

■ Revues générales

Prescription de l'isotrétinoïne en 2017

RÉSUMÉ : L'isotrétinoïne orale est un rétinoïde indiqué en deuxième intention dans le traitement de l'acné sévère (acné nodulaire, acné *conglobata* ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives), lorsque les traitements classiques comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique n'ont pas été efficaces.

Les effets secondaires possibles sont la tératogénicité lors de l'exposition au cours d'une grossesse, les troubles lipidiques et hépatobiliaires, la photosensibilité et la sécheresse oculaire. L'association à la survenue de troubles psychiatriques ou de maladies inflammatoires du tube digestif est controversée. Le respect des règles de prescription est impératif pour conserver l'isotrétinoïne dans l'arsenal thérapeutique de l'acné.



F. BALLANGER-DESOLNEUX
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

L'acné est une pathologie multifactorielle qui constitue le premier motif de consultation en dermatologie libérale. Les tableaux cliniques sont très variés. La fréquence des formes modérées à sévères d'acné est évaluée entre 20 et 35 % en fonction des études. Dans ces cas, l'isotrétinoïne est le seul traitement véritablement efficace. Malgré ses effets secondaires potentiels, elle améliore significativement la qualité de vie des patients.

■ Prescription d'isotrétinoïne : pour qui ?

L'isotrétinoïne orale est un rétinoïde indiqué en deuxième intention dans le traitement de l'acné sévère (acné nodulaire, acné *conglobata* ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives), lorsque les traitements classiques comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique n'ont pas été efficaces.

Le degré de sévérité de l'acné s'apprécie en fonction du nombre de lésions, de leur caractère inflammatoire ou non, de la présence de nodules, de l'étendue des lésions sur la surface cutanée, de l'importance des cicatrices et de la réponse

aux traitements déjà prescrits. Selon l'échelle d'évaluation clinique de l'acné, l'échelle GEA (*Global Evaluation Acne*), l'acné sévère correspond aux grades 4 (*fig. 1*) et 5 (*fig. 2*).

Les recommandations européennes ne permettent pas d'utiliser l'isotrétinoïne en première ligne. Cependant, la mise en route trop tardive de l'isotrétinoïne est souvent associée à un risque cicatriciel



Fig. 1 : Acné sévère.

Revue générale



Fig. 2 : Acné très sévère.



Fig. 3 : Cicatrices d'acné.

plus élevé (fig. 3). Ainsi, en cas d'acné de grade 5, un consensus professionnel se dégage pour proposer d'emblée l'isotrétinoïne *per os*.

L'isotrétinoïne est un tératogène puissant, provoquant des malformations graves chez l'enfant à naître après une exposition pendant la grossesse. Ainsi, l'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisée chez les femmes enceintes. Chez

les femmes en âge de procréer, une contraception efficace est indispensable.

Prescription d'isotrétinoïne : par qui ?

Compte tenu du caractère tératogène de l'isotrétinoïne, un programme de prévention des grossesses (PPG) est en place depuis 1997 en France et une surveillance spécifique est assurée depuis sa commercialisation.

Deux études récentes, réalisées à partir des données de l'Assurance Maladie, ont mis en évidence un respect insuffisant des conditions de prescription et de délivrance. En conséquence, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a décidé de restreindre dorénavant la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues. Les renouvellements de prescription peuvent toutefois être effectués par tout médecin [1].

Nombre de prescriptions d'isotrétinoïne

Le nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale a baissé de 44,1 % entre 2007 et 2011. Les données actualisées au 31 décembre 2013 montrent une rupture de tendance à partir de 2012, avec une stabilisation du nombre d'initiations. Depuis 2012, le nombre annuel de sujets initiant un traitement par isotrétinoïne orale en France est stable et peut être estimé à environ 60 000 [2].

Mécanismes d'action et effets secondaires

L'isotrétinoïne a de multiples mécanismes d'action : action sébosuppressive (par apoptose des sébocytes et diminution de la production de sébum), action anti-inflammatoire (par inhibition du récepteur TLR2 [*Toll-like receptor*] et diminution de la produc-



Fig. 4 : Paronychies sous isotrétinoïne.

tion de cytokines pro-inflammatoires en réponse à *P. acnes*) et inhibition de certaines hormones impliquées dans la pathogénie de l'acné.

Les effets secondaires mentionnés sont la tératogénicité lors de l'exposition au cours d'une grossesse, les troubles psychiatriques, les troubles lipidiques et hépatobiliaires, la photosensibilité et la sécheresse oculaire. Plus rarement, des paronychies sont possibles, liées à de fortes doses d'isotrétinoïne (fig. 4). Cela s'expliquerait par l'accumulation de squames sur les rebords unguéaux, qui agiraient comme des corps étrangers entraînant inflammation et tissu de granulation. Par ailleurs, la fragilité de l'ongle favoriserait la formation d'épérons unguéaux qui, par traumatisme des tissus périunguéraux, majoreraient l'inflammation [3].

Modalités de prescription et recommandations

Avant la mise en route du traitement, il convient de vérifier l'absence de contre-indication et de rechercher des antécédents psychiatriques personnels ou familiaux. Le patient doit être informé de la longueur du traitement, des effets secondaires possibles, de la nécessité d'un suivi biologique et d'une contraception indispensable chez les jeunes femmes. Un carnet d'information doit lui être remis.

I Revues générales

La dose initiale est de 0,5 mg/kg/jour, avec augmentation progressive possible en fonction de la tolérance clinique et biologique jusqu'à 1 mg/kg/jour. La survenue d'une aggravation en début de traitement est possible et doit être expliquée au patient.

En cas d'acné très rétentive, l'isotrétinoïne doit être débutée à des doses plus faibles (0,2 à 0,3 mg/kg) pour réduire le risque d'exacerbation sévère (acné *fulminans*). L'association à des extractions de comédons (nettoyage de peau dermatologique) avant la mise en route de l'isotrétinoïne permet de limiter ce risque. Néanmoins, en cas de poussée inflammatoire sévère en début de traitement, une corticothérapie orale peut être débutée, parfois associée à une diminution de la dose d'isotrétinoïne. Un suivi régulier en consultation est indispensable pendant toute la durée du traitement pour évaluer l'efficacité, la tolérance et adapter les doses.

Chez les sujets féminins, le programme de prévention des grossesses prévoit que la prescription et la délivrance se feront uniquement sur présentation du carnet-patient et dans les conditions suivantes :

- recueil de l'accord de soins et de contraception et remise du carnet-patient complété avant la première prescription ;
- réalisation d'un test de grossesse en laboratoire avec résultat négatif dans les 3 jours précédant chaque prescription et 5 semaines après la fin du traitement ;
- ordonnance limitée à 1 mois de traitement ;
- délivrance dans les 7 jours suivant la prescription ;
- délivrance après vérification de l'ensemble des mentions obligatoires devant figurer sur le carnet-patient (formulaire d'accord de soins et de contraception complété et signé par la patiente, date et résultat du test de grossesse sérologique négatif) ;
- mention de la date de délivrance sur le carnet-patient.

Actualisation des documents associés à la prescription d'isotrétinoïne

Afin d'accompagner les médecins, les pharmaciens et les patient(e)s dans la prescription, la délivrance et le suivi du traitement, les documents de minimisation des risques ont été actualisés :

- un guide du médecin pour la prescription ;
- un guide du pharmacien pour la délivrance ;
- un nouveau formulaire d'accord de soins et de contraception pour la patiente ;
- des brochures d'information destinées aux hommes et aux femmes traités par isotrétinoïne orale ;
- le carnet-patient de suivi pour les femmes.

De nouvelles mesures de minimisation des risques ont été mises en place récemment, avec notamment dans le guide du médecin :

- un courrier de liaison entre le dermatologue et le médecin traitant (et/ou le médecin en charge de la contraception) pour l'informer de la mise sous traitement d'un(e) patient(e) et pour l'accompagner dans le bon usage en termes de surveillance clinique et biologique ;
- un outil d'aide au dialogue entre le prescripteur et le patient concernant le risque potentiel de troubles psychiatriques.

Dose cumulée

Selon les recommandations, une dose cumulée de 120-150 mg/kg d'isotrétinoïne est nécessaire à atteindre pour limiter les risques de rechute d'acné. Il a été démontré que la poursuite du traitement au-delà de cette dose cumulée n'entraînait aucun bénéfice supplémentaire notable. Mais ces données sont basées sur des études de faible puissance où sont incluses à la fois des acnés nodulo-kystiques sévères et des acnés modérées à sévères [4].

L'étude rétrospective sur 6 ans de Rademaker a repris les réponses cliniques de 1 453 patients sous isotrétinoïne. Les doses journalières variaient de 10 mg par semaine à 1,1 mg/kg/jour. Les doses cumulées allaient de 1 à plus de 300 mg/kg et la durée du traitement allait de 8 semaines à 5 ans. La rechute d'acné était définie par la nécessité de faire une nouvelle cure d'isotrétinoïne. Les résultats montraient que les patients nécessitant une seconde cure étaient majoritairement des femmes, avaient reçu une dose journalière plus élevée (0,71 vs 0,58 mg/kg) et avaient reçu une dose cumulée plus élevée (126 vs 101 mg/kg). L'isotrétinoïne induit une apoptose des glandes sébacées et c'est la durée de cet effet qui est importante. Après une cure à 1 mg/kg/jour, les glandes sébacées mettent plusieurs mois à se régénérer. Des doses plus faibles induisent une faible apoptose sébacée mais, grâce à une prise prolongée, il n'y aurait pas de réduction de l'effet clinique. Ainsi, chaque traitement est individuel. Plus que la dose journalière ou la dose cumulée, il apparaît important que le traitement soit poursuivi plus de 2 mois après la disparition de l'acné pour limiter les risques de rechute [5].

Néanmoins, cela est à moduler en fonction des patients et de certains facteurs prédictifs de rechute : antécédents familiaux d'acné, association à des anomalies hormonales telles qu'un syndrome des ovaires polykystiques, atteinte du tronc, importance du nombre de comédons.

Modalités de prise

L'administration de l'isotrétinoïne se fait classiquement en une prise le soir au cours d'un repas. Les effets cliniques et biologiques de l'administration de l'isotrétinoïne en deux prises par jour ont été étudiés : l'amélioration clinique était significative dans les deux cas. En revanche, les effets secondaires biologiques étaient significativement moins

Revue générale

POINTS FORTS

- L'isotrétinoïne orale est indiquée en deuxième intention dans le traitement de l'acné sévère (acné nodulaire, acné *conglobata* ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives), lorsque les traitements classiques comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique n'ont pas été efficaces.
- La prescription initiale d'isotrétinoïne est restreinte aux dermatologues mais le renouvellement peut être fait par tout médecin
- Les prescriptions d'isotrétinoïne à des femmes en âge de procréer doivent se limiter à 30 jours de traitement et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription. Celle-ci 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.
- À ce jour, le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques n'est pas établi au niveau d'une population de patients ; cela n'élimine pas un risque individuel.
- À ce jour, il n'y a pas de lien de causalité établi entre isotrétinoïne et MICI.

fréquents chez les patients séparant la dose en deux prises [6].

Suivi biologique

Le traitement par isotrétinoïne orale peut modifier les taux de lipides sanguins (cholestérol, triglycérides) et les taux d'enzymes hépatiques (transaminases). Un suivi biologique de ces paramètres est donc classiquement proposé à 1 mois puis tous les 3 mois.

Lee *et al.* se sont intéressés à la fréquence de survenue d'anomalies biologiques sous traitement par isotrétinoïne. Les auteurs ont répertorié les études cliniques incluant des patients acnéiques de 9 à 35 ans traités par isotrétinoïne à la dose de 40 mg par jour ou plus pendant au moins 4 semaines, sans autre traitement associé. Cette méta-analyse montre que, dans la majorité des études, il n'est pas observé d'élévation significative du

cholestérol total, HDL-C, LDL-C, triglycérides ni des enzymes hépatiques.

Au regard de ces résultats, il semble qu'un monitoring biologique plus espacé que ce que nous faisons classiquement serait suffisant : il est proposé de faire un contrôle du bilan biologique après 2 mois d'isotrétinoïne et, dans le cas de normalité, le suivi est à adapter à chaque patient en fonction des antécédents, du contexte de prise de médicaments hépatotoxiques et d'estroprogestatifs [7].

Association aux anti-H1

Une étude randomisée comparative a inclus 40 patients ayant une acné modérée : 20 patients traités par 20 mg d'isotrétinoïne et 20 patients traités par 20 mg d'isotrétinoïne + 5 mg de desloratadine pendant 12 semaines. Les résultats montraient une diminution significative du nombre total de lésions, du nombre de

lésions inflammatoires et du nombre de lésions rétentionnelles dans le groupe traité par anti-H1 par rapport au groupe témoin. Il était observé moins de poussées inflammatoires dans le groupe traité par anti-H1.

La desloratadine réduirait l'inflammation et la production sébacée, et pourrait avoir un effet synergique et minimiser les effets secondaires de l'isotrétinoïne. Cependant, les effectifs de l'étude sont faibles et il s'agit de petites doses d'isotrétinoïne. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer ce résultat [8].

Effets secondaires controversés

1. Dépression et idées suicidaires

La dépression est plus fréquente chez les patients acnéiques. L'acné en soi est un facteur de risque d'anxiété et de dépression. Les études réalisées ces dernières années en dermatologie concluent que l'isotrétinoïne, utilisée chez des patients présentant une acné modérée à sévère, améliore les symptômes dépressifs et anxieux. En effet, l'amélioration de l'acné par l'isotrétinoïne améliore la qualité de vie et donc les symptômes psychiatriques.

Cependant, du point de vue des psychiatres, l'isotrétinoïne a un effet reconnu sur le métabolisme cérébral. Notamment, une réduction significative du métabolisme orbitofrontal (région associée à la dépression) a été observée après 4 mois de traitement par isotrétinoïne. Il existe probablement une susceptibilité personnelle à prendre en compte, en recherchant des antécédents familiaux de syndromes dépressifs ou de bipolarité ou des antécédents personnels de dépression. Par ailleurs, il existe un lien entre la réduction du métabolisme orbitofrontal et les céphalées sous traitement. Ainsi, les sujets présentant des céphalées sous isotrétinoïne seraient plus susceptibles

■ Revues générales

de développer des troubles psychiatriques tels qu'une dépression [9].

À ce jour, le lien entre la prise d'isotrétinoïne et la survenue de troubles psychiatriques n'est donc pas établi au niveau d'une population de patients. Cela n'élimine pas un risque individuel indétectable par les études, comme en témoignent certains cas rapportés et une étude d'imagerie fonctionnelle.

Une surveillance neuropsychique des patients est donc indispensable sous traitement par isotrétinoïne. En pratique, il convient, à chaque consultation, de rechercher un changement de comportement. Les céphalées pourraient constituer un signe d'alerte. Le remplissage du score ADRS (*Adolescent depression rating scale*) à chaque consultation constitue une aide précieuse [10].

2. Maladies inflammatoires du tube digestif (MICI)

Le lien entre acné et MICI a été soulevé. Les études épidémiologiques réalisées à ce sujet mettent en évidence une relation temporelle compatible (c'est-à-dire que la prise d'isotrétinoïne précède la survenue de la MICI). Cependant, il existe le plus souvent un début insidieux avec des symptômes de MICI existant bien avant que le diagnostic soit posé. Pris dans leur ensemble, les résultats des différentes études cas-témoins et de cohorte ne montrent pas, à ce jour, de lien de causalité entre isotrétinoïne et risque de MICI [11, 12]. La prescription d'isotrétinoïne est donc possible chez un patient ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique (RCH), en accord avec le gastroentérologue et avec augmentation progressive des doses.

■ Isotrétinoïne et chirurgie

Le nombre de patients sous isotrétinoïne et souhaitant ou nécessitant un geste chirurgical, parfois à visée esthétique, a augmenté ces dernières

années. Selon la revue de la littérature de Ungarelli *et al.*, même si l'isotrétinoïne interfère probablement avec la cicatrisation, il n'a pas été rapporté de troubles de la cicatrisation cutanée. Le risque semble donc faible, voire absent. Il n'a pas été rapporté d'augmentation du risque d'infection du site opératoire. Cependant, une attention particulière doit être apportée dans le cas de chirurgie relative à l'appareil musculo-squelettique. L'isotrétinoïne peut entraîner des dommages musculaires et le risque de nécrose est significativement augmenté. Un arrêt de l'isotrétinoïne 30 jours avant la chirurgie est recommandé [13].

Concernant, la chirurgie ophtalmologique, il est clairement contre-indiqué de pratiquer une chirurgie réfractive par laser (Lasik) sous isotrétinoïne : un délai de 6 mois après l'arrêt du traitement est recommandé [14].

■ Conclusion

L'isotrétinoïne est un traitement efficace de l'acné sévère, que le dermatologue ne doit pas avoir peur de prescrire en respectant les recommandations. Il convient de ne pas minimiser l'importance de l'acné auprès du patient, car le retentissement en matière de qualité de vie est souvent majeur. La guérison des acnés sévères par l'isotrétinoïne se traduit le plus souvent par une amélioration de l'image de soi et des conséquences psychologiques qui découlent de l'acné.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. À propos de l'isotrétinoïne orale. Questions/Réponses. Novembre 2015.
2. ANSM. Étude des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France. Période 2007-2013.
3. FIGUEIRAS DA, RAMOS TB, MARINHO AK *et al.* Paronychia and granulation tissue formation during treatment with isotretinoin. *An Bras Dermatol*, 2016;91:223-225.

4. TAN J, KNEZEVIC S, BOYAL S *et al.* Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120-150 mg/kg. *J Cutan Med Surg*, 2016;20:13-20.
5. RADEMAKER M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol*, 2016;55:518-523.
6. AHMAD HM. Analysis of clinical efficacy, side effects and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther*, 2015;28:151-157.
7. LEE YH, SHARNITZ TP, MUSCAT J *et al.* Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2016;152:35-44.
8. LEE HE, CHANG IK, KIM CD *et al.* Effect of antihistamine as an adjuvant treatment of isotretinoin in acne: a randomized, controlled comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1654-1660.
9. LUDOT M, MOUCHABAC S, FERRERI F. Interrelationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry*, 2015;5:222-227.
10. MISERY L, FETON-DANOU L, CONSOLI A *et al.* Isotrétinoïne et dépression à l'adolescence. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:118-123.
11. COUGHLIN SS. Clarifying the purported association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *J Environ Health Sci*, 2015;1. doi: 10.15436/2378-6841.15.007.
12. RACINE A, CUERQ A, BIJON A *et al.* Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwide study. *Am J Gastroenterol*, 2014;109:563-569.
13. UNGARELLI LF, HETEM CM, FARINA JUNIOR JA. Is It Safe to Operate on Patients Taking Isotretinoin? *Aesthetic Plast Surg*, 2016;40:139-148.
14. MALIK M, SIMPSON RC, VARMA S. Isotretinoin as contraindication. *BMJ*, 2011;342:d3353.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.