. L'âge médian des patients était de 17 ans (14-32 ans). Ces patients étaient de sexe masculin dans 54,2% des cas, et présentaient des antécédents psychiatriques dans 29% des cas. Ces TS survenaient en grande majorité dans un contexte de troubles dépressifs (21 cas), mais également dans un contexte de troubles psychotiques (4 cas) ou d'agressivité (4 cas). [64]

Comme pour les suicides, l'analyse du délai de survenue des TS après l'initiation du traitement a mis en évidence une fonction de risque qui n'est pas limitée aux premiers mois de traitement, avec un risque de survenue plusieurs mois après le début du traitement. [56] [64]

Une analyse du délai de survenue des TS après l'arrêt du traitement a montré qu'une grande partie de ces TS survenaient soit à l'arrêt du traitement, soit dans les mois suivant l'arrêt du traitement, à nouveau comme pour les suicides. [56] [64]

1.2.1.1.3. Troubles neuropsychiatriques

Les cas déclarés comprenaient un ensemble de symptômes qui ont, après analyse, été classés en différents troubles neuropsychiatriques : troubles dépressifs, troubles anxieux, troubles de l'humeur et du comportement, troubles psychotiques et troubles du sommeil. Le trouble le plus fréquemment déclaré était le trouble dépressif. Ces troubles apparaissaient majoritairement dans les 3 premiers mois suivant l'instauration du traitement, mais également dans les 3 premiers mois suivant l'arrêt du traitement. [64]

Dans plus de 42% des cas, une évolution favorable des troubles neuropsychiatriques était observée à l'arrêt de l'isotrétinoïne. Dans 26 % des cas, il n'y avait pas d'amélioration à l'arrêt du traitement et dans 31,2% des cas, l'évolution était inconnue. En outre, dans 9 cas, une réintroduction de l'isotrétinoïne était associée à une réapparition des symptômes (rechallenge positif). [56]

1.2.1.2. Cas provenant des laboratoires

Le niveau d'informativité des cas provenant des laboratoires n'a pas permis d'avoir le même niveau de précision que pour le travail fait avec les données des CRPV. Cependant, sur quelques cas provenant des laboratoires, les délais de survenue des troubles associés au traitement ont quand même pu être analysés et ont montré les mêmes résultats que pour les cas des CRPV. [56]

1.2.1.3. Conclusion sur les données collectées en France

Ce travail a permis de mettre en évidence un effet off-target (hors cible cutanée) de l'isotrétinoïne sur le système nerveux central. Malgré le fait que les troubles psychiatriques ont une prévalence élevée dans l'acné et que celle-ci touche majoritairement des patients adolescents fragiles au niveau psychologique, le rôle de l'isotrétinoïne ne peut être exclu. En outre, au fur et à mesure du traitement, l'acné diminue, ce qui devrait réduire le mal-être. Cependant, la plupart des cas de suicide et tentatives de suicide ont eu lieu après l'arrêt du traitement, suggérant un rôle du médicament dans leur survenue (coïncidant bien avec l'amélioration clinique de l'acné jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement). En outre, les données suggèrent que sur un terrain déjà vulnérable, cet effet off-target peut avoir une probabilité de survenue plus importante. Enfin, le fait que les cas de suicides ont majoritairement concerné les hommes a été expliqué, d'une part par le fait que la prévalence du suicide est plus fréquente chez les hommes, et d'autre part, que les hommes traités sont moins suivis que les femmes (suivies dans le cadre du Programme de Prévention des Grossesses). [64]

1.2.2. Aux Etats-Unis

En 2019, Singer et al. ont évalué les événements indésirables psychiatriques signalés chez les patients prenant de l'isotrétinoïne du 1er janvier 1997 au 31 décembre 2017. Pour cela, ils ont analysé des rapports de cas de troubles dépressifs, de suicidalité et autres événements indésirables psychiatriques, provenant de la base de données de la FDA (Food and Drug Administration), accessible au public et appelée AEDRS (Adverse Event Drug Reporting System), et rapportant des cas d'événements indésirables soumis par les cliniciens, les pharmaciens et les patients. En outre, ils ont utilisé des données du

programme iPLEDGE, un système de gestion des risques lancé par la FDA en 2006 pour éliminer le risque d'exposition fœtale à l'isotrétinoïne, publiées en 2009 et 2010. Ces données ont été utilisées pour calculer les taux de suicide accompli pour 100 000 patients inscrits à iPLEDGE au cours des années 2009 et 2010. Les données des autres années n'ont pas été publiées.

Les troubles dépressifs et les idées suicidaires représentaient 55,1% des événements indésirables psychiatriques signalés avec l'utilisation d'isotrétinoïne au cours de cette période. En outre, 368 suicides complets ont été signalés à la FDA, dont 78,8 % représentés par des hommes. Cette disparité entre les sexes était conforme aux statistiques nationales sur les suicides complets, qui sont plus fréquents chez les hommes.

Le nombre le plus élevé d'événements indésirables signalés est survenu chez les patients âgés de 10 à 19 ans. Les auteurs ont conclu que cela pouvait refléter un plus grand nombre de prescriptions d'isotrétinoïne dans ce groupe d'âge ou suggérer que les adolescents sont particulièrement vulnérables aux événements indésirables psychiatriques de l'isotrétinoïne.

En outre, les données ont montré que les taux déclarés de suicide accompli pour 100 000 personnes inscrites à iPLEDGE en 2009 et 2010 étaient de 8,4 % et 5,6 %, respectivement. Ces taux étaient inférieurs aux taux de suicide nationaux, toutes causes confondues, rapportés aux États-Unis pour ces années.

Les auteurs ont conclu que bien qu'une sous-déclaration à la FDA puisse contribuer aux taux inférieurs de suicides complets observés chez les patients prenant de l'isotrétinoïne, ce résultat suggère que les taux de suicides complets dans cette population ne sont peut-être pas plus élevés que ceux de la population générale des États-Unis.

Finalement, les auteurs ont conclu que bien que les rapports d'effets indésirables soumis à la FDA américaine indiquent que les patients prenant de l'isotrétinoïne souffrent d'effets indésirables psychiatriques, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si l'exposition à l'isotrétinoïne est la cause de ces effets indésirables. [65]

1.2.3. Au Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, depuis 1964, les rapports d'effets indésirables soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un médicament sont soumis, par le biais du système « Yellow Card », à la MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), qui est l'autorité réglementaire du médicament dans ce pays. Ces rapports spontanés peuvent être soumis par des professionnels de santé, des patients, des familles ou des soignants au nom des patients. Ainsi, en 2014, le MHRA a publié une étude d'évaluation des effets indésirables psychiatriques liés à la prise d'isotrétinoïne. Dans cette revue, les rapports de cas reçus jusqu'au 31 mai 2014 ont été analysés.

La MHRA a ainsi recensé 499 rapports de cas de troubles psychiatriques associés à l'utilisation d'isotrétinoïne. Des « pics » de déclaration ont été observés, notamment en 1998 (année d'introduction de mises en garde sur le risque psychiatriques) et en 2012/2013, secondairement aux communications des médias, avec notamment un grand nombre de cas déclarés de manière rétrospective.

La majorité des suspicions d'effet indésirable psychiatrique était retrouvée chez des hommes de moins de 34 ans. L'âge des patients concernés, de 13 à 24 ans, reflétait la tranche d'âge attendue des patients atteints d'acné.

La dépression était de loin l'effet indésirable psychiatrique le plus fréquemment signalé. Les rapports de cas spontanés de dépression comprenaient souvent des réactions psychiatriques supplémentaires, y compris des comportements suicidaires.

La majorité des cas de suicide concernait des hommes âgés de 15 à 24 ans, 85 % des cas de suicide signalés dans le cadre du système « Yellow Card » étant des hommes. Les suicides survenaient à n'importe quel moment après l'instauration du traitement, depuis le premier mois de traitement à jusqu'à 10 ans après la fin du traitement par l'isotrétinoïne. Plusieurs cas présentaient des facteurs de risque de suicide : notamment, 6 patients avaient des antécédents médicaux de dépression ou d'autres troubles psychiatriques tels que la schizophrénie. L'analyse des cas n'a pas permis d'identifier de facteurs de risque communs pour le suicide. Certains patients ne présentaient pas de symptômes évidents de dépression avant leur suicide, tandis que d'autres faisaient état d'une dépression qui était traitée par des antidépresseurs. La seule tendance observée était un risque accru chez les jeunes hommes, reflétant les statistiques nationales de suicide dans ce groupe d'âge, indépendamment du diagnostic d'acné ou du traitement par isotrétinoïne.

Finalement, les auteurs ont conclu que les rapports de cas considérés reflétaient les tendances générales de ces réactions psychiatriques dans la population. Ils ont également noté la variation dans l'apparition des réactions et le manque de données relatives à une association temporelle avec le traitement. [66]

1.3. Focus sur la relation temporelle

La preuve de l'existence d'une relation temporelle entre l'initiation du traitement par isotrétinoïne et l'apparition des effets indésirables psychiatriques a été rapportée dans divers rapports de cas.

Dans un rapport de 37 cas de suicides déclarés auprès de la FDA entre 1982 et 2000, Wysowski et al. (2001) ont mis en évidence que le délai médian entre le début de la thérapie et l'apparition du suicide était de trois mois. Pour ceux ayant arrêté le médicament, l'intervalle médian entre l'arrêt du médicament et le suicide était de 2,5 mois. [60]

Dans l'enquête nationale française de pharmacovigilance des spécialités à base d'isotrétinoïne relative aux troubles psychiatriques prenant en compte les cas provenant du réseau national des CRPV (voir section 1.2.1.1), l'analyse des délais de survenue des suicides et des TS à partir de l'arrêt du traitement a montré qu'une grande partie survenait soit à l'arrêt du traitement, soit dans les mois suivant l'arrêt du traitement. [64]

1.4. Focus sur le déchallenge/rechallenge

L'un des principes les plus puissants dans l'analyse du lien de causalité entre la prise d'un médicament et l'apparition d'un effet secondaire est d'étudier s'il existe un déchallenge et/ou un rechallenge. Plus précisément, il s'agit d'examiner si, lorsque l'on arrête la prise du médicament, l'effet indésirable disparaît et/ou si lorsqu'on réintroduit le médicament chez un patient, les symptômes réapparaissent [60]. Dans le manuel « Pharmacoepidemiology », Strom affirme même que le déchallenge/rechallenge est suffisant en soi, en l'absence de tout autre facteur, pour établir un lien de causalité entre un médicament et un effet secondaire (Strom, 2005). Des rapports de cas mettent en évidence des événements de déchallenge/rechallenge positifs concernant l'isotrétinoïne et les effets secondaires psychiatriques. Voyons quelques exemples de rapports.

En 2000, Dr Pitts, une évaluatrice de la sécurité des médicaments travaillant auprès de la FDA, a présenté un rapport de 41 cas, provenant du système AEDRS de la FDA, ayant un déchallenge/rechallenge positif. [60]

En 2002, Ng et al. ont rapporté un cas où les symptômes de dépression liés à la prise d'isotrétinoïne se sont améliorés deux semaines après l'arrêt du traitement. [60]

En 2010, Kontaxakis et al. ont fait part d'un cas de psychose mixte et de dépression dont les symptômes ont disparu à l'arrêt du traitement et sont réapparus à sa réintroduction. [60]

Dans l'enquête nationale française de pharmacovigilance relative aux troubles psychiatriques liés aux spécialités à base d'isotrétinoïne, l'analyse des cas provenant du réseau national des CRPV (voir section 1.2.1.1) a mis en évidence un déchallenge positif dans 42% des cas et un rechallenge positif dans 2% des cas. [64]

1.5. Focus sur la relation dose-réponse

La mise en évidence d'une relation dose-réponse permet aussi de révéler une relation causale entre un médicament et un effet indésirable. En effet, si les effets indésirables liés à un médicament augmentent lorsqu'on augmente son dosage, une relation dose-réponse est mise en évidence. D'une manière générale, l'effet thérapeutique et toxique de l'isotrétinoïne est dose-dépendant. [60] Ainsi, des rapports de cas compatibles avec un effet dose-réponse de l'isotrétinoïne sur les symptômes psychiatriques existent. Par exemple, en 2001, Ng et al. rapportent le cas d'un jeune homme de 17 ans développant des symptômes dépressifs deux semaines après l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne. La dose est alors réduite et un traitement anti-dépresseur par sertraline est initié. Les symptômes s'améliorent. Par la suite, la dose d'isotrétinoïne est réaugmentée. Les symptômes dépressifs réapparaissent, malgré la disparition de l'acné, et une tentative de suicide a lieu. Après arrêt du traitement, les symptômes dépressifs se résorbent rapidement. [60] En 2020, Jensen et al. rapportent un cas dont les symptômes de psychose sont apparus lorsque la dose d'isotrétinoïne a été augmentée de 40 à 80 mg. [60]

2. Études cliniques

Un certain nombre d'études, réalisées entre 1987 et 2020, se sont penchées sur les effets indésirables psychiatriques de l'isotrétinoïne dans le cadre d'essais cliniques portant sur l'utilisation du médicament chez des patients atteints d'acné. Une liste non exhaustive de ces études est présentée en annexes 2, 3 et 4. [60] [66] [67] Parmi ces études, certaines ont mis en évidence une association entre l'isotrétinoïne et les effets secondaires psychiatriques, d'autres n'ont pas pu prouver cette association, et d'autres encore ont rapporté une amélioration des problèmes psychiatriques sous isotrétinoïne, avec parfois des améliorations de la qualité de vie, grâce à un traitement réussi de l'acné. Voyons plus en détails certaines de ces études.

2.1. Association positive entre l'utilisation de l'isotrétinoïne et les effets secondaires psychiatriques

Friedman et al. (2006) ont travaillé sur une cohorte de patients, membres des forces de défense israéliennes, traités ou non par l'isotrétinoïne, et analysé le recours de ces patients aux services de santé mentale ou leur tendance suicidaire. Les sujets étaient âgés de 18 à 21 ans et comprenaient 1419 personnes souffrant d'acné traitée à l'isotrétinoïne et 1102 personnes souffrant de psoriasis non traité par l'isotrétinoïne. L'utilisation des services de santé mentale sur une période de 5 ans était plus important chez les patients traités à l'isotrétinoïne (17,2 %) que chez les patients atteints de psoriasis (12,5 %, $p = 0,0003$). Les patients traités par l'isotrétinoïne présentaient également plus d'idées suicidaires et de tentatives de suicide (7,5 % contre 3,5 %, $p=0,04$). [60]

En 2008, Azoulay et al. ont utilisé une base de données de santé du Québec pour identifier les patients ayant un diagnostic de dépression et recevant des antidépresseurs, puis ont analysé la prise d'isotrétinoïne par ces patients dans les 5 mois précédant le diagnostic de dépression et cette période de risque de 5 mois a été comparée à une période contrôle de 5 mois (mêmes patients, mais période considérée comme non à risque [97]). Après ajustement pour les facteurs de confusion dépendant du temps, un risque relatif de 2,68 (IC 95 % = 1,10 à 6,48) pour les personnes exposées à l'isotrétinoïne a été mis en évidence, démontrant ainsi l'existence d'un risque accru de dépression lié au traitement par isotrétinoïne. [60]

L'étude de cohorte rétrospective suédoise menée par Sundström et al. de 1980 à 2001 portait sur un échantillon de 5 756 personnes, dont 3 613 (63 %) étaient des hommes. L'âge des patients était compris entre 15 et 49 ans. Tous avaient reçu une prescription d'isotrétinoïne pour une acné sévère. Deux comparaisons globales ont été effectuées : (1) la cohorte de l'étude a été comparée à la population générale en termes d'occurrence de tentatives de suicide, et (2) une comparaison interne a été effectuée au sein de la population de l'étude pour découvrir les différences de risque de tentatives de suicide avant, pendant et après le traitement par l'isotrétinoïne. Cette étude a montré qu'il y avait un risque accru de tentative de suicide jusqu'à six mois après la fin du traitement. [67]

En 2020, une étude cas-témoins a été réalisée par Droitcourt et al., en France, sur la période du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2014, auprès de 328 018 sujets, en utilisant la base de données nationale de l'assurance maladie française. Elle recherchait les facteurs de risque de tentative de suicide chez les patients utilisant l'isotrétinoïne. Les sujets étudiés étaient des patients ayant fait une tentative de suicide pendant la prise d'isotrétinoïne. Le groupe contrôle était constitué de sujets exposés à l'isotrétinoïne à la date de la tentative de suicide du sujet étudié correspondant. Les sujets étudiés et les témoins ont été appariés pour l'âge, le sexe et le rang de la cure d'isotrétinoïne en cours, et ils ont été traités pendant la même durée. L'étude a montré que les antécédents psychiatriques et les antécédents d'anxiété seuls sont des facteurs de risque de tentative de suicide chez les utilisateurs d'isotrétinoïne. Les patients présentant ces facteurs de risque au moment de l'initiation du traitement par l'isotrétinoïne ont effectivement connu des incidents de tentative de suicide. [67]

En 2010, Schaffer et al. ont fait une étude rétrospective sur les dossiers de 300 patients ambulatoires atteints de troubles bipolaires. Cette analyse a permis d'identifier 10 patients traités à l'isotrétinoïne. L'évaluation des effets psychiatriques a montré que les patients souffrant de troubles bipolaires traités par l'isotrétinoïne sont exposés à un risque d'exacerbation des symptômes de l'humeur, y compris des idées suicidaires. [60] [68]

Ainsi ces quatre études suggèrent une association possible entre la dépression et l'isotrétinoïne. Cependant, certaines limites sont à mettre en évidence. Premièrement, toutes ces études étaient de conception rétrospective. L'une de ces études se limitait à des patients souffrant d'un trouble bipolaire sous-jacent (Schaffer et al. 2010) et une autre à des conscrits de l'armée qui ont été comparés à d'autres conscrits diagnostiqués avec un psoriasis sous des traitements non spécifiés (Friedman et al 2006). Étant donné les populations de patients de ces deux études et leur accès accru aux soins de santé, il est difficile de généraliser ces résultats à tous les patients recevant de l'isotrétinoïne. Sundström et al. (2010) ont utilisé la population générale comme groupe de comparaison, ce qui n'était pas idéal. En outre, en Suède, l'utilisation de l'isotrétinoïne se fait de façon nominative, ce qui nécessite une demande spéciale auprès de l'Agence des produits médicaux qui tient un registre des patients. Il est intéressant de noter que la cohorte de l'étude de Sundström était plus âgée, avec un âge moyen de 22 ans pour les hommes et de 27 ans pour les femmes. Cela peut représenter une cohorte avec une acné particulièrement sévère et/ou une détresse psychologique significative qui a justifié l'utilisation compassionnelle de l'isotrétinoïne, qui, à

son tour, peut avoir un impact sur la généralisation des résultats. [66] L'étude de Droicourt et al. (2020) présentait également certaines limites comme par exemple le fait que les données étaient basées sur les remboursements d'isotrétinoïne, et donc n'étaient pas forcément similaires aux données réelles de consommation. Dans un deuxième temps, les données se limitaient aux tentatives de suicide hospitalisées (séjour d'au moins 8h dans un service d'urgence). [69]

Un résumé de ces études est présenté en annexe 2.

2.2. Absence de preuves solides d'une association entre l'utilisation de l'isotrétinoïne et les effets secondaires psychiatriques

La plupart des études n'ont pas montré d'augmentation significative des effets indésirables psychiatriques dans les groupes de patients acnéiques traités par l'isotrétinoïne dans leur ensemble. Voyons plus en détail quelques exemples de ces études.

En 2019, en France, Droicourt et al. ont réalisé une étude de cohorte et une étude cas-témoins emboîtées. Dans ce travail, 443 814 sujets âgés de 10 à 50 ans exposés à l'isotrétinoïne ont été suivis sur la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 juillet 2016, à partir des données nationales de l'assurance maladie française. Un patient était considéré comme exposé à l'isotrétinoïne à partir de la date d'initiation du médicament jusqu'au 30^{ème} jour après la dernière délivrance dans le même parcours. Le risque de tentative de suicide a été évalué en effectuant deux analyses : (1) le nombre de tentatives de suicide dans la population sous isotrétinoïne a été comparé au nombre attendu dans la population générale, et (2) un design de contrôle de temps de cas pour repérer tout effet déclencheur lié à l'initiation de l'isotrétinoïne sur une tentative de suicide a été réalisé. Les ratios standardisés d'incidence (RSI) calculés avant, pendant et après un traitement à l'isotrétinoïne ont été utilisés pour analyser le risque de tentative de suicide. En utilisant l'analyse cas-témoin, le nombre d'initiation à l'isotrétinoïne a été comparé dans les périodes de risque et de contrôle de deux mois. L'étude a révélé que la fréquence des tentatives de suicide chez les utilisateurs d'isotrétinoïne était nettement inférieure à celle de la population générale française. Elle a également conclu qu'il n'y avait pas de preuve d'un effet déclencheur de l'initiation du traitement à l'isotrétinoïne sur une tentative de suicide. Cette étude présentait toutefois certaines limites comme par exemple le fait que le résultat était limité aux tentatives de suicide hospitalisées ou encore que l'analyse se soit limitée aux tentatives de suicide alors que d'autres événements psychiatriques aigus potentiellement significatifs mériteraient également d'être étudiés, puisqu'il pourrait y avoir différents déclencheurs pharmacologiques. [67] [70]

Erdoğan et al. ont mené en 2019 une étude prospective, non randomisée et ouverte d'une durée de trois mois auprès de 102 adolescents. Sur les 102 patients, 60 utilisaient de l'isotrétinoïne et 42 des antibiotiques. Les deux groupes étaient de même âge, de même sexe, de même niveau d'éducation, et n'avaient pas d'antécédents psychiatriques familiaux. L'étude visait à évaluer la qualité de vie, la dépression, l'anxiété, le suicide, l'anxiété sociale et les symptômes obsessionnels compulsifs chez les utilisateurs d'isotrétinoïne systémique. Pour atteindre l'objectif, plusieurs échelles ont été utilisées dans l'étude, à savoir l'échelle de qualité de vie de l'acné (« Acne Quality of Life Scale » (AQLS)), l'échelle d'anxiété et de dépression de l'hôpital (« Hospital Anxiety and Depression Scale » (HADS)), l'échelle de probabilité de suicide (« Suicide Probability Scale » (SPS)), l'échelle d'anxiété sociale de Liebowitz (« Liebowitz Social Anxiety Scale » (LSAS)) et la liste de questions obsessionnelles-compulsives de Maudsley (« Maudsley Obsessive-Compulsive Question List » (MOCQL)). L'évaluation a été faite au début de l'étude et après trois mois. Finalement, il a été constaté que chez les patients souffrant d'acné, ni l'isotrétinoïne ni les antibiotiques n'affectaient les niveaux de dépression, d'anxiété et de suicide. A l'inverse, il a été démontré que ces traitements amélioraient la qualité de vie des patients. Cependant,

cette étude présentait des limites : un échantillon de patients trop petit analysé sur une période de temps trop courte. [67]

Une étude de cohorte prospective, basée sur un questionnaire, a été menée en Arabie saoudite par Algamdi et al., de novembre 2019 à mars 2020, sur 29 patients. Les sujets inclus dans cette étude étaient des patients atteints d'acné modérée à sévère, âgés de 18 à 30 ans. Les sujets exclus étaient ceux ayant des antécédents personnels de maladie psychiatrique, des antécédents familiaux de maladie psychiatrique, des antécédents d'utilisation de médicaments antipsychotiques ou antidépresseurs, des antécédents de prise d'isotrétinoïne, ou des antécédents d'utilisation de drogues récréatives. Le but de l'étude était d'évaluer le risque de dépression chez les utilisateurs d'isotrétinoïne par rapport aux utilisateurs de doxycycline. L'évaluation a été faite une fois avant l'initiation du traitement, puis 8 semaines après l'initiation, en utilisant le "patient health-questionnaire 9". Sur les 29 patients, 18 patients, dont neuf hommes et neuf femmes, ont terminé l'étude. Sur ces 18 patients, 12 patients ont reçu 0,5 mg/kg d'isotrétinoïne (groupe d'étude) et six patients ont reçu 100 mg de doxycycline (groupe témoin). Après 8 semaines de traitement, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans le score moyen de dépression entre les deux groupes. L'étude a donc conclu qu'il n'existait pas de relation directe entre l'utilisation de l'isotrétinoïne et le développement de la dépression. [67]

Suarez et al. ont réalisé une étude longitudinale ouverte de 12 semaines, au Venezuela, de février 2013 à juin 2013, sur 60 patients acnéiques. Ces patients n'avaient pas d'antécédents psychiatriques. Les sujets ont été affectés soit au groupe isotrétinoïne (n = 36), soit à l'autre groupe de traitement, qui consistait en un traitement antibiotique (n = 24). L'évaluation a été faite au début de l'étude, à 6 semaines et à 12 semaines de traitement avec les échelles de dépression ou d'anxiété de Zung et deux échelles développées localement pour la dépression (Ge-Depr) et l'anxiété (Ansilet). La « Ge-Depr » est une échelle à deux facteurs, composée de 16 items liés à la dépression. L'« Ansilet » est une échelle à un facteur, composée de 15 items liés à l'anxiété. À la fin de l'étude, il a été constaté que la fréquence de la dépression et de l'anxiété était similaire dans les deux groupes de sujets. Cette étude présentait toutefois certaines limites comme par exemple une taille d'échantillon relativement petite, ainsi qu'une période d'évaluation psychologique relativement courte, ou encore le fait que les évaluations n'aient pas été faites en aveugle. [67]

Un résumé de ces études est présenté en annexe 3.

2.3. Amélioration des effets psychiatriques secondaire à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

Certaines études cliniques ont rapporté une amélioration des problèmes psychiatriques sous isotrétinoïne.

Une étude observationnelle prospective a été réalisée par Nikam et al. en Inde de juin 2017 à juillet 2018 avec 300 patients âgés de plus de 12 ans traités par l'isotrétinoïne. Les effets indésirables psychiatriques ont été mesurés en utilisant l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAM-A) et l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery Asberg (MADRS). Un suivi a été effectué pour chaque patient pendant une durée de 12 semaines, selon le schéma suivant : ligne de base, première visite après deux semaines, deuxième visite après quatre semaines, troisième visite après 8 semaines et quatrième visite après 12 semaines. Au cours de chaque visite, les changements dans la gravité de l'acné ont également été mesurés par une échelle visuelle analogique (EVA). Il a été constaté une augmentation significative du score MADRS entre le début et la fin du traitement ($P < 0,05$), avec une dépression légère et modérée chez quatre (1,3 %) et deux patients (0,6 %), respectivement. Au contraire, une diminution significative du score HAM-A a été observée au fil des visites ($P < 0,05$). L'étude a donc

conclu que l'isotrétinoïne provoquait une amélioration de l'anxiété, alors qu'elle avait un effet négligeable sur la dépression. [67]

McGrath et al. (2010) ont étudié 65 patients acnéiques sous isotrétinoïne et 31 patients sous antibiotiques, et n'ont constaté aucun changement dans la dépression sur l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies – Depression) permettant d'évaluer l'existence d'un syndrome dépressif, bien que la qualité de vie des patients se soit améliorée. [60]

Hahm et al. (2009) ont étudié 38 patients atteints d'acné et traités pendant 8 semaines avec de l'isotrétinoïne en ouvert, et ont montré une amélioration de la qualité de vie et des symptômes de dépression autodéclarés mesurés avec l'inventaire de dépression de Beck (IDB), questionnaire à choix multiples de 21 questions, servant à mesurer la sévérité de la dépression clinique. [60]

Rubinow et al. (1987) ont étudié 72 patients souffrant d'acné kystique avant et après un traitement à l'isotrétinoïne. Les auteurs n'ont rapporté aucun cas de dépression induite par l'isotrétinoïne et ont même signalé des améliorations de l'anxiété et de la dépression avec le traitement. L'humeur et l'anxiété ont été évaluées par auto-évaluation à l'aide de divers instruments, notamment le Profile of Mood States, la Hopkins Symptoms Check- list et la NIMH Mental Health Mood Scale, ainsi que l'estime de soi mesurée à l'aide du Rosenberg Self-Esteem Questionnaire. Le traitement n'a pas entraîné d'amélioration de la dépression. Il y a eu une amélioration de l'anxiété sur une sous-échelle de la liste de contrôle de Hopkins. Les auteurs ont rapporté une amélioration de la satisfaction des patients, sans preuve évidente de changements dans la symptomatologie psychiatrique, avec l'isotrétinoïne. [60]

Un résumé de ces études est présenté en annexe 4.

2.4. Conclusion des études cliniques

En conclusion, de nombreux essais cliniques cherchant à montrer un lien entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition d'effets indésirables psychiatriques ont été conduits au fil des ans, depuis les premières inquiétudes. Même si certaines études ont pu démontrer un lien entre effets indésirables psychiatriques et prise d'isotrétinoïne, la plupart d'entre elles n'ont pas pu établir de lien, et ont même, dans certains cas, mis en évidence un effet positif du médicament sur la santé psychiatrique des patients.

Certaines limites de ces études sont cependant à discuter. En effet, la plupart des études menées à ce jour sont limitées par la taille des échantillons qui n'était pas suffisante pour détecter des événements tels que la dépression clinique et le suicide qui surviennent chez la majorité des patients. En outre, beaucoup de ces études n'ont pas identifié de patients avec un nouveau diagnostic de dépression ou d'autres troubles psychiatriques pendant la période d'étude. Divers modèles de tests ont été utilisés pour évaluer les symptômes dépressifs et anxieux. Plutôt que d'indiquer une aggravation des symptômes, nombre de ces études ont montré des tendances à l'amélioration de l'anxiété, de la dépression et de la qualité de vie des patients au fur et à mesure que leur acné s'améliorait. Cependant, il est important de noter que ces résultats n'étaient pas toujours statistiquement significatifs. La partialité des études est également préoccupante. Les patients recevant de l'isotrétinoïne ont généralement des visites de suivi mensuelles pendant leur traitement au cours desquelles ils sont interrogés sur leur santé psychiatrique. Donc, tout changement d'humeur, d'idée suicidaire ou de comportement suicidaire est enregistré dans leur dossier médical. Ce suivi accru peut faire que les informations concernant les troubles psychiatriques des cohortes de patients sous isotrétinoïne sont susceptibles d'être mieux renseignées par rapport celles de la population générale qui peut ne pas avoir cherché à consulter un professionnel de santé, en particulier

pour des symptômes plus légers. Ce biais d'information pour l'isotrétinoïne peut conduire à une surestimation du risque. [66]

En plus du biais d'information, le biais de sélection est également une préoccupation. Dans une étude clinique, il est important que les contrôles ou les groupes de comparaison soient obtenus à partir de la même population source, et ne se différencient de la population étudiée d'une manière qui pourrait être liée au résultat. La majorité des études examinées dans ce travail ne comportaient pas de groupe de contrôle ou de comparaison (Rubinow et al. 1987, Ferahbas et al. 2004, Kellet et al. 2005, Hahm et al. 2009, Rehn et al. 2009, Ergun et al. 2012, Ormerod et al. 2012, Nevorala et al. 2013, Marron et al. 2013, Gnanaraj et al. 2015 ; Simic et al. 2017, Ayhan et al. 2019, Schmitt et al. 2020). Parmi celles qui comprenaient un groupe témoin, celui-ci recevait généralement des antibiotiques par voie orale et des rétinoïdes topiques (Ng et al. 2002, Chia et al. 2005, Cohen et al. 2007, Kaymak et al. 2009, McGrath et al. 2010, Erdogan et al. 2019, Botsali et al. 2020, Algamndi et al. 2020...). Une étude a utilisé la vitamine C comme comparateur (Simic et al. 2009) et, étant donné les risques associés aux affections dermatologiques, une étude a utilisé des patients atteints de psoriasis comme groupe témoin, mais n'a pas précisé quels traitements ces patients recevaient (Friedman et al. 2006)(voir annexes 2, 3 et 4 [60] [66] [67]). Par ailleurs, les études rétrospectives de population ont eu tendance à utiliser comme groupe de comparaison des patients appariés en âge et en sexe provenant des mêmes ensembles de données, ceci n'étant pas idéal. Enfin, la dernière limite est l'absence d'essais contrôlés randomisés.

3. Données expérimentales en faveur d'un effet de l'isotrétinoïne sur le système nerveux central.

D'un point de vue pharmacocinétique, l'isotrétinoïne est liposoluble, propriété qui lui permet de traverser la barrière hémato-encéphalique et ainsi d'affecter le système nerveux central (SNC). La littérature contient un certain nombre de données expérimentales directes (effet de l'isotrétinoïne) ou indirectes (effet de l'acide rétinoïque) en faveur d'un effet de cette molécule sur le SNC, qui pourrait expliquer les effets indésirables psychiatriques observés chez les patients traités par isotrétinoïne.

Dans cette partie, nous verrons dans un premier temps les effets toxiques des rétinoïdes sur le SNC (hypervitaminose A), puis la toxicité prénatale de l'isotrétinoïne, et enfin les effets des rétinoïdes sur le cerveau adulte.

3.1. Effets toxiques des rétinoïdes sur le SNC

Les preuves d'un effet toxique des rétinoïdes sur le SNC proviennent de l'hypervitaminose A, un état toxique causé par une consommation excessive de vitamine A.

Les premiers cas d'hypervitaminose A ont été rapportés au 16^{ème} siècle chez des explorateurs arctiques qui mangeaient du foie d'ours polaire ou de phoque, riche en vitamine A. Ces explorateurs ont présenté des symptômes neurologiques tels que des signes de somnolence ou d'irritabilité, de violents maux de tête, des nausées et un comportement "irrationnel". En outre, des explorateurs européens du pôle Nord ont décrit des aberrations émotionnelles parmi les populations indigènes. Il s'agit d'un phénomène appelé le « Pibloktoq » comprenant des symptômes allant de la dépression aux accès de violence. Bien que ce phénomène soit un syndrome lié à la culture, il existe des cas dans lesquels l'hypervitaminose A a été proposée comme cause sous-jacente. [71] Aujourd'hui, l'existence de l'hypervitaminose A est incontestable. Elle est due à une surconsommation de vitamine A préformée, et non de caroténoïdes considérés comme sûrs. Parmi les manifestations cliniques, on retrouve une irritabilité, une fatigue, une perte d'énergie, une perte d'intérêt, une dépression et parfois des symptômes psychotiques. [71]

En outre, afin de comprendre le lien entre l'hypervitaminose A et les troubles psychiatriques, les données sur le mécanisme d'action de la méfloquine, un médicament antipaludéen ciblant les parasites *Plasmodium falciparum* au stade hépatique, sont utiles. La prise de méfloquine est en effet connue depuis longtemps pour ses effets secondaires neuropsychiatriques. Elle a été associée à une anxiété et une dépression grave, à des troubles cognitifs, à des psychoses et à de la violence. Selon Mawson (2013), la toxicité neurologique de la méfloquine serait la conséquence d'une hypervitaminose A induite par ce médicament. En effet, la méfloquine agit comme un inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase 1 (ALDH1) ce qui provoque une accumulation d'esters de rétinyle dans le foie, entraînant la destruction in situ des parasites du paludisme au stade mérozoïte (effet thérapeutique) et parfois des lésions hépatocellulaires pouvant aboutir à une hépatite anictérique (effet indésirable chez des personnes prédisposées). Cette accumulation en esters de rétinyle provoque une décharge en rétinoïdes dans la circulation sanguine, atteignant des concentrations toxiques. Le transport de ces rétinoïdes vers le cerveau induit des effets neuropsychiatriques indésirables, manifestations d'une forme endogène d'hypervitaminose A. [62] [98]

3.2. Toxicité neurologique prénatale de l'isotrétinoïne

Il est aujourd'hui établi que l'isotrétinoïne est hautement tératogène, surtout en ce qui concerne le SNC. En effet, l'acide 13-cis-rétinoïque, forme active de la vitamine A, se lie aux RAR dans le cerveau et les tissus embryonnaires de la région cranio-faciale, du cœur et du thymus. En conséquence, des niveaux anormaux de rétinoïdes au cours du développement fœtal peuvent avoir des effets neurologiques. [63] L'exposition du fœtus à l'isotrétinoïne peut ainsi provoquer un grand nombre d'anomalies congénitales au niveau du SNC : exencéphalie, prosencéphalie, hydrocéphalie, anotie, microtie, anomalies de l'oreille interne, anomalies oculaires, rétinienne ou du nerf optique, y compris la myopie et la sensibilité à la lumière, retard psychomoteur, retard mental, difficultés d'apprentissage et naissance prématurée. [63] [71]

3.3. Effets des rétinoïdes sur le cerveau de l'adulte et association avec la dépression

Des travaux récents ont suggéré que les rétinoïdes dont l'isotrétinoïne pouvait aussi avoir une influence sur le cerveau adulte. [71] Les récepteurs de l'acide rétinoïque sont largement distribués dans le cerveau adulte. Les régions du cerveau qui présentent une signalisation de l'acide rétinoïque comprennent le système limbique, en particulier l'hippocampe et le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire et des sous-régions du thalamus et de l'hypothalamus. En outre, l'acide rétinoïque module la plasticité synaptique et la neurogénèse à l'âge adulte comme décrit ci-dessous. [63] [71]

3.3.1. Diminution de la neurogénèse par les rétinoïdes

L'hippocampe est l'une des régions du cerveau où de nouveaux neurones sont formés constamment. Ce phénomène est appelé la neurogénèse. [50] Des théories récentes sur la pathogenèse de la dépression suggèrent une diminution de la neurogénèse dans l'hippocampe et le cortex préfrontal. Plus précisément, la formation de nouveaux neurones dans l'hippocampe, une région limbique impliquée dans les troubles de l'humeur, est compromise dans des modèles animaux de dépression. A l'inverse, un traitement antidépresseur, semble induire une augmentation de la neurogénèse, ceci s'accompagnant d'une amélioration clinique. [50]

En 2010, Griffin et al. ont montré que le traitement des cellules hypothalamiques de souris par l'isotrétinoïne diminue la croissance cellulaire. En outre, la capacité de l'isotrétinoïne à diminuer le nombre de cellules hypothalamiques pourrait contribuer à l'augmentation des comportements liés à la dépression chez la souris. [50]

Une étude plus récente (Hu et al. 2016) a permis de montrer que l'ATRA, appliqué par voie intracérébroventriculaire à des rats adultes, augmente l'expression de la protéine RAR α dans l'hippocampe, ce qui suggère une activation des mécanismes de signalisation induits par l'ATRA. En outre, chez ces rats, la baisse de la neurogenèse hippocampique induite par l'ATRA étaient corrélée à des symptômes de type dépression. Enfin, le gène 1 inductible par l'acide rétinoïque (RAI-1), qui augmente au cours de la différenciation neuronale, est significativement régulé à la hausse dans le cerveau des patients atteints de schizophrénie, de troubles bipolaires ou de dépression majeure.[50]

Par conséquent, la suppression de la neurogenèse hippocampique médiée par l'isotrétinoïne pourrait constituer un mécanisme biologique plausible expliquant les effets dépressogènes du médicament. Les personnes présentant des déficiences préexistantes de la neurogenèse hypothalamique pourraient être plus à risque de développer une dépression aggravée par l'isotrétinoïne.[50] [71]

3.3.2. Diminution du métabolisme cérébral par l'isotrétinoïne

Le cerveau est un organe qui consomme beaucoup d'énergie pour son fonctionnement. Bremner et al. (2005) ont utilisé la tomographie par émission de positons (TEP) pour évaluer les effets de l'isotrétinoïne sur le fonctionnement du cerveau. Cette étude comprenait 28 patients atteints d'acné résistante au traitement, définie par l'échec d'un traitement antibiotique de 3 mois, et ayant décidé, avec leur médecin, de suivre un deuxième essai d'antibiotique ou un traitement par isotrétinoïne. Chaque patient a subi une TEP au début de l'étude, puis après 4 mois de traitement par antibiotique (n=15) ou isotrétinoïne (n=13). L'isotrétinoïne, mais pas le traitement antibiotique, a été associée à une diminution du métabolisme cérébral dans le cortex orbitofrontal, une zone du cerveau connue pour son rôle de médiateur des symptômes de la dépression (voir figure 13 [73]). Il n'y avait cependant aucune différence dans la sévérité des symptômes dépressifs entre les deux groupes de patients avant et après instauration du traitement. [71] [72]

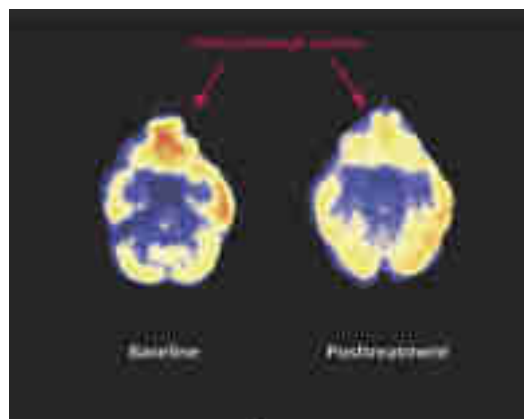


Figure 13: Effets d'un traitement par l'isotrétinoïne sur le métabolisme cérébral régional chez un patient représentatif.

Ainsi, les rétinoïdes peuvent entraîner une diminution du fonctionnement de la région orbitofrontale du cerveau. Ceci passerait par un effet sur l'hippocampe qui module la fonction dopaminergique dans le cortex préfrontal médian. En effet, les rétinoïdes induisent des déficits de la fonction hippocampique, qui peuvent entraîner en aval un effet sur la fonction orbitofrontale. [71]

3.3.3. Effet de l'isotrétinoïne sur l'hippocampe

Une autre irrégularité associée à la dépression est la réduction du volume de l'hippocampe, directement corrélée au pronostic. [50] [71] Or, il a été constaté que le traitement de souris par l'isotrétinoïne entraîne

à la fois une diminution de la neurogenèse hippocampique et une réduction du volume de l'hippocampe. [50] Ces effets de l'isotrétinoïne pourraient expliquer les signes de dépression observés chez les patients traités.

3.3.4. Modulation du système sérotoninergique par les rétinoïdes

Le neurotransmetteur sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) semble jouer un rôle clé dans la physiopathologie de la dépression. L'altération de la fonction sérotoninergique dans la dépression a été démontrée chez des patients présentant des taux plasmatiques plus faibles de tryptophane, précurseur de la sérotonine, des taux réduits dans le liquide céphalorachidien du composé catabolique 5-hydroxyindolacétique, et une diminution de l'absorption de la sérotonine et de l'expression du transporteur de la sérotonine et du récepteur 5-HT_{1A} (Neumeister et al., 2004).[99]

Les données concernant les effets de l'acide rétinoïque sur les voies de la sérotonine sont controversées.

En 1991, Ruiz et al. ont montré que l'acide rétinoïque modifie l'expression de la sérotonine dans le cerveau postérieur en développement. L'application de faibles concentrations d'acide rétinoïque à des embryons de *Xenopus* a entraîné une localisation ectopique des neurones sérotoninergiques et une augmentation de leur nombre. Des doses plus intermédiaires ou plus élevées ont entraîné une diminution ou une perte complète des neurones sérotoninergiques, respectivement. [71]

En 2007, O'Reilly et al. ont constaté que l'isotrétinoïne augmentait les niveaux des récepteurs 5-HT_{1A} et des transporteurs de recapture de la sérotonine *in vitro*. Les auteurs ont ainsi conclu que cela pouvait entraîner une diminution de la disponibilité de la sérotonine au niveau des synapses. [71]

3.3.5. Modulation du système dopaminergique par l'acide rétinoïque

La dopamine a aussi été impliquée dans la dépression. Il semblerait qu'il y ait une diminution de la neurotransmission dopaminergique principalement dans le cortex préfrontal au cours de la maladie. Le retard psychomoteur, le manque de motivation, l'incapacité à se concentrer et à éprouver du plaisir sont les principales caractéristiques de la dépression liées à la réduction de la transmission de la dopamine. [71]

Il a été mis en évidence que les concentrations d'acide rétinoïque dans le cerveau adulte sont plus élevées dans le striatum et le noyau accumbens, de manière similaire à la dopamine. L'enzyme rétinaldéhyde déshydrogénase 1 (RALDH1), présente dans les terminaisons dopaminergiques qui innervent le striatum à partir de l'aire tegmentale ventrale, est nécessaire à la synthèse de l'acide rétinoïque dans ces zones. L'acide rétinoïque augmente l'expression des gènes impliqués dans la transduction du signal de la dopamine. Ceci est à l'opposé de ce que l'on pourrait attendre d'un agent qui favorise la dépression. On suppose toutefois qu'une induction initiale du système dopaminergique entraîne avec le temps une rétroaction négative et un déclin à long terme de certains éléments de la transmission dopaminergique. Il est toutefois intéressant de noter que dans les cerveaux post-mortem de suicidés traités par des antidépresseurs, le nombre de récepteurs D₂ est plus élevé, mais leur affinité pour le ligand est "plus faible". Il est possible que l'induction du récepteur D₂ par l'acide rétinoïque se traduise par un plus grand nombre de récepteurs ayant une affinité de ligand plus faible. [71]

3.3.6. Action de l'acide rétinoïque au niveau de l'hypothalamus

L'acide rétinoïque a également une action dans l'hypothalamus. Shearer et al. (2010) ont mis en évidence une synthèse, par la rétinaldéhyde déshydrogénase, de l'acide rétinoïque dans les tanocytes (population de cellules gliales) et la présence de récepteurs de l'acide rétinoïque dans les neurones de l'hypothalamus. L'acide rétinoïque peut être libéré dans l'hypothalamus et réguler un certain nombre de gènes parmi

lesquels ceux impliqués dans la synthèse de l'hormone libératrice de corticotropine (CRH), une hormone connue pour jouer un rôle clé dans la pathogenèse de la dépression. [62]

3.3.7. Effets psycho-comportementaux de l'isotrétinoïne dans des modèles animaux

Les réponses à l'administration d'isotrétinoïne obtenues dans les modèles animaux sont en faveur des effets indésirables psychiatriques de ce médicament. Dans une étude, des souris traitées avec du gel d'isotrétinoïne (0,05 %) ou de la pommade de tacrolimus (0,1 %, dans chaque cas, 5 fois la dose clinique) ont montré une activité plus faible dans un test en champ libre, un comportement de type dépressif dans un test de suspension de la queue, une cytoarchitecture endommagée, des changements dans le système sérotoninergique et une expression accrue des protéines liées à l'apoptose dans l'hippocampe. [63]

Certaines études ont montré des altérations de l'apprentissage et de la mémoire spatiale, et une réduction de la prolifération cellulaire dans l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire, chez la souris après un traitement par l'acide 13-cis-rétinoïque (en utilisant une dose clinique de 1 mg/kg/j) ; ou peu d'effet sur l'apprentissage et la mémoire spatiale chez le rat (avec une dose de 7,5 mg/kg). [63]

Contrairement aux résultats de ces études animales, selon une étude humaine, la mémoire s'est améliorée de manière significative avec le traitement à l'isotrétinoïne (dose corrélée à l'amélioration du score total de l'épreuve [P = 0,025]), les auteurs mentionnant mais écartant la possibilité d'un effet de pratique étant donné la répétition de l'épreuve de mémoire (Ormerod et al 2012, voir annexe 4). [63]

3.3.8. Rôle de la génétique dans les effets psychiatriques de l'isotrétinoïne

En 2010, Kontaxakis et al. ont émis l'hypothèse que des facteurs génétiques pourraient prédisposer certains individus à des effets indésirables psychiatriques lors de la prise d'isotrétinoïne. Pour cela, ils se sont basés sur 4 cas datant de 2008, pour lesquels les symptômes psychiatriques ont été considérés comme probablement liés à la prise d'isotrétinoïne. Dans deux cas, les patients avaient des antécédents familiaux de psychose et de trouble affectif, et pour ces patients l'isotrétinoïne a induit des syndromes cliniques mixtes avec des caractéristiques psychotiques et dépressives. Les deux autres patients présentaient des antécédents familiaux de troubles affectifs ou de psychose, et pour ces patients, l'isotrétinoïne a induit une dépression majeure non psychotique et une schizophrénie, respectivement. Ainsi, il semblerait que les symptômes psychiatriques induits par l'isotrétinoïne soient le produit d'une interaction gène-environnement, dans laquelle le traitement à l'isotrétinoïne fonctionnerait comme un facteur de stress environnemental. [63]

3.3.9. Isotrétinoïne, dépression et migraine

En 2005, Wysowsky et al. ont conduit une étude visant à mettre en évidence un lien entre les maux de tête et la dépression chez les patients traités par isotrétinoïne. Cette étude était basée sur la revue de cas soumis à la FDA. Elle partait du constat que les patients souffrant de dépression signalent fréquemment des symptômes physiques concomitants, notamment des maux de tête. En ré-analysant les cas, la relation entre les céphalées et la dépression pour l'isotrétinoïne était hautement significative sur le plan statistique (P<0.001).[74] Ainsi, les patients présentant des céphalées pourraient être plus sensibles aux autres effets neuropsychiatriques. Il convient alors aux médecins d'envisager une relation possible entre les maux de tête et la dépression lorsqu'ils évaluent les patients à qui ils prescrivent de l'isotrétinoïne (et d'autres médicaments) et qui se plaignent de maux de tête. [62] A noter que l'étude de Bremner et al. (2005) citée plus haut a mis en évidence une corrélation entre la diminution du métabolisme orbitofrontal et les maux de tête pendant le traitement par l'isotrétinoïne (voir section 3.3.2.). [62]

4. Conclusion

Depuis l'arrivée de l'isotrétinoïne sur le marché, soit plus de 30 ans, de nombreux troubles neuropsychiatriques ont été signalés chez les patients traités avec cet anti-acnéique, suggérant un lien possible entre isotrétinoïne et effets indésirables psychiatriques. Ces troubles incluent dépression, tentative de suicide, suicide, manie, psychose, exacerbation de troubles bipolaires, agressivité.... Même s'ils ne sont pas fréquents, lorsqu'ils ont lieu, ces effets, parfois mortels, peuvent avoir un impact significatif sur le plan clinique et/ou peuvent être très dommageables pour les patients et leur entourage. [60]

La preuve de l'existence d'un lien entre isotrétinoïne et troubles neuropsychiatriques est appuyée par la mise en évidence d'un mécanisme d'action plausible du médicament au niveau du SNC, suggérant un effet direct ou indirect de la molécule sur les circuits anatomiques particulièrement impliqués dans les troubles de l'humeur. [64]

D'autres éléments de preuves incluent également un effet dose-réponse, une association temporelle entre l'administration du médicament et l'occurrence de ces effets, et des cas de déchallenge/rechallenge. En outre, un effet de classe a été mis en évidence, puisque des cas de troubles neuropsychiatriques ont aussi été décrits avec d'autres rétinoïdes, notamment avec l'alitrétinoïne. [60]

Concernant les études cliniques réalisées au cours des années, des points de vue opposés quant au rôle de l'isotrétinoïne dans l'apparition de la dépression ressortent. Une majorité des études ne met pas en évidence de lien entre l'isotrétinoïne et les effets indésirables neuropsychiatriques, et parfois, à l'inverse, montre une amélioration de ces troubles lors du traitement. Cependant, toutes ces études, qu'elles montrent une association positive ou non, présentent des limites. Des études plus approfondies, prospectives et randomisées, utilisant des échantillons de plus grande ampleur pendant des périodes plus longues pourraient être en mesure de fournir des informations supplémentaires sur l'association possible entre l'isotrétinoïne et les troubles psychiatriques. Mais, il existe des limites éthiques dans la conduite d'essais contrôlés randomisés avec le suicide ou la dépression sévère comme résultat. [60] [67] En outre, il a été reconnu que les études épidémiologiques standard sont peu susceptibles de fournir des données suffisantes pour mettre en évidence un tel risque dans une population ayant déjà un risque de base élevé. Toutefois, l'absence de démonstration d'un risque populationnel ne veut pas dire qu'un risque individuel n'existe pas, comme le démontre le nombre élevé de rapports de cas dans tous les pays. [66]

Les travaux menés à partir de rapports de cas ont mis en évidence qu'une grande partie des suicides surviennent chez des hommes, reflétant ainsi les tendances dans la population générale. Cependant, il ne faut pas oublier que les hommes sont moins suivis que les femmes lors d'un traitement par isotrétinoïne. [64] [65] [66]

L'enquête nationale de pharmacovigilance française relative aux troubles psychiatriques sous isotrétinoïne, réalisée en 2021, a mis en évidence un effet hors cible de l'isotrétinoïne sur le SNC semblant avoir une probabilité plus importante de se traduire cliniquement sur un terrain déjà vulnérable. Ce travail a également souligné une hétérogénéité au niveau de la fonction de risque avec une occurrence des effets indésirables psychiatriques au-delà des 3 premiers mois après le début du traitement. [64] En outre, certains génotypes seraient peut-être plus susceptibles de présenter des effets secondaires psychiatriques.

Il semble également important de sensibiliser au repérage des céphalées sous isotrétinoïne identifiées comme pouvant contribuer à l'apparition des troubles psychiatriques. [56]

Pour finir, l'évaluation de l'association possible entre l'isotrétinoïne et les troubles psychiatriques est entravée par le fait que la condition sous-jacente de l'acné est reconnue comme étant associée à des troubles psychiatriques, pouvant représenter un fardeau considérable pour les patients. L'adolescence, période pendant laquelle de nombreux patients reçoivent un traitement à l'isotrétinoïne, peut également être associée à l'apparition de troubles psychiatriques émergents tels que le trouble bipolaire et la schizophrénie.[66]

Ainsi, malgré la difficulté à mettre en évidence un lien entre isotrétinoïne et risque psychiatrique, ce dernier ne peut être exclu. Tout ceci met en évidence la nécessité de mettre en place des mesures auprès des professionnels de santé et des patients, permettant de minimiser ce risque. C'est dans ce contexte qu'entre en jeu la pharmacovigilance. Voyons maintenant comment celle-ci s'organise, ainsi que les diverses mesures de minimisation du risque psychiatrique existantes et futures en France.

II) Mesures de minimisation du risque psychiatrique actuelles et futures

1. Pharmacovigilance et gestion du risque psychiatrique lié à l'isotrétinoïne.

1.1. Pharmacovigilance : définition et organisation

1.1.1. Définition

La pharmacovigilance (PV) se définit comme la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque (potentiel ou avéré) d'un événement indésirable ou d'une situation particulière (utilisation hors-AMM, mésusage etc.) résultant de l'utilisation de médicaments et de produits à finalité sanitaire à usage humain ayant une AMM. Plus précisément, elle a pour but le signalement des effets indésirables et le recueil des informations les concernant, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations recueillies à visée préventive, l'élaboration d'études concernant la sécurité d'emploi des médicaments, et la mise en œuvre d'actions telles que la modification des informations destinées aux patients et professionnels de santé ou la suspension, voire le retrait, d'une AMM. Les acteurs de la PV sont les professionnels de santé, les patients, les titulaires d'AMM (laboratoires) et les autorités compétentes : l'European Medicines Agency (EMA) au niveau Européen et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) au niveau français. [76]

1.1.2. Organisation

1.1.2.1. Au niveau Européen

La PV s'organise au niveau européen afin de permettre une harmonisation au sein de tous les états membres de l'Union Européenne (UE). C'est l'EMA qui organise et structure le système de PV à ce niveau. Elle coordonne le système de PV de l'UE et gère des services et des processus visant à renforcer la PV dans l'UE. [76] Elle publie les bonnes pratiques de PV européennes ou GVP (Good Pharmacovigilance Practices), c'est-à-dire un ensemble de mesures élaborées pour faciliter l'exercice de la PV dans l'UE. Ces mesures s'appliquent aux titulaires d'AMM (laboratoires), à l'EMA et aux autorités de réglementation des médicaments dans les États membres de l'UE. [76]

A noter, qu'outre cette harmonie européenne, une collaboration internationale se met en place avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS), mais aussi avec d'autres autorités de santé (USA, Japon...). [76]

1.1.2.2. Au niveau Français

La réglementation française de la PV est une transposition de la réglementation européenne. [76]

En France, les acteurs de la PV sont les professionnels de santé, les CRPV, les entreprises ou organismes exploitants, mais également les patients et les associations agréées de patients. L'ANSM, autorité

réglementaire française des médicaments, coordonne tous ces acteurs. Elle publie les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV), définissant le rôle de tous les acteurs du système de PV français. [76] La figure 14 résume l'organisation du système français de PV. [77]

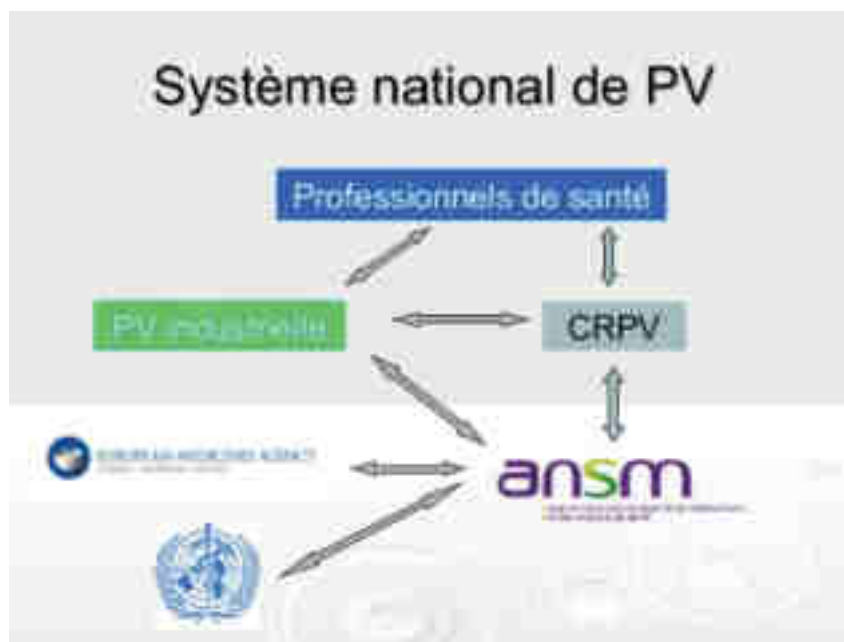


Figure 14: Système national de Pharmacovigilance.

1.2. La gestion du risque en PV

L'objectif de la gestion du risque en PV est que les bénéfices d'un médicament dépassent les risques de ce même médicament, et ceci avec la plus grande marge possible. Pour cela, un plan de gestion des risques (PGR) pour un médicament donné est élaboré, afin de planifier une gestion des risques appropriée tout au long du cycle de vie du médicament. Le système de gestion des risques doit être proportionné aux risques importants identifiés et aux risques potentiels du médicament, ainsi qu'au besoin de données de sécurité post-AMM. [78]

Les risques importants liés à l'utilisation d'un médicament sont des risques qui nécessitent parfois des activités spéciales de gestion des risques afin d'approfondir ou de minimiser le risque, de sorte que le médicament puisse être pris en toute sécurité. Les risques, pour lesquels des mesures de minimisation des risques (MMR) sont mises en place, font l'objet d'un PGR. C'est le cas pour le risque psychiatrique de l'isotrétinoïne, considéré actuellement comme un risque important potentiel. Les risques potentiels sont des préoccupations pour lesquelles une association avec l'utilisation du médicament est possible sur la base des données disponibles, mais cette association n'a pas encore été établie et nécessite une évaluation plus approfondie. [78]

Le PGR contient une partie détaillant les MMR mises en place pour réduire les risques associés aux problèmes de sécurité respectifs. Il existe deux types de MMR. Les MMR de routine, qui s'appliquent à chaque médicament, concernent le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage (par exemple, sur le carton intérieur et extérieur), la notice d'emballage, le(s) format(s) d'emballage, et le statut juridique du produit. La formulation elle-même peut jouer un rôle important pour minimiser le risque du produit. [80] Les MMR additionnelles sont mises en place uniquement si elles sont essentielles à l'utilisation sûre et efficace du médicament. Elles comprennent des lettres aux professionnels de santé, des documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients (lettres, guides, check-list,

brochures, cartes-patients, diaporamas de formation) ou de restriction d'accès (programme de prévention des grossesses...). [79] [80]

Le PGR est un document dynamique devant être mis à jour tout au long du cycle de vie du médicament, à mesure que de nouvelles informations sont disponibles. [79]

Dans l'UE, les titulaires d'AMM (laboratoires) doivent soumettre un PGR à l'EMA lors de la demande d'AMM. En outre, pour les médicaments autorisés au niveau national, toute autorité nationale compétente (ANC) de l'UE peut demander un PGR en cas d'inquiétude concernant un risque affectant le rapport bénéfice/risque d'un médicament. [79]

Voyons les exigences en matière de MMR pour le risque psychiatrique, au niveau Européen ainsi qu'au niveau français.

1.3. Mesures de minimisation du risque psychiatrique lié à l'isotrétinoïne au niveau Européen

Au niveau Européen, les exigences actuelles en matière de réduction du risque psychiatrique liée à la prise d'isotrétinoïne datent de 2018. Le 22 mars 2018, l'EMA a achevé son examen des médicaments contenant des rétinoïdes et émis un certain nombre d'exigences en matière de réduction des risques. Cette revue fait suite à une saisine, déclenchée en 2016 par le Royaume-Uni au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, exigeant un nouvel examen de la minimisation des risques de routine en place pour les rétinoïdes oraux et topiques, afin de s'assurer que les données disponibles et les risques associés aux effets tératogènes indésirables et aux troubles neuropsychiatriques soient traités de manière précise et cohérente dans les informations relatives au produit. [81] La figure 15 présente les mesures exigées au niveau Européen. [82]

1.3.1. Mesures de routine

Parmi les MMR de routine pour la gestion du risque psychiatrique, on retrouve [82] :

- La mention du risque dans le RCP (sections 4.4 et 4.8) ainsi que dans la notice patient (sections 2 et 4).
- Le statut juridique du produit : médicament à prescription obligatoire.

1.3.2. Mesures additionnelles

Lors de son examen, l'EMA a décidé qu'une communication directe aux professionnels de santé (DHPC) devait être faite afin de les informer des changements apportés aux recommandations figurant dans les informations produit des rétinoïdes oraux et topiques, ainsi que des mesures de minimisation des risques. Les spécialistes ciblés étaient les médecins généralistes, les dermatologues, les gynécologues, les psychiatres et les pharmaciens (le groupe cible pouvant être complété/adapté au niveau national). [81] En France, cette lettre a été diffusée en 2018 (Voir section 1.4.1.3.).

Important potential risk: Psychiatric disorders	
Evidence for linking the risk to the medicine	Depression, depression aggravated, anxiety, aggressive behaviour, mood alterations, psychotic symptoms, and very rarely, suicidal ideation, suicide attempts and suicide have been reported in patients treated with isotretinoin
Risk factors and risk groups	Patients with a history of depression
Risk minimisation measures	<p>Baseline risk minimisation measures:</p> <p>SmPC section 4.4, 4.6</p> <p>PI section 2, 4</p> <p>Prescription only medicine</p> <p>Additional risk minimisation measures:</p> <p>DDPC to be decided at national level</p>

Figure 15: Résumé du plan de gestion du risque de l'Isotretinoïne GAP® (Autriche).

1.4. Mesures de minimisation des risques en France

En France, le médicament Roaccutane® a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1984 et été commercialisé en 1985 (arrêt de commercialisation en 2008). Les génériques de Roaccutane® ont été commercialisés plus tard : Curacne® des laboratoires Pierre Fabre en avril 2002, Procuta® des laboratoires Expanscience en juin 2002, Contracné® des laboratoires Bailleul en juin 2005, et Isotrétinoïne Teva® par les laboratoires Teva, en septembre 2008, spécialité qui a été transférée aux laboratoires Arrow en février 2014 (Isotrétinoïne Acnetrait®). Ces médicaments font l'objet d'un dispositif renforcé de PV depuis 1995. [83]

Voyons maintenant les mesures mises en place et prévues dans l'avenir, en France, pour minimiser le risque psychiatrique lors de la prise de ces médicaments, avec tout d'abord un focus sur l'historique de ces mesures.

1.4.1. Historique des mesures

Les cas de suicides sous isotrétinoïne ont conduit à de nombreuses interrogations sur la molécule, et notamment quant à son possible rôle dans la survenue de troubles psychiatriques. Face à ce risque, des mesures ont été prises depuis plus de 30 ans en France, notamment par l'ANSM, afin de minimiser le risque psychiatrique, par des informations ciblées auprès de professionnels de santé et la mise à disposition d'outils de minimisation du risque. Depuis 1989, on constate une évolution de l'encadrement de la prescription de l'isotrétinoïne. [83] La figure 16 résume l'historique des mesures de réduction du risque psychiatrique lié à l'isotrétinoïne en France [56].

1.4.1.1. Évolutions du RCP et de la notice patient

Dans le cadre du dispositif de minimisation des risques, les informations comprises dans les rubriques « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » du RCP et de la notice patient ont été renforcées au fil des ans, en 1989, 1997, 1998, 2004 et 2016. [56] [83]

1.4.1.2. Autres mesures

Outre ces modifications des RCP et notices patient, les Autorités de Santé ont mis en place d'autres mesures pour la gestion du risque psychiatrique.

En 1998, un Comité Technique de Pharmacovigilance, composé d'un représentant de chaque CRPV français, portant sur les effets indésirables de l'isotrétinoïne et notamment les effets indésirables psychiatriques a eu lieu. En outre, l'AFSSAPS (anciennement ANSM jusqu'en 2012) a adressé une lettre aux professionnels de santé, leur demandant d'être vigilants face aux patients présentant des antécédents

psychiatriques lors d'un traitement à l'isotrétinoïne, et leur conseillant d'arrêter le traitement si des signes de dépression apparaissent. [56] [83]

En 2004, l'indication de l'isotrétinoïne a été restreinte aux acnés sévères résistantes. En outre, dans le cadre d'une harmonisation européenne concernant le Roaccutane® et ses génériques, une fiche d'information à destination des professionnels de santé a été réalisée.[19] [56]

En 2007, suite à plusieurs déclarations de PV, un groupe de travail pluridisciplinaire s'est réuni pour faire un état des lieux des effets indésirables psychiatriques de l'isotrétinoïne (revue des cas spontanés et des études scientifiques publiées). Le groupe conclut à l'impossibilité d'établir un lien entre isotrétinoïne et effets indésirables psychiatriques. Il est envisagé de réaliser une nouvelle étude épidémiologique et de mettre en place une nouvelle campagne d'information. [56] [83] En outre, l'AFSSAPS décide de mettre en place une surveillance renforcée et un dépistage du sujet à risque. [56] [83]

En mai 2009, une lettre officielle est adressée aux professionnels de santé (DHPC). Dans cette lettre, on retrouve des données disponibles sur le lien entre l'isotrétinoïne et les potentiels effets psychiatriques, et un rappel sur les mises en garde et précautions d'emploi ainsi que sur la nécessité d'être prudent et de surveiller les possibles troubles psychiatriques chez les patients et d'inciter ceux-ci à se tourner vers une consultation de psychiatrie si besoin. En outre, les patients doivent être informés de ce risque avant de débiter le traitement. [56] [83] De plus, un document de « 10 Questions/réponses » est publié. Ce document donne des informations pratiques sur la survenue éventuelle de troubles psychiatriques sous isotrétinoïne. [56] [83] Enfin, cette même année, l'AFSSAPS, dans un communiqué de presse, propose de mettre à disposition un questionnaire au prescripteur permettant d'évaluer le potentiel dépressif du patient, avant la prescription ainsi que pendant le traitement. [56] [83]

En novembre 2010, l'AFSSAPS lance une étude d'acceptabilité visant à évaluer l'adhésion des dermatologues et des patients à l'outil ADRS (Adolescent Depression Rating Scale), outil permettant de repérer les symptômes dépressifs dans le cadre de la prise en charge de l'acné sévère chez les adolescents, avant et au cours du traitement par isotrétinoïne. [56] [83]

En février 2011, l'AFSSAPS publie le Plan de Gestion des risques (PGR) des spécialités orales de l'isotrétinoïne. Ce document résume notamment les mesures additionnelles de minimisation des risques en place : le « Programme de Prévention des Grossesses », une référence à l'étude « ADRS » en cours. [56] [83]

En janvier 2015, les conditions de prescription de l'isotrétinoïne orale changent. En effet, la prescription initiale est désormais réservée aux dermatologues. En revanche, le renouvellement peut se faire par tout médecin. En outre, l'ANSM demande aux laboratoires de mettre à disposition des dermatologues, un courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin généraliste, afin de sensibiliser sur le risque psychiatrique ainsi que son suivi. L'échelle ADRS leur est également mise à disposition. En effet, suite aux résultats positifs de l'étude d'acceptabilité, ayant démontré son utilité et sa facilité d'utilisation, cet outil est désormais recommandé par la Haute Autorité de Santé, pour détecter un épisode dépressif chez l'adolescent. [19] [56] [85]

En novembre 2015, l'ANSM actualise les documents de minimisation des risques. On retrouve : un guide de prescription destiné aux dermatologues en charge de la prescription initiale et aux médecins généralistes en charge des renouvellements (un outil de dialogue basé sur l'ADRS y est joint), un guide de délivrance pour accompagner le pharmacien lors de dispensation du médicament, des brochures

destinées aux hommes et aux femmes traités par isotrétinoïne orale, et des courriers de liaison entre dermatologue et autres médecins en charge du suivi et/ou du renouvellement du traitement. [19] [56]

En 2018, une nouvelle lettre aux professionnels de santé (DHPC), de mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques associés aux rétinoïdes est faite. Elle rappelle aux professionnels de santé d’être attentifs à tout signe ou symptôme de dépression, notamment chez des patients ayant des antécédents de dépression, ainsi que d’instaurer un traitement approprié si nécessaire. La lettre mentionne également que, après évaluation des données disponibles sur les rétinoïdes topiques, il est peu probable qu’ils entraînent des troubles psychiatriques. Cette lettre est présentée en annexe 5. [19] [56]

Enfin, en 2019, l’ANSM actualise à nouveau les documents de minimisation des risques. On retrouve : le guide médecin et guide pharmacien décrivant les mesures de réduction des risques importants identifiés de tératogénicité, de troubles psychiatriques et de troubles lipidiques et hépatiques, la brochure destinée aux patients et patientes informant sur les risques importants identifiés de tératogénicité, de troubles psychiatriques et de troubles lipidiques et hépatiques, le courrier de liaison entre le dermatologue initiant le traitement et le médecin généraliste en charge du suivi du patient ou de la patiente. [19] [56]



Figure 16: Historique des mesures de réduction du risque psychiatrique lié à l’isotrétinoïne en France.

RCP : Résumé des caractéristiques du produit ; CTPV : Comité Technique de Pharmacovigilance ; ADRS : Adolescent Depression Rating Scale ; MMR : Mesures de Minimisation des Risques ; DDL : Dear Doctor Letter, également appelée DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) : lettre aux Professionnels de Santé

1.4.2. Mesures en place

Voyons en détail les mesures actuellement en place pour la gestion de ce risque.

1.4.2.1 Mention homogène du risque dans le RCP et la notice patient – mesures de minimisation du risque de routine

Les troubles psychiatriques sont mentionnés de façon homogène dans le RCP et la notice destinée aux patients des spécialités orales à base d'isotrétinoïne.

- Dans le RCP – mesures de routine

Le risque psychiatrique apparaît en premier lieu dans la rubrique 4.4. *Mises en garde et précautions d'emploi* : [48]

« Troubles psychiatriques

Vous pourriez ne pas remarquer certains changements de votre humeur et de votre comportement. Il est donc très important que vous préveniez vos amis et votre famille que vous prenez ce médicament. Ils pourraient remarquer ces changements et vous aider à identifier rapidement des problèmes éventuels dont vous devrez parler à votre médecin ».

Dans un second temps, le risque est mentionné dans la rubrique 4.8. *Effets indésirables* : [48]

« Troubles psychiatriques

Rare : Dépression, dépression aggravée, tendances agressives, anxiété et changements de l'humeur.

Très rare : Trouble psychotique, comportement anormal, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide ».

- Dans la notice patient – mesures de routine

Le risque apparaît aussi dans la notice destinée aux patients, au niveau de deux rubriques également.

Le risque psychiatrique est mentionné en rubrique 2. *Mises en garde spéciales concernant tous les patients, hommes et femmes* : [48]

« Troubles psychiatriques

Vous pourriez ne pas remarquer certains changements de votre humeur et de votre comportement. Il est donc très important que vous préveniez vos amis et votre famille que vous prenez ce médicament. Ils pourraient remarquer ces changements et vous aider à identifier rapidement des problèmes éventuels dont vous devrez parler à votre médecin ».

Le risque psychiatrique est également mentionné en rubrique 4. *Quels sont les effets indésirables éventuels ?* : [48]

« Effets secondaires graves :

Problèmes psychiatriques :

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- *dépression ou troubles associés, dont les signes sont notamment une humeur triste ou modifiée, une anxiété, une sensation de trouble émotionnel ;*
- *aggravation d'une dépression existante ;*
- *apparition de comportements violents ou agressifs.*

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10000) :

- *certaines personnes ont eu des idées ou des envies d'automutilation ou de suicide (idées suicidaires), ont essayé de mettre fin à leurs jours (tentative de suicide) ou ont mis fin à leurs jours (suicide). Ces personnes peuvent ne pas avoir l'air déprimées ;*
- *comportement anormal ;*
- *signes psychotiques : perte de contact avec la réalité, par exemple hallucinations auditives ou visuelles.*

Contactez votre médecin immédiatement si vous présentez des signes associés à ces problèmes psychiatriques. Votre médecin vous demandera peut-être d'arrêter la prise. Cela ne suffira peut-être pas à faire disparaître les effets : vous pourriez avoir besoin d'une aide supplémentaire et votre médecin pourra vous la fournir ».

1.4.2.2. Conditions de prescription – mesures minimisation du risque de routine

Dans le RCP et dans la notice patient, on retrouve également une mention sur les conditions particulières de prescription : [48]

« *Liste I.*

Prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie. Renouvellement non restreint.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. »

1.4.2.3. Documents de réduction du risque – mesures additionnelles de minimisation du risque

En plus des exigences européennes, la France a mis en place d'autres mesures additionnelles de réduction du risque psychiatrique, décidées et validées au niveau national par l'ANSM. Celles-ci sont diffusées par les laboratoires exploitant les médicaments (sauf pour le feuillet ANSM). [57]

1.4.2.3.1. Brochure d'information

Tout d'abord, il existe une brochure d'informations à destination de tous les utilisateurs (patients et patientes) traités par isotrétinoïne. Cette brochure vise à apporter des informations aux patients sur les risques importants de survenue de troubles psychiatriques, mais également, plus généralement, sur le risque tératogène, lipidique et hépatique. Cette brochure est présentée en annexe 6. [57]

1.4.2.3.2. Feuillet d'information avant de débiter le traitement

Un feuillet d'information destinés aux patients et présentant les choses à savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne orale est également mis à disposition par l'ANSM. Il traite du risque malformatif du fœtus et du risque de dépression et autres troubles psychologiques. Ce feuillet est présenté en annexe 7. [57]

1.4.2.3.3. Guide médecin

Un guide médecin pour la prescription est également diffusé par les laboratoires. Il vise à réduire les risques importants des rétinoïdes administrés par voie orale (tératogénicité, troubles psychiatriques, lipidiques et hépatiques). Il vise notamment à présenter les points relatifs à ces risques et les modalités de suivi de ceux-ci. [57]

Concernant le suivi du risque psychiatrique :

Un dialogue avec le patient sur son état psychologique s'avère nécessaire, avant la première prescription ainsi que pendant toute la durée du traitement et jusqu'à la dernière consultation. Un outil d'aide au dialogue est également proposé, basé sur l'Échelle d'évaluation de la dépression de l'adolescent (ADRS – Adolescent Depression Rating Scale). [57]

Le guide médecin est présenté en annexe 8. [57]

1.4.2.3.4. Guide pharmacien

Un guide pharmacien pour la délivrance est également diffusé. Il vise également à informer et indiquer la marche à suivre concernant les risques des rétinoïdes administrés par voie orale : tératogénicité, troubles psychiatriques, lipidiques et hépatiques. Ce guide est présenté en annexe 9. [57]

1.4.2.3.5. Courrier de liaison dermatologue – médecin généraliste en charge du suivi et/ou du renouvellement du traitement.

Pour finir, un courrier de liaison entre le dermatologue qui prescrit initialement le traitement et le médecin en charge du suivi et/ou renouvellement du traitement a été mis en place. Ce courrier permet un rappel sur la surveillance des risques tératogènes, psychiatriques, lipidiques et hépatiques. Ce courrier est présenté en annexe 10. [57]

1.4.3. Mesures de réduction des risques récentes et futures

En mars 2021, l'ANSM a organisé un Comité Scientifique Temporaire (CST) visant à renforcer l'information des patients et des professionnels de santé sur les risques associés à l'isotrétinoïne (risque psychiatrique et tératogène). Des professionnels de santé et des patients ont été auditionnés et ont proposé un certain nombre de pistes, afin de mieux sécuriser l'utilisation de ce médicament. A l'issue de cette réunion, le CST a émis un certain nombre de propositions. Après cela, l'ANSM a émis de nouvelles recommandations concernant la prescription initiale et la surveillance des patients. Voyons les mesures qui concernent le risque psychiatrique. [85] [86]

1.4.3.1. Recommandations

1.4.3.1.1. Renforcer la sécurité de la prescription

1.4.3.1.1.1. Renforcement de l'encadrement de la prescription initiale

Cette mesure part du constat que la mise sous traitement par isotrétinoïne orale en dernière intention (indication approuvée) n'est respectée que dans 50% des cas. Ainsi, un encadrement plus strict de la prescription initiale est nécessaire. Les modalités de ce renforcement restent cependant à définir. En outre, il a été proposé de mettre en place des formations sur le bon usage de l'isotrétinoïne auprès des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des adolescents et jeunes adultes : diplôme de santé sexuelle, services de santé scolaires et universitaires...[85] [86]

1.4.3.1.1.2. Initiation du traitement en deux temps

Une première consultation chez le dermatologue permettrait d'informer le patient sur les bénéfices attendus et les risques liés à la prise d'isotrétinoïne. Ensuite, une seconde consultation, à distance de la première, c'est-à-dire après que le patient ait pris connaissance de la brochure d'information, permettrait de s'assurer de la bonne information et compréhension du patient des bénéfices et des risques associés à la prise du traitement. Le prescripteur pourrait ainsi initier le traitement. [85] [86]

1.4.3.1.1.3. Consultations médicales mensuelles pour tous

Actuellement, les consultations médicales mensuelles concernent uniquement les femmes, dans le cadre du Plan de prévention des grossesses. Afin de mieux suivre la totalité des risques liés au traitement (tératogène, psychiatrique et autres), des consultations mensuelles pour tous, y compris les hommes, pourraient être une solution. [85] [86]

1.4.3.1.2. Renforcer l'information des patients

1.4.3.1.2.1. Ajout d'un QR code sur les boîtes d'isotrétinoïne

Une des propositions est l'ajout d'un QR code sur les boîtes, qui renverrait vers des infographies, des vidéos didactiques et courtes avec des informations utiles pour le quotidien du patient (information sur la contraception, contacts utiles, que faire si un effet indésirable survient, comment signaler un effet indésirable...). [85] [86]

Il s'agit plus précisément de deux vidéos de courte durée (3 minutes environ), accessibles via un QR code apposé sur les boîtes de médicament, mais également sur la fiche d'information patient et le site internet de l'ANSM, réalisées par les laboratoires titulaires des AMM des spécialités à base d'isotrétinoïne. Il s'agit plus précisément d'une vidéo sur les risques psychiatriques et tératogènes, d'une part, et d'une vidéo sur la contraception, d'autre part. [85] [86] [87] Le 13 mai 2022, le Comité scientifique permanent (CSP) « Médicaments de dermatologie » de l'ANSM s'est réuni. Les projets de script pour chaque vidéo ont été présentés aux membres du CSP pour discussion. [87]

Entre temps, ces mesures sont devenues plus concrètes puisque l'ANSM a publié, le 28 avril 2023, sur son site internet, les deux vidéos pédagogiques consacrées aux risques associés à l'isotrétinoïne [100] :

- Une vidéo pour les « troubles d'ordre psychique et risque en cas de grossesse sous isotrétinoïne ».
- Une vidéo pour les « précautions à prendre en matière de contraception lors d'un traitement par isotrétinoïne ».

En outre, les documents d'information à l'attention des professionnels de santé ont été mis à jour, puisqu'une lettre destinée aux dermatologues, médecins généralistes et pharmaciens (DHPC) a été envoyée le 25 avril 2023. Dans cette lettre, on retrouve le QR code renvoyant vers les deux vidéos pédagogiques. La lettre envoyée aux dermatologues est présentée en annexe 11. [101]

Le 28 avril 2023, la brochure destinée aux patients ainsi que la carte patiente ont également été mises à jour : le QR code renvoyant vers les deux vidéos à regarder y figure désormais. [80]

Enfin, l'apposition des QR codes sur les boîtes de spécialités à base d'isotrétinoïne (au niveau de la face principale), est actuellement en cours et se fait progressivement. [101]

1.4.3.2. Recommandations à venir

D'autres recommandations sur le renforcement de l'information des patients sont également à venir. Des travaux sont en cours afin d'évaluer l'intérêt des propositions du CST et leur faisabilité sur le terrain. [85] [86]

1.4.3.2.1. Application dédiée au suivi du traitement par isotrétinoïne

La création d'une application ou d'une plateforme, qui pourrait apporter des informations utiles dans un format adapté à la population concernée et permettrait d'envoyer des alertes aux patients et éventuellement d'établir un suivi du traitement, constitue également une des propositions du CST. [85] [86]

2. Autre exemple de mesures en place : le programme iPLEDGE aux États-Unis

Voyons l'exemple d'autres mesures de réduction du risque psychiatrique lié à l'isotrétinoïne dans un autre pays non européen, les États-Unis. Dans ce pays, l'isotrétinoïne est indiquée pour le traitement de l'acné nodulaire récalcitrante sévère chez les patients et patientes non enceintes âgés de 12 ans et plus, présentant des nodules inflammatoires multiples d'un diamètre de 5 mm ou plus. [89] Le risque psychiatrique est inclus dans le RCP et la notice patient des spécialités à base d'isotrétinoïne dans les rubriques « Warnings » et « Adverse Reactions ». [89]

2.1.Présentation du programme

Le programme iPLEDGE a été initialement mis en œuvre par la FDA au début de l'année 2005, et approuvé en tant que REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) iPLEDGE en 2010.

Les objectifs du programme iPLEDGE REMS sont de prévenir l'exposition du fœtus à l'isotrétinoïne et d'informer les prescripteurs, les pharmaciens et les patients sur les risques graves liés à l'isotrétinoïne et les conditions d'utilisation sûre de ce médicament. Le REMS est exigé par FDA afin de garantir que les bénéfices de l'isotrétinoïne l'emportent sur ses risques. [89] [90] Il s'agit d'un REMS à "système partagé", ce qui signifie qu'il inclut tous les produits à base d'isotrétinoïne approuvés par la FDA. Il fournit un système centralisé pour les prescripteurs, les pharmacies et les patients, afin de gérer les risques pour les patients, quel que soit le produit à base d'isotrétinoïne utilisé. [88] [89]

Les modalités du programme sont les suivantes : [89]

- Seuls les professionnels de santé inscrits au programme et habilités peuvent prescrire de l'isotrétinoïne.
- Seules les pharmacies inscrites au programme et habilitées peuvent délivrer de l'isotrétinoïne.
- Éduquer les patients sur les risques de l'isotrétinoïne et les exigences de contraception du REMS iPLEDGE pour les patientes qui peuvent tomber enceintes.
- Enrôler dans le REMS les patients qui répondent à toutes les exigences du REMS iPLEDGE.

Ainsi, l'isotrétinoïne n'est disponible que dans le cadre de ce programme de distribution restreinte. [89]

2.2.Matériel de réduction du risque psychiatrique

Dans le cadre du programme RMS iPLEDGE, du matériel d'information est disponible pour les prescripteurs, les pharmacies et les patients. La grande majorité du matériel vise à réduire le risque tératogène (guide prescripteur, guide pharmacien, guide patient, formulaire de consentement...). De plus, un guide permettant de reconnaître les troubles psychiatriques chez les adolescents et jeunes adultes est mis à disposition des prescripteurs d'isotrétinoïne. [89] Dans ce guide, on retrouve des informations détaillées sur le risque dépressif et de suicide ainsi que comment évaluer ce risque chez les patients. Ce guide est présenté en annexe 12. [90]

Conclusion

L'utilisation de l'isotrétinoïne dans le traitement de l'acné est associée à un certain nombre d'effets indésirables avérés ou potentiels plus ou moins graves. Malgré cela, le nombre de prescriptions de ce médicament ne cesse d'augmenter au fil des ans. Cela est probablement dû au fait qu'il est très efficace pour le traitement de l'acné, et constitue ainsi le "remède miracle" de la dermatologie, sans aucun traitement équivalent en termes d'efficacité. Compte tenu des préoccupations esthétiques et de l'embarras lié à l'acné, en particulier chez les jeunes, et du potentiel de défiguration ou de cicatrisation, certains patients peuvent continuer à rechercher un traitement à l'isotrétinoïne en dépit des risques. [60]

Depuis l'arrivée de l'isotrétinoïne sur le marché, soit plus de 30 ans, de nombreux cas d'effets indésirables neuropsychiatriques (dépression, tentatives de suicide, suicide, manie, psychose, exacerbation de troubles bipolaires, agressivité...) ont été signalés chez des patients traités par isotrétinoïne. Face à l'inquiétude que ces cas ont générée, de nombreuses études ont été conduites, afin de confirmer l'existence d'un lien entre prise d'isotrétinoïne et effets indésirables psychiatriques. L'analyse de ces travaux met en évidence des résultats contradictoires. En effet, une majorité des études cliniques populationnelles conduites au fil du temps n'a pas mis en évidence de lien entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition d'effets secondaires neuropsychiatriques, mais certaines d'entre elles, au contraire, ont montré une amélioration de ces troubles lors du traitement (effet positif du traitement sur les lésions de l'acné et donc sur l'image de soi). D'un autre côté, les travaux menés à partir de rapports de cas semblent montrer une association possible entre le traitement et les effets neuropsychiatriques (enquêtes de pharmacovigilance, mise en évidence d'un effet dose-réponse, d'une association temporelle et de cas de déchallenge/rechallenge). En outre, la preuve de l'existence d'un lien entre isotrétinoïne et troubles neuropsychiatriques est appuyée par la mise en évidence d'un mécanisme d'action plausible du médicament au niveau du SNC, suggérant un effet direct ou indirect de la molécule sur les circuits anatomiques particulièrement impliqués dans les troubles de l'humeur. Ainsi, malgré la difficulté à mettre en évidence un lien entre isotrétinoïne et risque psychiatrique, ce dernier ne peut être exclu.

Le risque psychiatrique lié à la prise d'isotrétinoïne reste à ce jour un risque important potentiel, qui doit être maîtrisé. La maîtrise de ce risque passe alors par l'éducation des professionnels de santé et des patients, ainsi que par le suivi des patients traités. Il semble indispensable qu'une évaluation des risques et des avantages doit être faite au cas par cas par les cliniciens. Tous les patients doivent être avertis de la possibilité d'effets secondaires neuropsychiatriques et faire l'objet d'un suivi attentif. [60] Les patients présentant des troubles psychiatriques préexistants ou une vulnérabilité à ces troubles doivent être traités avec une prudence particulière. En France, un certain nombre de documents de réduction du risque est mis à disposition des professionnels de santé et des patients. Cependant, cette problématique de longue date est aujourd'hui toujours d'actualité. Dans un souci de vigilance continue et face aux rapports de cas neuropsychiatriques encore trop nombreux, il est indispensable que ces mesures soient renforcées et réévaluées continuellement, afin qu'un jour, ce risque puisse être totalement maîtrisé.

Bibliographie

- [1] Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet* 1998;351:1871–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)01046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)01046-0).
- [2] Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA* 2021;326:2055–67. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17633>.
- [3] Latter G, Grice JE, Mohammed Y, Roberts MS, Benson HAE. Targeted Topical Delivery of Retinoids in the Management of Acne Vulgaris: Current Formulations and Novel Delivery Systems. *Pharmaceutics* 2019;11:E490. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11100490>.
- [4] Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep* 2020;10:5754. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>.
- [5] Dréno B. Données récentes sur l'épidémiologie de l'acné. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2010;137:S49–51. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70024-7](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70024-7).
- [6] Tan J k. l., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *British Journal of Dermatology* 2015;172:3–12. <https://doi.org/10.1111/bjd.13462>.
- [7] Dagnelie M-A, Poinas A, Dréno B. What is new in adult acne for the last 2 years: focus on acne pathophysiology and treatments. *International Journal of Dermatology* 2022;61:1205–12. <https://doi.org/10.1111/ijd.16220>.
- [8] Gollnick HPM. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015;29:1–7. <https://doi.org/10.1111/jdv.13186>.
- [9] Suh D h., Kwon H h. What's new in the physiopathology of acne? *British Journal of Dermatology* 2015;172:13–9. <https://doi.org/10.1111/bjd.13634>.
- [10] McLaughlin J, Watterson S, Layton AM, Bjourson AJ, Barnard E, McDowell A. Propionibacterium acnes and Acne Vulgaris: New Insights from the Integration of Population Genetic, Multi-Omic, Biochemical and Host-Microbe Studies. *Microorganisms* 2019;7:128. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7050128>.
- [11] Kircik LH. Advances in the Understanding of the Pathogenesis of Inflammatory Acne. *J Drugs Dermatol.* 2016 Jan;15(1 Suppl 1):s7-10. PMID: 26741394.
- [12] Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne. *F1000Res* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1953. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15659.1>.
- [13] Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *J Dermatolog Treat.* 2021 May;32(3):277-285. doi: 10.1080/09546634.2019.1654075.
- [14] O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome* 2018;6:177. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0558-5>.
- [15] Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clinics in Dermatology* 2004;22:360–6. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2004.03.004>.
- [16] Clayton R w., Göbel K, Niessen C m., Paus R, van Steensel M a. m., Lim X. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *British Journal of Dermatology* 2019;181:677–90. <https://doi.org/10.1111/bjd.17981>.
- [17] Clayton RW, Langan EA, Ansell DM, de Vos IJHM, Göbel K, Schneider MR, et al.

Neuroendocrinology and neurobiology of sebaceous glands. *Biological Reviews* 2020;95:592–624.
<https://doi.org/10.1111/brv.12579>.

[18] Shamloul G, Khachemoune A. An updated review of the sebaceous gland and its role in health and diseases Part 1: Embryology, evolution, structure, and function of sebaceous glands. *Dermatologic Therapy* 2021;34:e14695. <https://doi.org/10.1111/dth.14695>.

[19] Tatin N. Pathologies dermatologiques et dérivés rétinoïdes systémiques : focus sur leurs effets indésirables tératogènes et psychiatriques, Pharmacie, Toulouse, 2015.

[20] Scribd. Echelle GEA Acnée PDF | PDF | RTT | Système endocrinien.
<https://fr.scribd.com/document/378623162/Echelle-GEA-Acnee-pdf> (accessed April 16, 2023).

[21] Ogé LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. *Afp* 2019;100:475–84.

[22] Abdel Hay R, Shalaby K, Zaher H, Hafez V, Chi C, Dimitri S, et al. Interventions for acne scars. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD011946. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011946.pub2>.

[23] Sangha AM. Managing Post-inflammatory Hyperpigmentation in Patients with Acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2021;14:S24–6.

[24] SoinAcne.com. Les différents types d'acné - Formes cliniques, étiologiques et rosacée.
<https://www.soinacne.com/base-connaissances/types/> (accessed January 7, 2023).

[25] Dermato-Info. l'acné. [dermato-info.fr https://dermato-info.fr/fr/la-peau-des-adultes/l%E2%80%99acn%C3%A9](https://dermato-info.fr/fr/la-peau-des-adultes/l%E2%80%99acn%C3%A9) (accessed January 7, 2023).

[26] Jansen T, Grabbe S, Plewig G. Klinische Formen der Akne. *Hautarzt* 2005;56:1018–26.
<https://doi.org/10.1007/s00105-005-1031-5>.

[27] Greydanus DE, Azmeh R, Cabral MD, Dickson CA, Patel DR. Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. *Disease-a-Month* 2021;67:101103.
<https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101103>.

[28] Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016;74:945-973.e33.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>.

[29] K B Lim Skin Clinic Pte Ltd. GAGS (Global Acne Grading System) for assessing acne severity - <https://kblimskinclinic.com/global-acne-grading-system-gags/> (accessed January 7, 2023).

[30] Dermatologie SF de. Évaluation de l'acné 2020. <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-acn%C3%A9/%C3%A9valuation> (accessed January 7, 2023).

[31] Dermatologie SF de. Algorithme de recommandations de prise en charge de l'acné 2020.
<https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-acn%C3%A9> (accessed January 7, 2023).

[32] Habeshian KA, Cohen BA. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris. *Pediatrics* 2020;145:S225–30. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2056L>.

[33] VIDAL. Recommandations Acné. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/acne-1504.html> (accessed January 7, 2023).

[34] VIDAL. Acide azélaïque : substance active à effet thérapeutique.
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-azelaique-4532.html> (accessed January 7, 2023).

[35] Harris VR, Cooper AJ. Modern management of acne. *Medical Journal of Australia* 2017;206:41–5.

<https://doi.org/10.5694/mja16.00516>.

- [36] VIDAL. Zinc : substance active à effet thérapeutique. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/zinc-3729.html> (accessed January 7, 2023).
- [37] Société Française de Dermatologie. Prise en charge de l'acné. https://document.sfdermato.org/reco/acne/SFD_2015-10_texte-court_prise-en-charge-de-l-acne.pdf (accessed January 7, 2023).
- [38] Dessinioti C, Dreno B. Acne treatments: future trajectories. *Clinical and Experimental Dermatology* 2020;45:955–61. <https://doi.org/10.1111/ced.14239>.
- [39] Dursun R, Daye M, Durmaz K. Acne and rosacea: What's new for treatment? *Dermatologic Therapy* 2019;32:e13020. <https://doi.org/10.1111/dth.13020>.
- [40] VIDAL. Vitamine A - Complément alimentaire. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-a-retinol.html> (accessed January 8, 2023).
- [41] Office of Dietary Supplements - Vitamin A and Carotenoids <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/> (accessed January 8, 2023).
- [42] The Health Cloud. What is Vitamin A? <https://www.thehealthcloud.co.uk/what-is-vitamin-a/> (accessed April 17, 2023).
- [43] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Retinoids. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
- [44] Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13:885–97. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1796637>.
- [45] Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *International Journal of Dermatology* 2021;60:451–60. <https://doi.org/10.1111/ijd.15089>.
- [46] Khalil NY, Darwish IA, Al-Qahtani AA. Chapter Five - Isotretinoin. In: Brittain HG, editor. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, vol. 45, Academic Press; 2020, p. 119–57. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2019.10.005>.
- [47] VIDAL. Isotrétinoïne : substance active à effet thérapeutique. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/isotretinoine-1919.html> (accessed January 8, 2023).
- [48] Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - CONTRACNE 40 mg, capsule molle - <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64677698&typedoc=R> (accessed April 17, 2023).
- [49] Bagatin E, Costa CS, Rocha MAD da, Picosse FR, Kamamoto CSL, Pirmez R, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol* 2020;95:19–38. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.09.001>.
- [50] Melnik BC. Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. *Acta Derm Venereol* 2017;97:173–81. <https://doi.org/10.2340/00015555-2535>.
- [51] Bauer LB, Ornelas JN, Elston DM, Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:1435–42. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1213629>.
- [52] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Isotretinoin. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.

- [53] Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine. <http://51.68.80.15/search/results?titre=t%C3%A9ratog%C3%A8ne> (accessed April 18, 2023).
- [54] Altıntaş Aykan D, Ergün Y. Isotretinoin: Still the cause of anxiety for teratogenicity. *Dermatol Ther* 2020;33:e13192. <https://doi.org/10.1111/dth.13192>.
- [55] Melnik BC. Overexpression of p53 explains isotretinoin's teratogenicity. *Exp Dermatol* 2018;27:91–3. <https://doi.org/10.1111/exd.13420>.
- [56] ANSM. Renforcement de l'info des patients et des professionnels de santé sur risques liés à isotrétinoïne. 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/05/propositions-cst.pdf> (accessed April 13, 2023).
- [57] ANSM. MARR - Isotrétinoïne. <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/isotretinoine> (accessed April 13, 2023).
- [58] Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin for acne vulgaris – an update on adverse effects and laboratory monitoring. *Journal of Dermatological Treatment* 2022;33:2414–24. <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1967269>.
- [59] EMA. Medicines under additional monitoring. European Medicines Agency 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring> (accessed April 19, 2023).
- [60] Bremner JD. Isotretinoin and neuropsychiatric side effects: Continued vigilance is needed. *Journal of Affective Disorders Reports* 2021;6:100230. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100230>.
- [61] Bremner JD, Shearer K, McCaffery P. Retinoic Acid and Affective Disorders: The Evidence for an Association. *J Clin Psychiatry* 2012;73:37–50. <https://doi.org/10.4088/JCP.10r05993>.
- [62] Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World Journal of Psychiatry* 2015;5:222–7. <https://doi.org/10.5498/wjpv.v5.i2.222>.
- [63] Suuberg A. Psychiatric and Developmental Effects of Isotretinoin (Retinoid) Treatment for Acne Vulgaris. *Curr Ther Res Clin Exp* 2019;90:27–31. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.01.008>.
- [64] ANSM. Évènement - Comité Surveillance et pharmacovigilance de l'isotrétinoïne. <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-surveillance-et-pharmacovigilance-de-lisotretinoine> (accessed April 13, 2023).
- [65] Singer S, Tkachenko E, Sharma P, Barbieri JS, Mostaghimi A. Psychiatric Adverse Events in Patients Taking Isotretinoin as Reported in a Food and Drug Administration Database From 1997 to 2017. *JAMA Dermatol* 2019;155:1162–6. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.1416>.
- [66] MHRA. Review of isotretinoin and psychiatric adverse reactions. Public assessment report. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/391670/isotretinoin_and_psychiatric_disorders_PAR_Final_web.pdf (accessed April 13, 2023).
- [67] Chandrasekaran S, De Sousa JFM, Paghdar S, Khan TM, Patel NP, Tsouklidis N. Is Isotretinoin in Acne Patients a Psychological Boon or a Bane: A Systematic Review. *Cureus* n.d.;13:e16834. <https://doi.org/10.7759/cureus.16834>.
- [68] Schaffer LC, Schaffer CB, Hunter S, Miller A. Psychiatric reactions to isotretinoin in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010;122:306–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.09.005>.
- [69] Droitcourt C, Poizeau F, Kerbrat S, Balusson F, Drezen E, Happe A, et al. Isotretinoin and risk factors

for suicide attempt: a population-based comprehensive case series and nested case-control study using 2010–2014 French Health Insurance Data. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2020;34:1293–301. <https://doi.org/10.1111/jdv.16005>.

[70] Droitcourt C, Nowak E, Rault C, Happe A, Le Nautout B, Kerbrat S, et al. Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: a nationwide cohort and nested case-time-control study. *Int J Epidemiol* 2019;48:1623–35. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz093>.

[71] Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry* 2009;8:2. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-8-2>.

[72] Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e021549. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021549>.

[73] 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;162:983–91. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.5.983>.

[74] Wysowski DK, Swartz L. Relationship between headache and depression in users of isotretinoin. *Arch Dermatol* 2005;141:640–1. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.5.640>.

[75] Stamu-O'Brien C, Jafferany M, Carniciu S, Abdelmaksoud A. Psychodermatology of acne: Psychological aspects and effects of acne vulgaris. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2021;20:1080–3. <https://doi.org/10.1111/jocd.13765>.

[76] ANSM. Bonnes pratiques de pharmacovigilance - <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance> (accessed April 13, 2023).

[77] Dr P. Lainé-Cessac. La pharmacovigilance en 2012. FMC CH Le Bailleul. Décembre 2012. <https://fr.slideshare.net/raymondteyrouz/pharmacovigilance-pl-11-12-12> (accessed April 13, 2023).

[78] EMA. Risk management plans. European Medicines Agency 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pharmacovigilance/risk-management/risk-management-plans> (accessed April 13, 2023).

[79] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf (accessed April 13, 2023).

[80] ANSM. Mesures additionnelles de réduction du risque (MARR). <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque-marr> (accessed April 13, 2023).

[81] EMA. Assessment report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. Retinoids containing medicinal products. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/retinoid-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf (accessed April 13, 2023).

[82] Summary of risk management plan for Isotretinoin GAP (isotretinoin). <https://laegemiddelstyrelsen.dk/upload/rmp/28106251919%2028106251819%2024-09-2020.pdf> (accessed April 13, 2023).

[83] Conseil de Coordination de la Dermatologie. Dossier thématique. Acné, dépression, isotrétinoïne. <https://www.ccd-dossier-isotretinoine-9mars2011.pdf> (accessed April 13, 2023).

[84] Société Française de Dermatologie. Communiqué de presse - Isotrétinoïne, nouvelles conditions de

prescription et délivrance. <https://www.sfdermato.org/media/pdf/communiqu-presse/isotretinoine-cp-vvd-janv2015-f60803c8c0963950af739e06a99fa6a3.pdf> (accessed April 13, 2023).

[85] ANSM. Actualité - Traitement de l'acné sévère : premières recommandations pour améliorer la sécurité d'utilisation de l'isotrétinoïne. <https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-de-lacne-severe-premieres-recommandations-pour-ameliorer-la-securite-dutilisation-de-lisotretinoine> (accessed April 13, 2023).

[86] VIDAL. Sécurité de l'isotrétinoïne : trois premières recommandations de l'ANSM pour la pratique médicale. <https://www.vidal.fr/actualites/27067-securite-de-l-isotretinoine-trois-premieres-recommandations-de-l-ansm-pour-la-pratique-medicale.html> (accessed April 13, 2023).

[87] ANSM. Compte-rendu. Comité scientifique permanent "Médicaments de dermatologie". Séance du 13 mai 2022. <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/01/20220106-cr-cst-dermato-13-05-2022.pdf> (accessed April 13, 2021).

[88] FDA. Research C for DE and. iPLEDGE Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). 2022. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/iplodge-risk-evaluation-and-mitigation-strategy-rems> (accessed April 20, 2023).

[89] iPLEDGE REMS - Home n.d. <https://iplodgeprogram.com/#Main/PublicHome> (accessed April 13, 2023).

[90] iPLEDGE REMS - Prescribers n.d. <https://iplodgeprogram.com/#Main/Prescribers> (accessed April 20, 2023).

[91] VIDAL. Les symptômes et complications de l'acné. <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne/symptomes.html> (accessed August 13, 2023).

[92] Manuels MSD pour le grand public. Structure et fonction de la peau - Troubles cutanés. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutan%C3%A9s/biologie-de-la-peau/structure-et-fonction-de-la-peau> (accessed August 13, 2023).

[93] Guide IDE. La peau. <https://guide-ide.com/peau/> (accessed August 13, 2023).

[94] Renaud C. L'acné: une pathologie multifactorielle - Facteurs de risques et traitements, 2014.

[95] Wollenberg A, Wolff H, Jansen T, Schmid MH, Röcken M, Plewig G. Acne conglobata and Klinefelter's syndrome. *Br J Dermatol*. 1997 Mar;136(3):421-3. PMID: 9115930.

[96] Cervantes, J, Eber, AE, Perper, M, Nascimento, VM, Nouri, K, Keri, JE. The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermatologic Therapy*. 2018; 31:e12576. <https://doi-org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/10.1111/dth.12576>

[97] Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Bérard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Apr;69(4):526-32. doi: 10.4088/jcp.v69n0403. PMID: 18363422.

[98] Mawson A. Mefloquine use, psychosis, and violence: a retinoid toxicity hypothesis. *Med Sci Monit*. 2013 Jul 15;19:579-83. doi: 10.12659/MSM.889033. PMID: 23852388; PMCID: PMC3718722.

[99] Michelle A. Lane, Sarah J. Bailey. Role of retinoid signalling in the adult brain. *Progress in Neurobiology*. Volume 75, Issue 4, 2005, Pages 275-293, ISSN 0301-0082. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.03.002>.

[100] ANSM. Dossier thématique - Vidéos pédagogiques. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/isotretinoine-orale-et-traitement-de-lacne-severe/acne-severe-et-traitement-par-isotretinoine> (accessed August 13, 2023).

[101] ANSM. Information de sécurité - Isotrétinoïne orale : 2 vidéos éducationnelles renforcent l'information destinée aux patients sur le risque tératogène et les troubles psychiatriques. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/isotretinoine-orale-2-videos-educationnelles-renforcent-linformation-destinee-aux-patients-sur-le-risque-teratogene-et-les-troubles-psychiatriques> (accessed August 13, 2023).

Annexes

Annexe 1 : Effets indésirables de l'isotrétinoïne.

Annexe 2 : Études cliniques ayant montré une association positive entre l'utilisation de l'isotrétinoïne et les effets secondaires psychiatriques.

Annexe 3 : Études n'ayant pas pu mettre en évidence une association entre l'utilisation de l'isotrétinoïne et les effets secondaires psychiatriques.

Annexe 4 : Études cliniques ayant montré une amélioration des effets psychiatriques secondaires à l'utilisation de l'isotrétinoïne.

Annexe 5 : Lettre aux professionnels de santé (décembre 2018) : « Rétinoïdes (acitrétine, adapalène, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) : mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques ».

Annexe 6 : « Brochure d'information destinée aux patients et aux patientes traité(e)s par isotrétinoïne orale (ISOTRETINOIN ACNETRAIT® / CONTRACNE® / CURACNE® / PROCUTA®) ».

Annexe 7 : Feuillet ANSM : « Ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne orale ».

Annexe 8 : « Guide médecin pour la prescription d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne et d'acitrétine par voie orale ».

Annexe 9 : « Guide pharmacien pour la délivrance d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne et d'acitrétine par voie orale ».

Annexe 10 : « Courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin en charge du suivi et/ou renouvellement du traitement ».

Annexe 11 : Lettre aux professionnels de santé (25 avril 2023) : « Isotrétinoïne orale : 2 vidéos éducationnelles renforcent l'information destinée aux patient·e·s sur le risque tératogène et les troubles psychiatriques ».

Annexe 12 : Guide iPLEDGE : "Recognizing Psychiatric Disorders in Adolescents And Young Adults".

Annexe 1 : Effets indésirables de l'isotrétinoïne.

Infections:

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Infection bactérienne (cutanéomuqueuse) à germes Gram positif

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique:

Très fréquent ($\geq 1/10$) :

Anémie, Augmentation de la vitesse de sédimentation, Thrombopénie, Thrombocythémie

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) :

Neutropénie

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Lymphadénopathies

Troubles du système immunitaire:

Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) :

Réactions allergiques cutanées, Réactions anaphylactiques, Hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Diabète, Hyperuricémie

Troubles psychiatriques:

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, idées suicidaires, tentative de suicide, suicide.

Troubles du système nerveux:

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) :

Céphalées

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Hypertension intracrânienne bénigne, Convulsions, Somnolence, Vertiges

Troubles oculaires:

Très fréquent ($\geq 1/10$) :

Blépharite, Conjonctivite, Sécheresse oculaire, Irritation oculaire

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Vision floue, Troubles visuels, Cataracte, Achromatopsie (altération de la vision des couleurs), Intolérance au port des lentilles de contact, Opacités cornéennes, Baisse de la vision nocturne, Kératite, Œdème papillaire (témoignant d'une hypertension intracrânienne bénigne), Photophobie

Troubles de l'oreille et du conduit auditif:

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Baisse de l'acuité auditive

Troubles vasculaires:

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Vascularite (par exemple maladie de Wegener, vascularite allergique)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) :

Epistaxis, Sécheresse nasale, Rhinopharyngite

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Bronchospasme (en particulier chez les patients asthmatiques), Voix enrouée

Troubles gastrointestinaux:

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Colite, Iléite, Sécheresse de la gorge, Hémorragie digestive, Diarrhée sanglante et maladie inflammatoire digestive, Nausées, Pancréatite

Troubles hépato-biliaires:

Très fréquent ($\geq 1/10$) :

Elévation des transaminases

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Hépatite

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés:

Très fréquent ($\geq 1/10$) :

Chéilite, Dermites, Sécheresse de la peau, Desquamation localisée, Prurit, Eruption érythémateuse, Fragilité cutanée (lésions dues aux frottements)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) :

Alopécie

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Acné fulminans, Aggravation de l'acné, Erythème (facial), Exanthème, anomalies de la texture des cheveux, Hirsutisme, Dystrophies unguéales, Péri-onyxis, Réaction de photosensibilité, Botriomycome, Hyperpigmentation, Hypersudation

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):

Erythème polymorphe, Syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse épidermique toxique.

Effets musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:

Très fréquent ($\geq 1/10$) :

Arthralgies, Myalgies, Douleurs dorsales (notamment chez les adolescents)

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Arthrites, Calcifications (ligaments et tendons), Soudure prématurée des épiphyses, Exostoses (hyperostose), Réduction de la densité osseuse, Tendinites

Troubles rénaux et urinaires:

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Glomérulonéphrite

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration:

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Formation accrue de tissus granulomateux, Malaise

Investigations:

Très fréquent ($\geq 1/10$) :

Elévation des triglycérides sanguins, Diminution des HDL circulantes

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) :

Elévation du cholestérol sanguin, Elévation de la glycémie, Hématurie, Protéinurie

Très rare ($\leq 1/10\ 000$) :

Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase

Annexe 2 : Études cliniques ayant montré une association positive entre l'utilisation de l'isotrétinoïne et les effets secondaires psychiatriques.

Auteur et année	Lieu	Design de l'étude	Période	Taille de l'échantillon	Dose et durée du traitement	Type de trouble psychiatrique évalué	Conclusion
Friedman et al. 2006	Israël	Cohorte rétrospective, groupe contrôle : patients atteints de psoriasis	1999-2003	1 419 isotrétinoïne, 1102 avec psoriasis	Non spécifié	Dépression, anxiété, idées suicidaires, tentatives de suicide	Utilisation accrue des services de santé mentale chez les patients traités à l'isotrétinoïne.
Azoulay et al. 2008	Canada	Étude rétrospective, contrôlée et croisée	1984-2003	30 496	Non spécifié	Dépression	Le risque relatif de dépression a augmenté pendant la thérapie à l'isotrétinoïne (2,68, 95% CI 1,1-6,5).
Schaffer et al. 2010	Etats-Unis	Cohorte rétrospective	Non spécifié	10	Dose non spécifiée, durée variante entre 4 et 20 semaines	Réactions psychiatriques chez des patients bipolaires	Les patients souffrant de troubles bipolaires sont exposés à un risque d'exacerbation des symptômes de l'humeur, y compris des idées suicidaires.
Sundstrom et al. 2010	Suède	Cohorte rétrospective, témoins sélectionnés dans la population générale	1980-1990	5 756	Dose non spécifiée, observée jusqu'à 3 ans avant l'isotrétinoïne et 15 ans après le traitement	Tentatives de suicide	2,2 % ont tenté de se suicider pendant ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement à l'isotrétinoïne.

Botsali et al. 2020	Turquie	Cohorte prospective groupe contrôle : doxycycline	2016-2017	Isotrétinoïne : 38, doxycycline : 17	Dose initiale de 0,3 mg/kg et suivi individualisé, durée non spécifiée	Fonctions affectives et cognitives	Amélioration des fonctions neurocognitives chez les patients sous isotrétinoïne. Paradoxalement, augmentation des symptômes de dépression autodéclarés avec le traitement à l'isotrétinoïne.
Droicourt et al. 2020	France	Étude cas-témoin	2010-2014	328 018	Variable	Tentatives de suicide	Les patients à risque utilisant l'isotrétinoïne peuvent tenter de se suicider.

Annexe 3 : Études n'ayant pas pu mettre en évidence une association entre l'utilisation de l'isotrétinoïne et les effets secondaires psychiatriques.

Auteur et année	Lieu	Design de l'étude	Période	Taille de l'échantillon	Dose et durée du traitement	Type de trouble psychiatrique évalué	Conclusion
Kellet et al. 1999	Royaume-Unis	Cohorte prospective, étude par questionnaire, pas de groupe contrôle	Non spécifié	15	1 mg/kg/jour, 16 semaines	Anxiété, dépression, autres facteurs d'estime de soi	Le traitement à l'isotrétinoïne n'a pas entraîné de changement significatif dans les mesures de l'anxiété et de la dépression, bien qu'il y ait eu des améliorations dans les mesures de la honte et de l'embarras.
Ng et al. 2002	Australie	Cohorte prospective, contrôle : antibiotiques/traitements topiques	1998-2000	Isotrétinoïne : 174, contrôle : 41	Isotrétinoïne : jusqu'à une dose cumulée totale de 120 mg/kg, sur 5-6 mois	Symptômes dépressifs	Aucune corrélation n'a été établie entre la dose d'isotrétinoïne et le score de dépression.
Ferahbas et al. 2004	Turquie	Cohorte prospective, pas de contrôle (étude pilote)	Non spécifié	323	0,5-1 mg/kg/jour, pendant 16 semaines	Anxiété, dépression, idées suicidaires	Pas de lien établi entre l'isotrétinoïne et l'augmentation du risque d'anxiété, de dépression et de risque suicidaire.
Cohen et al. 2007	Canada	Cohorte prospective, groupe contrôle : antibiotiques oraux ou topiques	Non spécifié	100 isotrétinoïne, 41 antibiotiques oraux, 51	Non spécifié	Dépression	Aucune preuve d'une association entre l'isotrétinoïne et la dépression.

				antibiotiques topiques			
Kaymak et al. 2009	Turquie	Cohorte prospective, groupe contrôle : antibiotiques topiques ou rétinoïdes topiques	2006-2007	36 isotrétinoïne 29 contrôles topiques	0,5 – 0,8 mg/kg/jour pendant 20 semaines	Dépression, anxiété	Pas d'augmentation des symptômes dépressifs ou anxieux dans le groupe isotrétinoïne par rapport aux témoins topiques.
Rehn et al. 2009	Finlande	Cohorte prospective, pas de groupe contrôle	2002-2004	126	Le plus souvent 0,5mg/kg/jour, suivi de 12 semaines	Symptômes dépressifs, idées suicidaires	Pas d'association avec des dépressions émergentes sous traitement ou des idées suicidaires chez les jeunes hommes ; on ne peut exclure la possibilité que certains individus soient sensibles à de rares troubles idiosyncrasiques de l'humeur.
Simic et al. 2009	Bosnie Herzégovine	Étude prospective utilisant la vitamine C comme contrôle	Non spécifié	85	1 mg/kg/jour, évaluation finale 4 semaines après la fin du traitement	Dépression et anxiété	Pas de corrélation significative entre l'isotrétinoïne et les problèmes psychologiques (dépression et anxiété).
Ergun et al. 2012	Turquie	Cohorte prospective, pas de contrôle	Non spécifié	63	Dose cumulée de 130 à 150 mg/kg	Dépression, anxiété, colère	Pas d'effet négatif de l'isotrétinoïne sur l'état mental.
Suarez et al. 2016	Venezuela	Étude longitudinale, ouverte, menée sur un échantillon non	Février 2013 – juin 2013	Isotrétinoïne : 36, contrôle : 24	Isotrétinoïne : 30 mg/day, 12 semaines	Dépression, anxiété	L'isotrétinoïne n'est pas associée à la dépression ou à l'anxiété. Des

		probabiliste, groupe contrôle : autres traitements de l'acné					sujets sensibles peuvent exister, mais leur identification nécessite des stratégies supplémentaires.
Simic et al. 2017	Bosnie Herzégovine	Cohorte prospective, pas de contrôle	Non spécifié	127	Non spécifié	Dépression, anxiété	Pas de risque plus élevé de dépression et d'anxiété. L'amélioration de la qualité de vie après le traitement de l'acné par l'isotrétinoïne orale a été confirmée.
Ayhan et al. 2019	Turquie	Cohorte prospective, pas de contrôle	Non spécifié	39	0,5 mk/kg/jour, durée non spécifiée	Dépression, anxiété	Le traitement à l'isotrétinoïne ne révèle aucun symptôme psychiatrique.
Erdogan et al. 2019	Turquie	Étude prospective, non randomisée et ouverte, groupe contrôle : antibiotiques	Mai 2017 – mai 2018	Isotrétinoïne : 30, contrôle : 42	Non spécifié	Dépression, anxiété, suicide, symptômes obsessionnels	Ni l'isotrétinoïne ni le traitement antibiotique n'ont affecté les niveaux de dépression, d'anxiété et de suicide chez les patients atteints d'acné. L'isotrétinoïne et le traitement antibiotique ont permis d'améliorer la qualité de vie, l'anxiété sociale et les symptômes obsessionnels compulsifs chez les

							patients souffrant d'acné.
Droicourt et al. 2019	France	Étude de cohorte et étude cas-témoins imbriquée	2009-2016	443 814	Variable	Tentatives de suicide	Pas d'association entre l'isotrétinoïne et le suicide.
Algamndi et al. 2020	Arabie Saoudite	Cohorte prospective, étude par questionnaire, Groupe contrôle : doxycycline	Novembre 2019-Mars 2020	29	0.5 mg/kg, 8 semaines	Dépression	Il n'y a pas de relation directe entre l'utilisation de l'isotrétinoïne et le développement d'une dépression.

**Annexe 4 : Études cliniques ayant montré une amélioration des effets
psychiatriques secondaires à l'utilisation de l'isotrétinoïne.**

Auteur et année	Lieu	Design de l'étude	Période	Taille de l'échantillon	Dose et durée du traitement	Type de trouble psychiatrique évalué	Conclusion
Rubinow et al. 1987	Etats-Unis	Cohorte prospective, pas de contrôle	Non spécifié	72	Non spécifié	Dépression, anxiété	Amélioration de l'anxiété et de la dépression sous isotrétinoïne.
Kellet et al. 2005	Royaume-Uni	Cohorte prospective, pas de contrôle	Non spécifié	33	1 mg/kg/jour 16 semaines	Dépression, idées suicidaires	Les caractéristiques cognitives et affectives de la dépression se sont améliorées, en particulier au cours des 8 premières semaines de traitement.
Chia et al. 2005	Etats-Unis	Cohorte prospective, groupe contrôle : antibiotiques par voie orale et rétinoïdes topiques	1998 – 2001	49 isotrétinoïne, 52 antibiotiques oraux et rétinoïdes topiques	Isotrétinoïne : 1 mg/kg/jour 3-4 mois	Symptômes dépressifs	L'isotrétinoïne n'a pas induit de symptômes dépressifs mais les a améliorés.
Hahm et al. 2009	Corée	Cohorte prospective, pas de groupe contrôle	Non spécifié	38	0,5-1,0 mg/kg/jour 8 semaines	Dépression	Amélioration statistiquement significative des scores de dépression.
McGrath et al. 2010	Royaume-Uni	Cohorte prospective, groupe contrôle : antibiotiques	2006-2007	65 isotrétinoïne, 31 antibiotiques	0,5-1,0 mg/kg/jour (dose cumulée de 120 mg/kg)	Symptômes dépressifs	L'isotrétinoïne a amélioré la qualité de vie, en particulier chez ceux qui présentaient davantage de

							symptômes dépressifs au départ.
Ormerod et al. 2012	Royaume-Uni	Cohorte prospective, pas de contrôle	2008-2010	16	0,5-1,0 mg/kg/jour pendant 3-6 mois	Apprentissage et mémoire visuospatiale	Aucune réduction des capacités d'apprentissage ou de mémoire associée à l'isotrétinoïne. A l'inverse, amélioration liée à la dose de certains aspects de l'apprentissage et de la mémoire.
Nevorala et al. 2013	République Tchèque	Cohorte prospective, pas de contrôle	2006-2008	100	Dose non spécifiée, 9 mois	Changements d'humeur, dépression et risque suicidaire	Aucune association entre l'isotrétinoïne et les symptômes dépressifs ou le risque de suicide. Amélioration des scores BDI-II.
Marron et al. 2013	Espagne	Cohorte prospective, pas de contrôle	Non spécifié	346	Dose cumulée de 120 mg/kg, 30 semaines	Anxiété, dépression	L'anxiété, la dépression et la qualité de vie se sont améliorées après 30 semaines de traitement à l'isotrétinoïne.
Gnanaraj et al. 2015	Inde	Étude prospective en ouvert, pas de contrôle	Non spécifié	150	Isotrétinoïne : 0,5 mg/kg/jour, 3 mois	Dépression, tendances suicidaires	L'isotrétinoïne orale entraîne une réduction significative des scores de dépression et n'est pas associée à une augmentation de l'incidence de la

							dépression ou des tendances suicidaires.
Schmitt et al. 2020	Brésil	Étude de cohorte prospective, pas de contrôle	2015-2017	42	Non spécifié	Symptômes dépressif	Amélioration des scores de dépression.
Nikam et al. 2020	Inde	Étude observationnelle, prospective, pas e contrôle	Juin 2017 – juillet 2018	300	Non spécifié	Anxiété, dépression	L'utilisation de l'isotrétinoïne a amélioré l'anxiété mais a eu un effet négligeable sur la dépression.

Annexe 5 : Lettre aux professionnels de santé (décembre 2018) :
« Rétinoïdes (acitrétine, adapalène, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) : mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques ».



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Lettre aux professionnels de santé

Décembre 2018

Rétinoïdes (acitrétine, adapalène, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) : mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques

Information destinée aux professionnels de santé pouvant être impliqués dans la prise en charge des patients traités par les rétinoïdes (médecins généralistes, dermatologues, gynécologues, obstétriciens, oncologues, hématologues, radiothérapeutes, médecins nucléaires, psychiatres et pharmaciens d'officine et hospitaliers)

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires commercialisant les médicaments appartenant à la classe des rétinoïdes souhaitent vous informer du renforcement des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques associés à ces médicaments, décidé à la suite d'une revue des données par le PRAC (comité de pharmacovigilance européen).

Résumé

Tératogénicité

- Les rétinoïdes oraux sont hautement tératogènes et ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.
- Les rétinoïdes oraux tels que l'acitrétine, l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne doivent être utilisés conformément aux conditions définies dans le Programme de Prévention des Grossesses (PPG) chez toutes les femmes en âge de procréer.
- Discutez avec vos patientes des risques des rétinoïdes oraux en utilisant les documents éducationnels actualisés et simplifiés, avant de prescrire une spécialité à base d'acitrétine, d'alitrétinoïne et d'isotrétinoïne.
- Par mesure de précaution, les rétinoïdes topiques sont aussi contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez celles qui planifient une grossesse (lire point d'information du 25/10/2018 sur ansm.sante.fr)

Troubles psychiatriques

- Des cas de dépression, d'aggravation d'une dépression, d'anxiété ou de changements de l'humeur ont rarement été rapportés chez des patients prenant des rétinoïdes oraux.
- Informez les patients traités par rétinoïdes oraux qu'ils peuvent présenter des changements de l'humeur et/ou du comportement. Par conséquent, ils doivent, ainsi que leur famille, y être attentifs et consulter leur médecin si ces symptômes surviennent.
- Surveillez tous les patients traités par rétinoïdes oraux afin de détecter tout signe ou symptôme de dépression, et si nécessaire instaurez un traitement approprié. Une prudence particulière s'impose chez les patients ayant des antécédents de dépression.

Informations complémentaires

Les médicaments contenant des rétinoïdes sont disponibles sous formes orale et topique et sont couramment utilisés pour traiter diverses formes d'acné, l'eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas aux traitements par dermocorticoïdes puissants, les formes sévères de psoriasis et les troubles sévères de la kératinisation. La trétinoïne orale est également utilisée pour traiter la leucémie aigüe promyélocytaire. Le bexarotène est utilisé dans le traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT) au stade avancé.

Risque tératogène :

Les rétinoïdes oraux (acitrétine, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne et trétinoïne) sont hautement tératogènes. Chez les femmes en âge de procréer, l'utilisation de l'acitrétine, de l'alitrétinoïne et de l'isotrétinoïne doit respecter les conditions définies dans le Programme de Prévention des Grossesses (PPG). Concernant la bexarotène et la trétinoïne orale, compte tenu des indications oncologiques relevant d'une prise en charge spécialisée en milieu hospitalier et de la population cible, les mesures actuelles en vigueur sont appropriées et la mise en œuvre d'un PPG n'est donc pas nécessaire.

Conditions du PPG pour les rétinoïdes oraux : acitrétine, alitrétinoïne et isotrétinoïne

- *Le Programme de Prévention des Grossesses pour les rétinoïdes oraux a été simplifié et harmonisé afin de fournir des informations claires et concises tant aux professionnels de santé qu'aux patients. Toute utilisation d'acitrétine, d'alitrétinoïne et d'isotrétinoïne chez les patientes en âge de procréer doit être effectuée dans le cadre du Programme de Prévention des Grossesses. Les conditions du Programme de Prévention des Grossesses requièrent que les prescripteurs s'assurent que chaque patiente comprend que les rétinoïdes oraux exposent le bébé à naître à un risque et que ces médicaments ne doivent donc pas être pris pendant la grossesse ;*
- *La patiente doit utiliser une contraception efficace sans interruption pendant au moins 1 mois avant de commencer le traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement (pour l'acitrétine : la contraception doit être poursuivie pendant au moins 3 ans après l'arrêt du traitement) ;*
- *La patiente comprend la nécessité et accepte d'effectuer un suivi régulier et des tests de grossesse avant, puis chaque mois pendant la durée du traitement et 1 mois après l'arrêt du traitement (pour l'acitrétine, après l'arrêt du traitement, les tests de grossesse doivent être effectués à intervalles de 1 à 3 mois pendant 3 ans) ;*
- *La patiente doit arrêter immédiatement de prendre l'acitrétine, l'alitrétinoïne ou l'isotrétinoïne si elle débute une grossesse ou si elle pense être enceinte et doit consulter d'urgence un médecin.*

Les données disponibles sur la sécurité des rétinoïdes topiques (adapalène, alitrétinoïne, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) ont également été évaluées chez la femme enceinte. Il en ressort que l'exposition systémique après application topique est négligeable, et qu'il est peu probable que ces produits exposent le fœtus à des effets indésirables. Néanmoins, il est établi que les humains sont parmi les espèces les plus sensibles à la toxicité des rétinoïdes. Dès lors, le principe de précaution s'applique et l'utilisation des rétinoïdes topiques doit être contre-indiquée pendant la grossesse et chez les femmes planifiant une grossesse.

Troubles psychiatriques :

Des cas de dépression, d'aggravation d'une dépression, d'anxiété ou de changements de l'humeur ont été rapportés chez des patients traités par rétinoïdes oraux. Les données disponibles issues de la littérature scientifique et les cas individuels rapportés mettent en évidence des résultats contradictoires ; par ailleurs les études publiées présentent des limites. Par conséquent, il n'a pas été possible d'identifier une nette augmentation du risque de troubles psychiatriques chez les personnes traitées par rétinoïdes oraux, par rapport aux personnes non traitées. De plus, il a été établi que les patients souffrant d'affections cutanées sévères sont eux-mêmes exposés à un risque accru de troubles psychiatriques.

Il est recommandé d'informer les patients traités par rétinoïdes oraux de la possibilité qu'ils puissent présenter des changements de l'humeur et du comportement, et de la nécessité d'en parler à leur médecin en cas de survenue. Tout patient présentant des signes de dépression doit être orienté afin de bénéficier, si nécessaire, d'un traitement approprié.

Une attention particulière doit être portée aux patients qui ont des antécédents de dépression et qui sont traités par un rétinoïde oral. Tous les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe de dépression.

Les données disponibles sur les rétinoïdes topiques (adapalène, alitrétinoïne, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) ont également été évaluées. Elles confirment, qu'après application topique, l'exposition systémique est négligeable, et qu'il est donc peu probable qu'elle entraîne un risque de troubles psychiatriques.

Les autorisations de mise sur le marché ont été ou sont en cours d'actualisation afin d'inclure les résultats de cette mise à jour des données. Les documents éducationnels des rétinoïdes oraux (acitrétine, alitrétinoïne et isotrétinoïne) ont également été mis à jour et vont être diffusés aux prescripteurs, pharmaciens et patients. Ils sont d'ores et déjà disponibles sur le site internet de l'ANSM.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Information médicale

Pour toute question concernant l'utilisation des médicaments contenant des rétinoïdes, vous pouvez contacter les services de Pharmacovigilance et d'Information Médicale des laboratoires concernés mentionnés dans le tableau ci-après.

Annexe 6 : « Brochure d'information destinée aux patients et aux patientes traité(e)s par isotrétinoïne orale (ISOTRETINOIN ACNETRAIT[®] / CONTRACNE[®] / CURACNE[®] / PROCUTA[®]) ».

BROCHURE D'INFORMATION

**DESTINÉE AUX PATIENTS
ET AUX PATIENTES TRAITÉ(E)S
PAR ISOTRÉTINOÏNE ORALE
(ISOTRÉTINOÏNE ACNÉTRAIT[®] /
CONTRACNÉ[®] / CURACNÉ[®] /
PROCUTA[®])**

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



**Vidéo
à regarder**



BROCHURE D'INFORMATION

destinée aux patients et aux patientes traité(e)s par isotrétinoïne orale

Cette brochure vise à vous apporter des informations sur les risques importants identifiés de tératogénicité (malformations chez l'enfant à naître), de survenue de troubles psychiatriques, lipidiques et hépatiques (du foie).

EFFET TÉRATOGENÈ

Chez les femmes en âge d'avoir des enfants

L'isotrétinoïne est contre-indiquée chez les femmes en âge d'avoir des enfants, sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont remplies.

Ce médicament peut augmenter le risque de fausses couches, de mort-né ou de décès peu après la naissance et présente un risque très élevé de malformations fœtales graves.

Le programme de prévention des grossesses comporte en particulier la mise en place d'une contraception au moins 1 mois avant l'initiation du traitement, pendant toute sa durée et pendant au moins un mois après son arrêt.

N'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir toutes les informations concernant les méthodes contraceptives adaptées à votre situation. Ces informations vous guideront dans votre choix.

Vous pouvez retrouver des informations sur les méthodes de contraception sur le site : <https://questionsexualite.fr/choisir-sa-contraception>. Les pharmaciens proposent également des brochures gratuites sur les différentes méthodes contraceptives.

Avant de commencer votre traitement, lisez attentivement la notice présente dans la boîte de votre médicament ou sur la base de données publique des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Pour plus d'informations, référez-vous à votre carte-patiente.

Chez les hommes

- L'isotrétinoïne n'affecte pas la fertilité des hommes traités et n'entraîne pas d'effet nocif pour leurs enfants à naître.

Pour l'ensemble des patients :

- Ne donnez jamais votre médicament à une autre personne.
- Rapportez toutes les capsules d'isotrétinoïne restantes à votre pharmacien à la fin du traitement.
- Ne donnez pas votre sang pendant toute la durée du traitement et pendant un mois après l'arrêt de celui-ci. Si une femme enceinte recevait votre sang, son bébé pourrait naître avec de graves malformations.

EFFETS PSYCHIATRIQUES

Dans de rares cas, certains patients prenant de l'isotrétinoïne sont devenus déprimés, ont ressenti une aggravation de leur dépression, ou ont développé d'autres troubles de l'humeur ou du comportement importants pendant le traitement ou peu de temps après l'arrêt du traitement.

Ces troubles se traduisent par des symptômes tels que tristesse, anxiété, changement de l'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 la concentration.

Dans de très rares cas, certains patients ont eu des idées suicidaires, avec parfois passage à l'acte. Très rarement, des patients sont devenus violents ou agressifs lors de la prise d'isotrétinoïne. Il a été rapporté que certains de ces patients n'avaient pas semblé déprimés.

Bien que le lien entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition de ces troubles n'ait pas été établi, une attention particulière doit être portée aux changements de l'humeur.

Signalez à votre médecin si vous avez déjà présenté un trouble de l'humeur ou du comportement comme une dépression, un comportement suicidaire, ou une psychose (perte de contact avec la réalité, comme entendre des voix ou voir des choses qui n'existent pas), ou si un membre de votre famille souffre ou a souffert d'un tel trouble. Signalez à votre médecin si vous prenez des médicaments pour un de ces symptômes.

Si vous pensez que vous développez un des symptômes cités ci-dessus, contactez votre médecin tout de suite. Il vous conseillera peut-être d'arrêter votre traitement. Cependant, l'arrêt du traitement peut

ne pas être suffisant pour soulager vos symptômes et vous pourriez avoir besoin d'une aide supplémentaire proposée par votre médecin.

Il est également très important que vous préveniez les personnes de votre entourage que votre traitement pourrait avoir des effets sur votre humeur ou votre comportement. En effet, elles pourraient remarquer des changements de l'humeur que vous n'auriez pas remarqués vous-même.

TROUBLES LIPIDIQUES ET HÉPATIQUES (DU FOIE)

Un dosage du taux des lipides et des transaminases dans le sang (à jeun) doit être effectué avant le traitement, 1 mois après le début du traitement et par la suite tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée.

En cas d'augmentation du taux des lipides ou des transaminases dans le sang, votre médecin peut vous prescrire régulièrement des prises de sang et prendre toutes les mesures nécessaires.

En cas de douleur intense dans le haut de l'abdomen irradiant dans le dos, arrêtez de prendre votre traitement par isotrétinoïne et contactez immédiatement votre médecin.

Pour une information plus complète, consultez la notice présente dans la boîte de votre médicament ou référez-vous à la base de données publique des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

▼ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez.**

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM :

<https://ansm.sante.fr>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.



Annexe 7 : Feuillelet ANSM : « Ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement par isotrétinoïne orale ».

CE QU'IL FAUT SAVOIR AVANT DE COMMENCER UN TRAITEMENT PAR ISOTRÉTINOÏNE ORALE



Le risque de malformations graves du fœtus

Votre médecin vient de vous proposer l'isotrétinoïne pour le traitement d'une acné sévère, car les traitements précédents (antibiotiques par voie orale et traitement local) n'ont pas été suffisamment efficaces.

Avant de commencer le traitement il est important de discuter avec votre médecin des risques associés au traitement et décrits dans cette plaquette. Comme tous les médicaments, l'isotrétinoïne peut être responsable d'effets indésirables.

Une attention particulière doit notamment être portée sur certains effets graves :

- ◆ les malformations du fœtus si l'isotrétinoïne est prise pendant la grossesse (risque tératogène) ;
- ◆ les troubles psychologiques, en particulier les troubles dépressifs.

Pour les patientes (jeunes filles et jeunes femmes) :

- ◆ vous devrez signer un accord de soin et de contraception ;
- ◆ un carnet-patiente vous sera remis et devra vous accompagner tout au long de votre traitement.

L'isotrétinoïne est tératogène. Cela signifie que ce médicament peut provoquer des malformations graves pour l'enfant à naître. **Vous ne devez donc pas débuter une grossesse** pendant le traitement et dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.

6 règles à respecter pour prévenir ce risque

- ◆ Utilisez une **méthode de contraception efficace** même en l'absence d'activité sexuelle. Demandez conseil à votre médecin ou reportez-vous au carnet-patiente ou à la brochure contraception qu'il vous remettra.
- ◆ **Conservez votre accord de soin et de contraception signé** dans votre carnet-patiente.
- ◆ **Présentez votre carnet-patiente** à chaque visite chez votre médecin et à votre pharmacien.
- ◆ Effectuez un **test sérologique de grossesse** tous les mois pendant le traitement et 5 semaines après l'arrêt du traitement.
- ◆ Ne donnez pas ce médicament à d'autres personnes même si elles présentent des symptômes identiques.
- ◆ Rapportez à votre pharmacien toutes les capsules restantes à la fin du traitement.

◆ **PRÉSENTEZ VOTRE CARNET-PATIENTE** à votre médecin lors de chaque consultation et à votre pharmacien à chaque délivrance. Cette démarche est obligatoire pour que votre traitement vous soit délivré.

◆ **Contactez IMMÉDIATEMENT** votre médecin si vous constatez un retard de règles ou si pour toute autre raison vous pensez être enceinte.



Le risque de dépression et autres troubles psychologiques

Certains patients sous traitement par l'isotrétinoïne ou peu de temps après son arrêt ont présenté des **troubles psychologiques, en particulier des troubles dépressifs**.

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, changement de poids et d'appétit, baisse de la performance scolaire ou au travail, troubles de concentration.

Dans de très rares cas, certains patients recevant de l'isotrétinoïne ont présenté des **idées ou des conduites suicidaires**.

Bien que le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de ces troubles ne soit pas établi, une attention particulière doit être portée sur la survenue de troubles de l'humeur.

- ◆ **Signalez à votre médecin tous les antécédents personnels et familiaux de troubles psychologiques et psychiatriques.**
- ◆ **Discutez de votre traitement avec votre entourage qui pourrait constater des changements d'humeur que vous-même n'avez pas remarqués.**
- ◆ **Prévenez IMMÉDIATEMENT** votre médecin si vous ou votre entourage constatez un changement de l'humeur.

Annexe 8 : « Guide médecin pour la prescription d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne et d'acitrétine par voie orale ».

GUIDE DU MÉDECIN

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

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



GUIDE DU MÉDECIN

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

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

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

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

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

Restrictions de prescription

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

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

I • INFORMATIONS SUR LES RISQUES IDENTIFIÉS

Tératogénicité et exposition au médicament pendant la grossesse

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

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

La patiente est-elle en âge de procréer ?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Discuter régulièrement avec votre patient(e) (et avec les parents s'ils accompagnent leur fils/fille) des changements de l'humeur ou d'autres troubles qu'il/elle peut avoir observé **pendant le traitement ou de troubles qui peuvent avoir été signalés par son entourage.**

Pour vous aider à dialoguer avec votre patient(e) sur son état psychologique, vous pouvez utiliser un outil (basé sur l'Échelle d'évaluation de la dépression de l'adolescent) fourni dans ce document.

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

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

N'hésitez pas à diriger votre patient(e) vers une consultation psychiatrique en cas de suspicion de troubles psychiatriques, c'est-à-dire :

- Verbalisation d'idées suicidaires.
- Apparition d'agressivité dans le cercle de connaissances perturbant la famille ou la vie sociale, ou de troubles importants (confusions) du comportement.
- Persistance et/ou aggravation de symptômes dépressifs et également en cas de demande spontanée du/de la patient(e) ou plus généralement dès que vous avez un doute sur l'état psychiatrique du/de la patient(e).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IV • SUIVI CHEZ TOUS LES PATIENTS

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

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

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

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

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

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

* marque concédée ou appartenant au groupe GSK

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

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

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

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

COMMENT L'UTILISER ?

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

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

“J'AI DU MAL À RÉFLÉCHIR”

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

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

“CE QUE JE FAIS NE SERT À RIEN”

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

“JE NE SUPPORTE PAS GRAND-CHOSE”

“JE ME SENS DÉCOURAGÉ”

“JE DORS TRÈS MAL”

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

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

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

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

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

Annexe 9 : « Guide pharmacien pour la délivrance d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne et d'acitrétine par voie orale ».

GUIDE DU PHARMACIEN

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

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de rétinoïdes oraux, sous l'autorité de l'ANSM.



GUIDE DU PHARMACIEN

pour la délivrance d'isotrétinoïne, d'alitrétinoïne et d'acitrétine par voie orale¹

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

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

Restrictions de prescription

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

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

Tératogénicité et exposition au médicament pendant la grossesse

L'isotrétinoïne, l'alitrétinoïne et l'acitrétine appartiennent à la classe des médicaments rétinoïdes provoquant des anomalies congénitales graves. L'exposition fœtale à l'une de ces molécules, administrées par voie orale, même pendant de courtes périodes, présente un risque élevé de malformations congénitales et de fausses couches.

Ces traitements sont donc strictement contre-indiqués pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse sont remplies.

Idéalement, après vérification de la négativité du test de grossesse sanguin, la prescription et la délivrance de l'isotrétinoïne, l'alitrétinoïne ou l'acitrétine devraient avoir lieu le même jour.

Si vous avez connaissance d'une grossesse chez une femme traitée avec l'une de ces molécules, le traitement doit être arrêté immédiatement et la femme doit être rapidement adressée à son médecin prescripteur.

Si vous avez connaissance d'une grossesse débutée dans le mois qui suit l'arrêt de l'isotrétinoïne ou l'alitrétinoïne, ou dans les 3 ans qui suivent l'arrêt de l'acitrétine, la femme doit être adressée à son médecin prescripteur.

Vous ne devez délivrer ces traitements qu'après avoir vérifié les informations suivantes :

CHEZ LES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER

Points à vérifier	Isotrétinoïne	Alitrétinoïne	Acitrétine
Durée de prescription / délivrance	La prescription et la délivrance doivent être limitées à 30 jours de traitement afin d'assurer un suivi régulier, incluant la réalisation des tests de grossesse et la surveillance clinique et biologique par le médecin.		
Délivrance	La délivrance doit se faire au plus tard 7 jours après la prescription . Vous devez compléter la carte-patient en indiquant le nom de la spécialité délivrée, la date de délivrance et en apposant votre cachet.		
Test de grossesse négatif	Avant chaque délivrance, vous devez vérifier la négativité du test de grossesse mentionnée sur la carte-patient.		
Contraception efficace et continue	Vous devez vérifier que la patiente utilise au moins une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'observance de l'utilisatrice telle que dispositif intra-utérin ou implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires correctement utilisées (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur telles que contraceptif oral et préservatif).		
	Une contraception efficace est nécessaire 1 mois avant le début du traitement et doit être poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.	Une contraception efficace est nécessaire 1 mois avant le début du traitement et doit être poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 3 ans après l'arrêt du traitement.	
Contre-indication en cas de consommation d'alcool	Non applicable		Vous devez avertir la patiente qu'il est contre-indiqué de consommer de l'alcool (boisson, aliment, médicament) pendant le traitement et durant les 2 mois qui suivent son arrêt.*

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

CHEZ TOUS LES PATIENTS

Points à vérifier	Isotrétinoïne	Alitrétinoïne	Acitrétine
Avertissements à donner aux patients	Ne jamais donner le traitement à d'autres personnes.		
	Rapporter toutes les capsules ou gélules inutilisées à leur pharmacien à l'arrêt du traitement.		
	En raison du risque potentiel pour les fœtus, ne pas faire de don de sang au cours du traitement et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.	En raison du risque potentiel pour les fœtus, ne pas faire de don de sang au cours du traitement et pendant 3 ans après l'arrêt du traitement.	

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

La pathologie dont souffre votre patient(e) peut altérer l'estime de soi ; par conséquent vous devez être vigilant vis-à-vis des troubles de l'humeur.

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

Les troubles psychiatriques se traduisent par des symptômes tels que la tristesse, le

désespoir, un sentiment de culpabilité, de dévalorisation ou d'inaptitude, une perte de plaisir ou d'intérêt dans les activités, une fatigue, une difficulté à se concentrer, une modification du rythme du sommeil, une modification du poids ou de l'appétit, des idées suicidaires ou des tentatives de suicide, une agitation, une irritabilité, des actions basées sur des impulsions dangereuses.

Dans le cas où votre patient(e) ou un membre de son entourage vous signale des symptômes pouvant évoquer des troubles dépressifs, n'hésitez pas à diriger votre patient(e) vers le médecin prescripteur.

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

Le traitement par isotrétinoïne, alitrétinoïne ou acitrétine peut être associé à une élévation des taux de lipides sanguins (cholestérol total et triglycérides) et être à l'origine d'une pancréatite aiguë dont les symptômes sont une douleur intense dans le haut de l'abdomen irradiant dans le dos. Le traitement par isotrétinoïne ou acitrétine peut également être associé à une élévation des taux de transaminases, voire causer une hépatite.

Pour une information plus complète, se référer à la base de données publique des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Le service d'information médicale et/ou de pharmacovigilance du laboratoire concerné est à votre disposition pour toute information ou question précise concernant ce Guide de délivrance du traitement : les numéros de téléphone sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

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

* marque concédée ou appartenant au groupe GSK

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM :

<https://ansm.sante.fr>

Annexe 10 : « Courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin en charge du suivi et/ou renouvellement du traitement ».

Cachet du Médecin

Date :

Chère consœur, Cher confrère,

Je vous informe que j'instaure un traitement par :

isotrétinoïne / alitrétinoïne / acitrétine (cocher la molécule prescrite)

au patient / à la patiente.....

Ce traitement est un rétinoïde, dérivé de la vitamine A, qui nécessite la surveillance suivante :

Risque tératogène (chez la femme en âge de procréer)

Prescription uniquement si les conditions ci-dessous sont remplies :

- Une contraception efficace ininterrompue est obligatoire chez les femmes en âge de procréer 1 mois avant le début du traitement, **pendant** le traitement et pendant **1 mois** après l'arrêt du traitement pour isotrétinoïne ou alitrétinoïne et pendant **3 ans** après l'arrêt du traitement pour acitrétine.
- Le renouvellement de la prescription, pour une durée de 1 mois, est soumis à un test de grossesse sanguin négatif.
- Pour l'isotrétinoïne ou l'alitrétinoïne, un dernier test pour exclure une grossesse doit être réalisé un mois après l'arrêt du traitement.
- Pour l'acitrétine, des tests de grossesse doivent également être réalisés périodiquement tous les 1 à 3 mois pendant 3 ans après l'arrêt du traitement.

Ce traitement est contre-indiqué aux femmes enceintes ainsi qu'aux femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le Programme de Prévention de la Grossesse.

Lors de chaque consultation, la patiente doit vous présenter sa carte-patient afin que vous y renseigniez notamment le résultat du test de grossesse réalisé dans les 3 jours précédant toute prescription.

Troubles psychiatriques

Une surveillance des éventuels signes de dépression doit être effectuée chez tous les patients. Un outil d'aide au dialogue concernant ce risque est disponible dans le guide du médecin et peut être utilisé lors de chaque renouvellement de prescription.

Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents de dépression ou des signes éventuels de dépression. L'interruption du traitement peut être insuffisante pour atténuer les symptômes et un bilan psychiatrique complémentaire peut alors être nécessaire.

Troubles lipidiques et hépatiques

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

Les lipides sanguins et les transaminases hépatiques doivent donc être contrôlés avant la première prescription puis en fonction du traitement :

Dosage	Isotrétinoïne	Alitrétinoïne	Acitrétine
Triglycérides et cholestérol total à jeun	Après 1 mois de traitement puis tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée.	A contrôler. Une surveillance plus fréquente peut être nécessaire chez les patients diabétiques, obèses, présentant des facteurs de risques cardiovasculaires ou un désordre du métabolisme lipidique.	Après 1 mois de traitement puis tous les 3 mois.
Transaminases à jeun		Non applicable	Tous les 15 jours pendant 2 mois, puis tous les 3 mois. Si résultats supérieurs à la normale, contrôle hebdomadaire.

En cas d'élévation significative et persistante des transaminases ou des triglycérides, ou en cas de survenue de signes de pancréatite, une réduction de posologie voire une interruption du traitement doivent être envisagées.

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

Aussi, si vous êtes amené(e) à renouveler le traitement de cette patiente/ce patient, veuillez vous référer au Guide du médecin pour la prescription disponible auprès du laboratoire et sur le site internet de l'ANSM.

Bien confraternellement,

Annexe 11 : Lettre aux professionnels de santé (25 avril 2023) :
« Isotrétinoïne orale : 2 vidéos éducationnelles renforcent l'information
destinée aux patient·e·s sur le risque tératogène et les troubles
psychiatriques ».

Lettre aux professionnels de santé

25 avril 2023

Isotrétinoïne orale : 2 vidéos éducationnelles renforcent l'information destinée aux patient·e·s sur le risque tératogène et les troubles psychiatriques

Information destinée aux pharmaciens d'officine.

Madame, Monsieur,

Prenant en compte le nombre persistant de grossesses exposées à l'isotrétinoïne en France ainsi que la gravité des troubles psychiatriques potentiellement associés à ce médicament, en accord avec l'ANSM nous renforçons l'information des patient·e·s sur ces risques par la mise à disposition de **deux vidéos éducationnelles** :

- « **Isotrétinoïne orale et troubles psychiatriques et risque en cas de grossesse** »
- « **Isotrétinoïne orale et contraception obligatoire** ».

Ces vidéos sont accessibles à partir du **QR code ci-dessous accompagné de la mention « Vidéo à regarder »** :



Dès à présent ce QR code est apposé sur la **carte-patiente** remise par le dermatologue lors de la consultation d'initiation du traitement et qui doit être présentée à la pharmacie pour toute dispensation d'isotrétinoïne.

Il est également apposé sur la **brochure d'information destinée aux patient·e·s** et progressivement sur les **boîtes** des spécialités à base d'isotrétinoïne (*en face principale*).

Les vidéos sont accessibles depuis le site de l'ANSM dans un dossier thématique dédié à l'isotrétinoïne.

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/acne-severe-et-traitement-par-isotretinoine>

Informations complémentaires

En mars 2021 à la suite d'une audition publique, l'ANSM a souhaité renforcer l'information des patient·e·s sur les risques de tératogénéité et les troubles psychiatriques associés à la prise d'isotrétinoïne administrée par voie orale. Dans ce contexte des **vidéos éducationnelles** à l'attention des patient·e·s ont été élaborées, afin de :

- renforcer leur information sur les deux risques majeurs associés à l'isotrétinoïne administrée par voie orale (risque tératogène et de troubles psychiatriques),
- permettre un accès facilité à cette information durant toute la durée du traitement,
- favoriser le dialogue entre les patient·e·s et les professionnels de santé.

Un exemplaire de la carte-patiente est joint à ce courrier. Il est destiné à être conservé dans la pharmacie à titre d'exemple à montrer aux patientes qui n'en auraient pas connaissance.

Nous vous rappelons les points suivants :

- vérifiez que le résultat négatif du test de grossesse figure sur la carte-patiente ainsi que la signature et le cachet du médecin ;
- ne délivrez l'isotrétinoïne que si la prescription date de moins de 7 jours ;
- indiquez mensuellement sur la carte-patiente la date de délivrance accompagnée du cachet de la pharmacie.

Ces documents sont téléchargeables sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/tableau-marr/isotretinoine>).
 Vous pouvez également vous procurer les documents de réduction du risque (Brochures destinées aux patient-e-s, Carte-patiente et Guide du pharmacien) en les commandant directement auprès des laboratoires titulaires des AMM des spécialités concernées, voir coordonnées ci-dessous.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez : <https://ansm.sante.fr>

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation de l'isotrétinoïne orale et des outils de réduction du risque associés, vous pouvez contacter les services de pharmacovigilance et/ou d'information médicale des laboratoires concernés :

DCI	Dénomination	Titulaire de l'AMM
Isotrétinoïne	Isotrétinoïne Acnétrait Gé 5mg, 10mg, 20mg, capsule molle Isotrétinoïne Acnétrait 40mg, capsule molle	Laboratoire ARROW GENERIQUES Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 04 72 71 63 97
	Contraçné Gé 5mg, 10mg, 20mg, capsule molle Contraçné 40mg, capsule molle	Laboratoire BAILLEUL Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 56 33 11 11
	Curacné Gé 5mg, 10mg, 20mg, capsule molle Curacné 40 mg, capsule molle	Laboratoires PIERRE FABRE MEDICAMENT Information médicale et Pharmacovigilance Tél (n°vert) : 0 800 326 326
	Procuta® Gé 5mg, 10mg, 20mg, capsule molle Procuta® 40mg, capsule molle	Laboratoires EXPANSCIENCE Information médicale et Pharmacovigilance Tél (n°vert) : 0 800 10 20 05

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, en l'assurance de toute notre considération.

Laboratoire ARROW GENERIQUES	Laboratoire BAILLEUL	Laboratoires PIERRE FABRE MEDICAMENT	Laboratoires EXPANSCIENCE
<i>en qualité de Pharmacien responsable</i>	<i>en qualité de Pharmacien responsable (suppléant)</i>	<i>en qualité de Pharmacien responsable</i>	<i>en qualité de Pharmacien responsable</i>
Mme Sandrine PAITREULT	M ^{me} Carole ROUFFIAC	M ^r Pascal LEFRANÇOIS	M ^{me} Virginie LOURME

Annexe 12 : Guide iPLEDGE : “Recognizing Psychiatric Disorders in Adolescents And Young Adults”.



iPLEDGE[®]
Committed to Pregnancy Prevention

Recognizing Psychiatric Disorders in Adolescents And Young Adults

A guide to recognizing psychiatric disorders in
adolescents and young adults for prescribers
of isotretinoin





iPLEDGE[®]
Committed to Pregnancy Prevention

Recognizing Psychiatric Disorders in Adolescents And Young Adults

A Guide For Prescribers of Isotretinoin

Isotretinoin must not be used by patients who are or may become pregnant. There is an extremely high risk that severe birth defects will result if pregnancy occurs while taking isotretinoin in any amount, even for a short period of time. Potentially any fetus exposed during pregnancy can be affected. There are no accurate means of determining whether an exposed fetus has been affected.

Recognizing Psychiatric Disorders in Adolescents And Young Adults

A Guide For Prescribers of Isotretinoin

TABLE OF CONTENTS

Introduction	5
Depression	5
Suicide.....	7
Evaluating and referring patients for psychiatric disorders	8
Knowing when to refer	10

CONTRAINDICATIONS AND WARNINGS

Isotretinoin must not be used by patients who are or may become pregnant. There is an extremely high risk that severe birth defects will result if pregnancy occurs while taking isotretinoin in any amount, even for short periods of time. Potentially any fetus exposed during pregnancy can be affected. There are no accurate means of determining whether an exposed fetus has been affected.

Birth defects which have been documented following isotretinoin exposure include abnormalities of the face, eyes, ears, skull, central nervous system, cardiovascular system, and thymus and parathyroid glands. Cases of IQ scores less than 85 with or without other abnormalities have been reported. There is an increased risk of spontaneous abortion, and premature births have been reported.

Documented external abnormalities include: skull abnormality; ear abnormalities (including anotia, micropinna, small or absent external auditory canals); eye abnormalities (including microphthalmia); facial dysmorphism; cleft palate. Documented internal abnormalities include: CNS abnormalities (including cerebral abnormalities, cerebellar malformation, hydrocephalus, microcephaly, cranial nerve deficit); cardiovascular abnormalities; thymus gland abnormality; parathyroid hormone deficiency. In some cases death has occurred with certain of the abnormalities previously noted.

If pregnancy does occur during treatment of a patient who is taking isotretinoin, isotretinoin must be discontinued immediately, and the patient should be referred to an Obstetrician-Gynecologist experienced in reproductive toxicity for further evaluation and counseling.

SPECIAL PRESCRIBING REQUIREMENTS

Because of isotretinoin's teratogenicity and to minimize fetal exposure, isotretinoin is approved for marketing only under a special restricted distribution program approved by the Food and Drug Administration. This program is called iPLEDGE®. Isotretinoin must only be prescribed by prescribers who are registered and activated with the iPLEDGE Program. Isotretinoin must only be dispensed by a pharmacy registered and activated with the iPLEDGE Program, and must only be dispensed to patients who are registered and meet all the requirements of the iPLEDGE Program (see **PRECAUTIONS**).

WARNINGS

Psychiatric Disorders: Isotretinoin may cause depression, psychosis and, rarely, suicidal ideation, suicide attempts, suicide, and aggressive and/or violent behaviors. No mechanism of action has been established for these events (see ADVERSE REACTIONS: Psychiatric). Prescribers should read the brochure, *Recognizing Psychiatric Disorders In Adolescents And Young Adults: A Guide For Prescribers Of Isotretinoin*. Prescribers should be alert to the warning signs of psychiatric disorders to guide patients to receive the help they need. Therefore, prior to initiation of isotretinoin therapy, patients and family members should be asked about any history of psychiatric disorder, and at each visit during therapy patients should be assessed for symptoms of depression, mood disturbance, psychosis, or aggression to determine if further evaluation may be necessary. Signs and symptoms of depression, as described in the brochure *Recognizing Psychiatric Disorders In Adolescents And Young Adults*, include sad mood, hopelessness, feelings of guilt, worthlessness or helplessness, loss of pleasure or interest in activities, fatigue, difficulty concentrating, change in sleep pattern, change in weight or appetite, suicidal thoughts or attempts, restlessness, irritability, acting on dangerous impulses, and persistent physical symptoms unresponsive to treatment. Patients should stop isotretinoin and the patient or a family member should promptly contact their prescriber if the patient develops depression, mood disturbance, psychosis, or aggression, without waiting until the next visit. Discontinuation of isotretinoin therapy may be insufficient; further evaluation may be necessary. While such monitoring may be helpful, it may not detect all patients at risk. Patients may report mental health problems or family history of psychiatric disorders. These reports should be discussed with the patient and/or the patient's family. A referral to a mental health professional may be necessary. The physician should consider whether isotretinoin therapy is appropriate in this setting; for some patients the risks may outweigh the benefits of isotretinoin therapy.

Pseudotumor Cerebri: Isotretinoin use has been associated with a number of cases of pseudotumor cerebri (benign intracranial hypertension), some of which involved concomitant use of tetracyclines. Concomitant treatment with tetracyclines should therefore be avoided. Early signs and symptoms of pseudotumor cerebri include papilledema, headache, nausea and vomiting, and visual disturbances. Patients with these symptoms should be screened for papilledema and, if present, they should be told to discontinue isotretinoin immediately and be referred to a neurologist for further diagnosis and care (see ADVERSE REACTIONS: Neurological).

ADVERSE REACTIONS

Neurological: pseudotumor cerebri (see WARNINGS: Pseudotumor Cerebri), dizziness, drowsiness, headache, insomnia, lethargy, malaise, nervousness, paresthesia, seizure, stroke, syncope, weakness
Psychiatric: suicidal ideation, suicide attempts, suicide, depression, psychosis, aggression, violent behaviors (see WARNINGS: Psychiatric Disorders), emotional instability

Of the patients reporting depression, some reported that the depression subsided with discontinuation of therapy and recurred with reinstatement of therapy.

REPORTING ADVERSE EVENTS

Specific information about adverse events that may occur during isotretinoin therapy may be reported to the individual makers of isotretinoin and/or to the Food and Drug Administration MedWatch Program at 1-800-FDA-1088 or via www.fda.gov/medwatch/report.htm.

The contact information for specific brands of isotretinoin can be obtained by calling 1-866-495-0654 or via www.ipledgeprogram.com.

ISOTRETINOIN

Isotretinoin is a retinoid related to vitamin A. Patients should be advised against taking vitamin supplements containing vitamin A to avoid additive toxic effects.

Introduction

Mental health problems are underdiagnosed and undertreated.¹ Dermatologists and other isotretinoin prescribers often see patients who are otherwise healthy, and they may be among the only professionals who have opportunities to evaluate patients' mental health. Healthcare providers who recognize the signs and symptoms of psychiatric illness and respond appropriately can improve, and perhaps even save, their patients' lives.

Isotretinoin may cause depression, psychosis, and, rarely, suicidal ideation, suicide attempts, suicide, and aggressive and/or violent behaviors. Although causality has not been established for these reports, awareness of signs and symptoms may save your patient's life. This brochure provides an overview of depression. The goal of this brochure is to help you identify when a psychiatric consult is advisable.

You and your staff may feel uncomfortable evaluating your patients' mental health status. It is often difficult to distinguish clinical depression from other responses. It may also be difficult to decide whether erratic behavior may warrant psychiatric evaluation, especially if that behavior seems to be age-appropriate in a teenager. However, as with any specialized problem, you may identify patients who seem to need more than dermatologic care, and you may need to refer them to a specialist. Knowing when to make a referral for a patient who may be at psychiatric risk can make a major difference in the patient's life. In extreme cases, it can mean the difference between life and death.

Depression

Depression and suicidal tendencies are 2 important psychiatric conditions that may be observed in dermatology and family practice settings. This brochure provides an overview of depression because depression is the most commonly reported psychiatric adverse event in patients taking isotretinoin and is also a well-established risk factor for suicidal behavior.

Depression is characterized by symptoms that include intense, persistent sadness; anxiety; loss of pleasure from usual activities; and loss of energy.² These feelings can be normal responses to a negative life event, but clinical depression is either not triggered by such an event or is disproportionate to the trigger.³

Depression can be episodic. According to the National Comorbidity Survey, 16.2% (between and 35.1 million) of Americans will experience depression at some point during their lives, and 6.6% (between 13.1 and 14.2 million) are depressed in any given month.^{4,5} Several epidemiological studies reported that up to 8.3% of adolescents in the United States suffer from depression.⁶ Older adolescents experience more depressive symptoms than adults and comparable symptom persistence, suggesting that these adolescents may be at the highest risk for depression.⁷

Depression (Cont.)

Depression can take several forms: 3 of the most common are dysthymia, major depression, and bipolar disorder.² These 3 disorders are characterized by various combinations of the symptoms listed in Table 1. Note every patient exhibits all depressive symptoms. Some patients, especially adolescents, may display irritability instead of sadness.

TABLE 1. Symptoms of Depression

- Persistent sad, anxious, or “empty” mood
- Feelings of hopelessness, pessimism
- Feelings of guilt, worthlessness, helplessness
- Loss of interest or pleasure in hobbies and activities that were once enjoyed, including sex
- Decreased energy, fatigue, being “slowed down”
- Difficulty concentrating, remembering, making decisions
- Insomnia, early-morning awakening, or oversleeping
- Appetite and/or weight loss or overeating and weight gain
- Thoughts of death or suicide; suicide attempts
- Restlessness, irritability
- Persistent physical symptoms that do not respond to treatment, such as headaches, digestive disorders, and chronic pain
- Start acting on dangerous impulses
- Start seeing or hearing things that are not real

Table 1 modified from National Institute of Health. “Depression.” Available at: <http://www.nimh.nih.gov/publicat/depression.cfm#ptdep1>. Accessed February 23, 2005.

Dysthymia has characteristics similar to those of major depression but is not as disabling. People with dysthymia often function adequately but not at previous wellness levels, and are at risk for episodes of major depression. In major depression, a combination of symptoms prevents the patient from working, studying, and/or engaging in normal activities.

In bipolar disorder, the patient alternates between periods of depression (severe lows) and episodes of mania (severe highs).²

Symptoms of Mania²

- Abnormal or excessive elation
- Unusual irritability
- Decreased need for sleep
- Grandiose notions
- Increased talking
- Racing thoughts
- Increased sexual desire
- Markedly increased energy
- Poor judgment
- Inappropriate social behavior

Cause of Depression

The causes of depression are often multifactorial and may include:

- Genetic predisposition²
- Stress at home, work, or school²
- Loss of a parent or loved one⁸
- Alcohol or substance abuse⁹
- Breakup of a romantic relationship¹⁰
- Medications¹¹

Suicide

Suicide accounts for more than 30,000 American deaths each year. It is the third leading cause of death (after accidents and homicide) among people aged 15 to 24, which makes it responsible for more deaths in this age group than any physical illness.¹²⁻¹⁴ Of the total number of suicides among people ages 15 to 24 in 2001, 86% were male and 14% were female.^{15,16} Healthcare providers often miss the warning signs because patients may hide suicidal intent very successfully. In fact, 60% of people who commit suicide had seen a physician within 1 month of their deaths.⁹ Suicidal tendencies rarely arise spontaneously; 93% of people who commit suicide suffer from depression, schizophrenia, and/or substance abuse.¹⁷

Suicide (Cont.)

Up to 60% of adolescents and young adults think about suicide at some point,¹² but fortunately these thoughts usually pass. Few people who have suicidal thoughts make the attempt, and most attempts at suicide are unsuccessful.¹³ The following are some elements of a suicide risk assessment that can be used to determine the individual's risk level for suicide¹⁸:

- Ideation (thoughts of death or suicide)
- Suicidal intent
- Plan (specific time, place, and method)
- Means (e.g., a firearm in the house or a supply of drugs)

Women are twice as likely as men to attempt suicide, but men are 4 times more likely to be successful. Women usually use means from which they may be rescued, such as a drug overdose,¹⁹ whereas men tend to use firearms or automobiles. Firearms are used in 55% of all completed suicides.¹³

Despite a patient's attempt to hide suicidal thoughts, he or she may send deliberate warning signals, some of which can be explicit.² Every mention or discussion of "killing myself" should be treated with utmost seriousness.

Evaluating and Referring Patients for Psychiatric Disorders

Although only 5% of the population is depressed at any given time,²⁰ the incidence has been found to be closer to 15% to 20% in primary care settings.²¹ Given that 1 in 5 patients who come to your office may have some degree of depression, a few questions can identify patients who may be at risk.

It is important to find out whether a patient is under care or has ever been under care for an emotional problem or psychiatric disorder, particularly depression. Knowing a patient's current medications, for example, if he or she is taking antidepressants, can further identify those patients who may be at even greater risk than the general population.

Talking About Depression

Although it can be awkward to explain to a patient that he or she may have signs of depression (or any mental illness), the awkwardness can be minimized by reminding the patient that:

- Depression is very common
- It matches some of the symptoms the patient described
- It is treatable

Assessments: Depression

While taking a history, the prescriber should suspect the likelihood of depression if the patient has symptoms such as⁶:

- Persistent sad or irritable mood
- Loss of interest in activities once enjoyed
- Significant change in appetite or body weight
- Difficulty sleeping or oversleeping
- Psychomotor agitation or retardation
- Loss of energy
- Feelings of worthlessness or inappropriate guilt
- Difficulty concentrating
- Recurrent thoughts of death or suicide

In children and young adolescents, other signs to look for include⁶:

- Frequent, vague, non-specific physical complaints such as headaches, muscle aches, stomach aches, or tiredness
- Frequent absences from school or poor performance in school
- Talk of or efforts to run away from home
- Outbursts of shouting, complaining, unexplained irritability, or crying
- Being bored
- Lack of interest in playing with friends
- Alcohol or substance abuse
- Social isolation, poor communication
- Fear of death
- Extreme sensitivity to rejection or failure
- Increased irritability, anger, or hostility
- Reckless behavior
- Difficulty with relationships

The prescriber should also discuss with the patient:

- Alcohol or substance abuse
- Chronic pain
- Real or perceived disfigurement

Studies indicate that acne is associated with symptoms such as social embarrassment, low self-esteem, and anxiety, but an association of acne with frank depressive disorders has not been established, nor has treatment of acne by itself been shown to ameliorate frank depressive disorders.²²⁻²⁴

Evaluating and Referring Patients for Psychiatric Disorders (Cont.)

Assessments: Suicide

Psychiatric specialists have identified several factors for suicide risk. These include¹⁹:

- Presence or history of depression, bipolar disorder, or other psychiatric disorder
- Access to firearms in the home
- Family history of suicide or violence, including abuse
- Poor physical health, chronic illness, or chronic pain
- Alcohol or substance abuse
- Previous suicide attempt

It is important to note that depression itself is a major risk factor for suicidal behavior.¹⁹ Thus, special attention is needed when prescribing drugs that may cause depression. An association with isotretinoin should be considered in patients with signs and symptoms of depression, even in the presence of other life stressors. Discontinuation of isotretinoin may be insufficient intervention and a formal psychiatric evaluation should be conducted. It is also important to note that signs and symptoms of depression are not included in all reported cases of suicidal behavior. It is not known if this means the signs were masked by the patient, unrecognized by observers, or if the suicidal tendency arose impulsively. It is important that patients taking isotretinoin be made aware of this so that they might recognize any such signs and symptoms. Patients (and parents, if the patient is a minor) should be instructed to stop isotretinoin and seek immediate medical help.

Talking with patients about suicide does not encourage or remind them that suicide is an option.¹⁹

Knowing When to Refer

You should refer the patient to a psychiatric specialist for further evaluation if any of the following apply:

- Risk factor(s) for suicide is (are) present
- The patient has, or may have, clinical depression or bipolar disorder, or if the prescriber believes that there may be a problem but cannot classify it
- The patient has expressed interest in, or spontaneously mentioned, suicide
- There is any question about the patient's safety

Summary

Prescribers who are alert to the warning signs of psychiatric disorders can guide patients to receive the help they need. Observing patients for signs of depression and suicidal ideation, and referring appropriate patients to a psychiatric specialist, need not be complicated. The benefits to patients can be immense, even life saving.

References

1. Brody DS, Dietrich AJ, DeGruy F III, Kroenke K. The depression in primary care tool kit. *Int J Psychiatry Med.* 2000;30:99-110.
2. National Institute of Mental Health. Depression. Available at: <http://www.nimh.nih.gov/publicat/depression.cfm#ptdep1>. Accessed February 23, 2005.
3. Beers MH, Fletcher AJ, Jones TV, Porter R, Berkwitz M, Kaplan JL, eds. *The Merck Manual of Medical Information: Home Edition*. Sec. 7, Ch 101. Depression and Mania. Available at: <http://www.merck.com/mmhe/sec07/ch101/ch101a.html>. Accessed February 23, 2005.
4. RC, Berglund P, Demler O, et al. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289:3095-3105.
5. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry.* 1994;151:979-986.
6. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35:1427-1439.
7. Wight RG, Sepulveda JE, Aneshensel CS. Depressive symptoms: how do adolescents compare with adults. *J Adolesc Health.* 2004;34:314-323.
8. Wells VE, Deykin EY, Klerman GL. Risk factors for depression in adolescence. *Psychiatr Dev.* 1985;3:83-108.
9. Jacobs DG, Deutsch NL. Recognizing suicide potential in women. *Women's Health in Primary Care.* 1998;1:560-571.
10. Monroe SM, Rhode P, Seeley JR, Lewinsohn PM. Life events and depression in adolescence: relationship loss as a prospective risk factor for first onset of major depressive disorder. *J Abnorm Psychol.* 1999;108:606-614.
11. Medications. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:354-356.
12. Zaph R II. Adolescent suicide attempts. Available at: http://www.fe.psu.edu/~exs194/Adolescent_Failed_Attempts.htm. Accessed April 24, 2001.
13. National Institute of Mental Health. Suicide facts. Available at: <http://www.nimh.nih.gov/suicideprevention/suifact.cfm>. Accessed February 23, 2005.
14. NCHS (National Center for Health Statistics). *Health, United States, 2004, with Chartbook on Trends in the Health of Americans*. Hyattsville Md. 2004.
15. CDC (Centers for Disease Control). Suicide: Fact Sheet. National Center for Injury Prevention and Control. <http://www.cdc.gov/ncipc/factsheets/suifacts.htm>. Accessed March 3, 2005.
16. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2001. *National Vital Statistics Report.* 2003;52(9):1-86.
17. Goodwin FK, Runck BL. Suicide intervention. In: Jacobs D, ed. *Suicide and Clinical Practice*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1992:1-21.
18. Buchanan AR, Wilson W, Woods BN. Practice of Suicide Assessment: Strategies and Tools. Available at: http://images2.clinicaltools.com/images/pdf/practice_of_suicide_assessment_strategies_and_tools.pdf. Accessed May 2, 2005.
19. Screening for suicide risk. *Guide to Clinical Preventive Services, 2nd ed. Mental Disorders and Substance Abuse*. Available at: <http://cpmcnet.columbia.edu/texts/gcps/gcps0060.html>. Accessed February 23, 2005.
20. Screening for Depression. *Guide to Clinical Preventive Services, 2nd ed. Mental Disorders and Substance Abuse, U.S. Preventive Services Task Force*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion, 1996. Available at: <http://cpmcnet.columbia.edu/texts/gcps/gcps0059.html>. Accessed April 29, 2005.
21. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289:3095-3105.
22. Niemeier V, Kupfer J, Demmelbauer-Ebner M, Stangier U, Effendy I, Gieler U. Coping with acne vulgaris. Evaluation of the chronic skin disorder questionnaire in patients with acne. *Dermatology.* 1998;196:108-115.
23. Kellet SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Brit J Dermatol.* 1999;140:273-282.
24. 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;17:25-3

TRAITEMENT DE L'ACNÉ PAR ISOTRÉTINOÏNE : FOCUS SUR LES EFFETS INDÉSIRABLES PSYCHIATRIQUES

Résumé en Français :

L'acné est une dermatose chronique et courante, débutant en général à l'adolescence et persistant parfois à l'âge adulte. L'isotrétinoïne est un traitement efficace de dernière intention de l'acné sévère. Cependant, cette molécule présente une toxicité importante, liée à un manque de spécificité. Parmi les divers effets indésirables de l'isotrétinoïne, un lien entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition d'effets indésirables psychiatriques (dépression, suicide, psychose...) semble exister mais est aujourd'hui controversé. Ainsi, dans ce travail, après avoir fait un rappel sur la peau, la glande sébacée et l'acné, d'une part, et sur l'isotrétinoïne systémique, d'autre part, une revue des preuves disponibles de ce potentiel lien ont été discutées (rapports de cas, études cliniques, données expérimentales en faveur d'un effet sur le système nerveux central). Une majorité des études cliniques populationnelles conduites au fil du temps n'a pas mis en évidence de lien entre la prise d'isotrétinoïne et l'apparition d'effets secondaires neuropsychiatriques, mais certaines d'entre elles, au contraire, ont montré une amélioration de ces troubles lors du traitement. A l'inverse, les travaux menés à partir de rapports de cas semblent montrer une association possible entre le traitement et les effets neuropsychiatriques. En outre, la preuve de l'existence d'un lien entre isotrétinoïne et troubles neuropsychiatriques est appuyée par la mise en évidence d'un mécanisme d'action plausible du médicament au niveau du SNC. Malgré la difficulté à mettre en évidence un lien entre isotrétinoïne et risque psychiatrique, ce dernier ne peut être exclu. Ainsi, dans un souci de vigilance continue et face aux rapports de cas neuropsychiatriques encore trop nombreux, il est indispensable que les mesures de minimisation du risque psychiatrique soient renforcées et réévaluées continuellement, afin qu'un jour, ce risque puisse être totalement maîtrisé.

Résumé en Anglais :

Acne is a common, chronic dermatosis, usually starting in adolescence and sometimes persisting into adulthood. Isotretinoin is an effective last-line treatment for severe acne. However, this molecule is highly toxic, due to a lack of specificity. Among the various adverse effects of isotretinoin, a link between isotretinoin use and the development of psychiatric side effects (depression, suicide, psychosis, etc.) seems to exist, but is currently controversial. Hence, in this work, after a review of skin, sebaceous gland and acne on the one hand, and systemic isotretinoin on the other, a review of the available evidence of this potential link was discussed (case reports, clinical studies, experimental data in favor of an effect on the central nervous system). The majority of population-based clinical studies conducted over the years have not demonstrated a link between isotretinoin use and the onset of neuropsychiatric side-effects; on the contrary, some have shown an improvement in these disorders during treatment. On the other hand, work based on case reports seems to show a possible association between treatment and neuropsychiatric effects. In addition, evidence of a link between isotretinoin and neuropsychiatric disorders is supported by the identification of a plausible mechanism of action of the drug at CNS level. Despite the difficulty of establishing a link between isotretinoin and psychiatric risk, the latter cannot be ruled out. Thus, in the interests of ongoing vigilance, and in view of the still excessive number of neuropsychiatric case reports, it is vital that measures to minimize psychiatric risk are reinforced and continually reassessed, so that one day, this risk can be totally controlled.