Revues générales

Prescription actuelle de l'isotrétinoïne en pratique quotidienne

RÉSUMÉ : La découverte des rétinoïdes par les laboratoires Hoffmann-La Roche a constitué une avancée extraordinaire en thérapeutique dermatologique.
Dans le cas de l'acné, la mise sur le marché français de l'isotrétinoïne *per os* (Roaccutane), en 1986, a révolutionné le traitement de cette affection parfois délétère, cette molécule étant la seule à pouvoir la "guérir" véritablement.
L'inconvénient majeur des rétinoïdes (et notamment de l'isotrétinoïne) est leur tératogénicité, comme la vitamine A dont ils dérivent. Cela a conduit les autorités sanitaires de tous pays à mettre en place dans le traitement de l'acné par l'isotrétinoïne *per os* un programme de prévention de la grossesse (PPG), particulièrement sévère en France. La survenue ultérieure de possibles troubles psychiatriques a également nécessité de nouvelles recommandations.
Pour autant, si la prescription de l'isotrétinoïne en France est très bien codifiée et encadrée par les recommandations de la HAS, certains problèmes demeurent non résolus plus de 30 ans après sa mise sur le marché, à savoir les poussées gravissimes d'acné déclenchées par l'isotrétinoïne, et le traitement des récidives.

D. LEHUCHER-CEYRAC
Dermatologue, PARIS.

Les poussées gravissimes d'acné

Selon les recommandations de la HAS revues par la Société Française de Dermatologie (SFD) en 2015, la prescription de l'isotrétinoïne doit être réservée aux "*acnés sévères et très sévères ayant un potentiel cicatriciel important*". Ces poussées gravissimes, parfois fulminantes, post-isotrétinoïne, difficiles à maîtriser quand elles se déclarent, peuvent être justement responsables de séquelles cicatricielles très disgracieuses. N'y a-t-il pas contradiction (***fig. 1***)?

"*Les facteurs impliqués dans ces poussées sont au nombre de 3 : le jeune âge des patients (variable), l'acné inflammatoire++ à composante rétentionnelle majeure++, non prise en charge avant le début de l'isotrétinoïne, la dose quotidienne (DQ) d'isotrétinoïne forte égale ou supérieure à 0,5 mg/kg/j (constants).*" [1]

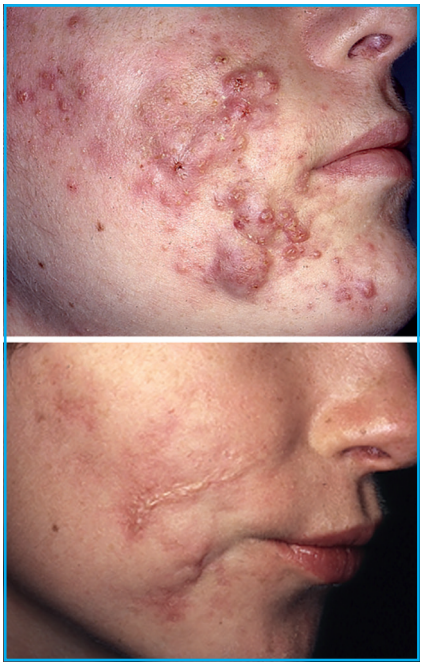

Fig. 1 : Poussée d'acné post-isotrétinoïne et cicatrices.

Revues générales

Dans les recommandations de la SFD de 2015, l'isotrétinoïne est indiquée en seconde intention dans les acnés de grade 3 et 4 (GEA équivalent à l'échelle de Cunliffe) et en première intention dans les acnés de grade 5, pour lesquelles il est précisé de façon discrète : "*L'évacuation des lésions rétentionnelles par microchirurgie pourra être proposée avant l'instauration de l'isotrétinoïne afin de diminuer le risque de poussées inflammatoires sévères survenant parfois en début de traitement (accord d'experts). Pour les formes avec forte composante rétentionnelle, l'isotrétinoïne doit être débutée à doses plus faibles (0,2 à 0,3 mg/kg/j) afin de réduire les risques d'exacerbation aiguë et sévère (acné fulminante). (accord d'experts).*"

Trois questions se posent alors :

- Pourquoi ces deux recommandations essentielles pour éviter les poussées ("*évacuation des lésions rétentionnelles*" et "*début à doses plus faibles*", inférieures à 0,5 mg/kg/j) ne s'appliquent-elles pas à toutes les acnés traitées par isotrétinoïne ?

- Pourquoi est-il écrit "*l'évacuation des lésions rétentionnelles pourra être proposée*" au lieu de "*devra être proposée*" ?

- Pourquoi les deux recommandations ne sont-elles pas rappelées dans le *Vidal* et à chaque praticien susceptible de prescrire l'isotrétinoïne, au même titre que le PPG ou les troubles psy ?

Le traitement des poussées fulminantes d'acné repose, selon un consensus général, sur l'association corticothérapie et isotrétinoïne. Mais lorsque l'isotrétinoïne est le facteur déclenchant, que faire ? En premier lieu, il faut stopper l'isotrétinoïne, responsable de la poussée, et non diminuer ou augmenter la dose (***fig. 2A***) comme il est classique de l'entendre. D'où la question légitime : sur quels arguments repose cette *suggestion thérapeutique de poursuivre l'isotrétinoïne* pour le moins contradictoire ?

Fig. 2 : Guillaume, 16 ans. **A :** 4 mois d'isotrétinoïne à doses croissantes. **B :** Après 10 semaines de clindamycine et rifampicine puis 2 mois d'isotrétinoïne microdosée.

La corticothérapie recommandée par tous, vite efficace sur les signes généraux, est très insuffisante sur les signes dermatologiques. Si elle n'est pas associée à l'évacuation des lésions rétentionnelles et, surtout, si l'isotrétinoïne n'est pas arrêtée définitivement, elle peut être responsable d'un cercle vicieux avec poussée de lésions inflammatoires lors du sevrage de la corticothérapie ou lors de la reprise de l'isotrétinoïne comme nous l'avons montré en 2014 [2]. Dans notre série (11 poussées fulminantes + 64 acnés de haut grade), l'association clindamycine-rifampicine a donné des résultats spectaculaires (***fig. 2B***) sur les lésions inflammatoires d'acné fulminante, par le biais probable de son action anti-inflammatoire et immunomodulatrice, avec une tolérance acceptable. Cela a permis par la suite de reprendre l'isotrétinoïne sous forme microdosée et de mener les patients à la guérison définitive.

Une remarque en ce qui concerne les doses – doses quotidiennes (DQ) et doses cumulées totales (DCT) – dans les recommandations de 2007 : "*La posologie optimale d'administration est comprise entre 0,5 mg/kg/j et 1 mg/kg/j. Dans cette fourchette, il est souhaitable d'utiliser la dose quotidienne la plus forte, compatible avec la tolérance, de façon à ce que le traitement soit le plus court possible.*" Pourquoi le plus court possible ? Sans

doute pour que les femmes restent exposées *a minima* au risque tératogène de la molécule. Dans ce cas, pourquoi ne pas différencier les hommes, qui ne sont pas soumis au même risque ?

"*La durée de la cure est fonction de la dose cumulée optimale (dose totale d'isotrétinoïne orale prise par les patients pendant une cure). La dose cumulée optimale n'est pas formellement établie, mais la seule étude prospective de bon niveau montre que le taux de rechute dépend de la dose cumulée optimale, qui ne doit pas être inférieure à 100 mg/kg ni supérieure à 150 mg/kg* (***fig. 3 et 4***)." Il s'agit de la première et de la seule étude prospective dans le monde, présentée par notre équipe, à Genève, en 1990, et publiée en 1993 [3]. Outre l'importance de la DCT d'isotrétinoïne dans la guérison, cette étude a permis d'individualiser 2 facteurs de résistance à l'isotrétinoïne : les acnés rétentionnelles non prises en charge avant le début du traitement et les troubles gynéco-endocriniens.

En ce qui concerne la dose quotidienne, il n'existe pas d'étude prospective mondiale montrant qu'une DQ > 0,5 mg/kg/j est plus efficace qu'une DQ < 0,5 mg/kg/j, pour une DCT identique.

En 1997, nous avons présenté à Sydney une étude rétrospective sur les facteurs impliqués dans les récidives post-isotrétinoïne [4]. Les courbes de la ***figure 5*** montrent que la DQ < ou > 0,5 mg/kg/j n'intervient pas dans les récidives si la dose cumulative totale est la même.

Le traitement des récidives

Les études sont nombreuses dans la littérature concernant les facteurs impliqués dans les récidives post-isotrétinoïne : antécédent familial sévère d'acné, type rétentionnel de l'acné, troubles gynéco-endocriniens de la femme, adolescence, dose cumulative totale insuffisante…

En revanche, aucun protocole n'existe dans la littérature ni dans les recommandations de la HAS en ce qui concerne leur traitement. La conduite généralement adoptée est de répéter à volonté les cures standards d'isotrétinoïne, ce qui mène au cumul de doses totales importantes pouvant être responsables d'effets indésirables qui ne sont pas toujours réversibles. Cette conduite est illustrée par une étude que nous avons présentée aux Journées dermatologiques de Paris (JDP),

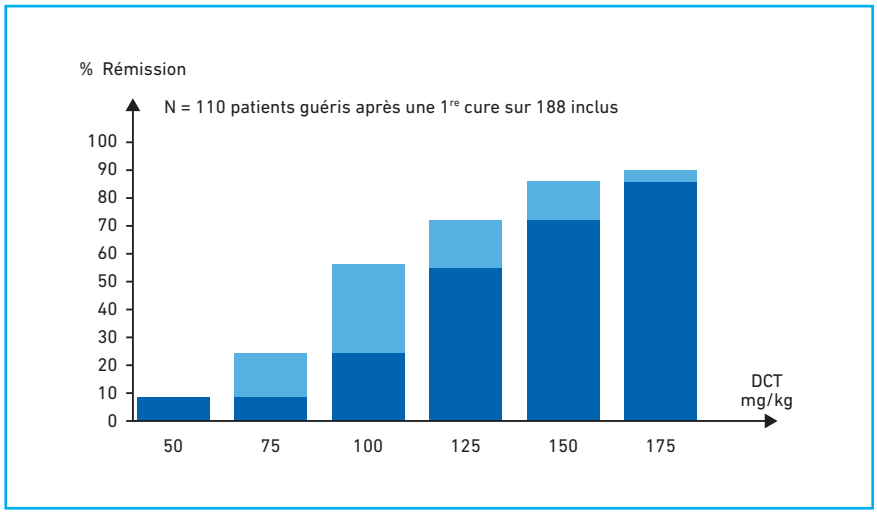

Fig. 3 : Réponse à une cure en fonction de la dose cumulative totale. La différence de couleur illustre le gain de rémissions en fonction de la DCT. D'après Lehucher-Ceyrac D. *et al. Retinoids, 10 years on* (Genève, 1990).

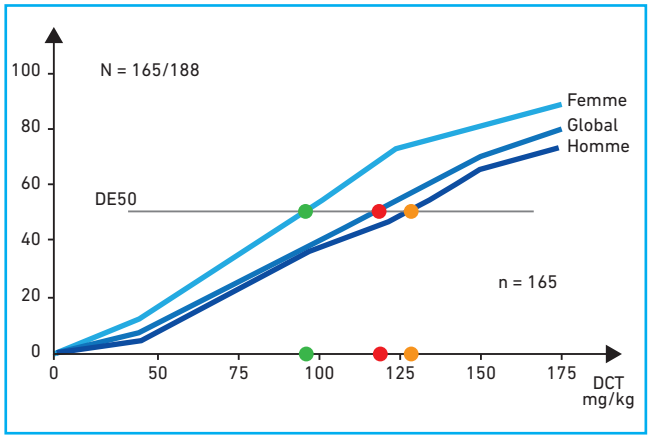

Fig. 4 : Réponse à une et plusieurs cures (88 % de rémissions) en fonction de la dose cumulative totale. La DE 50 est la dose cumulée d'isotrétinoïne nécessaire pour obtenir 50 % de l'effet maximal.

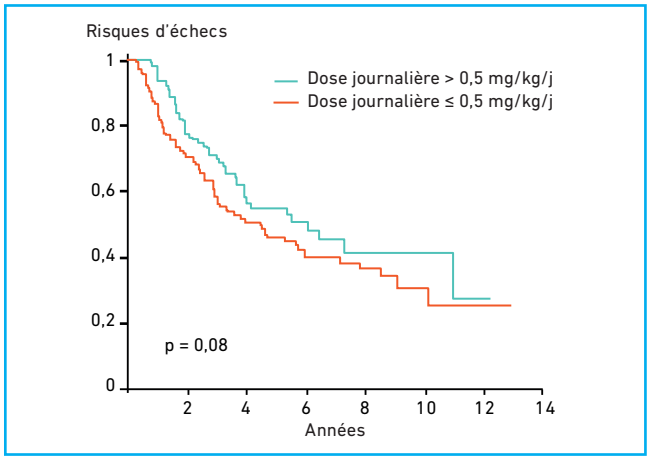

Fig. 5 : Échecs selon les doses quotidiennes (DQ) (DCT identiques). D'après Lehucher-Ceyrac D *et al.* 19th Congress of Dermatology (Sydney, 1997).

Revues générales

en 2003 [5], dans laquelle 720 patients ayant consulté pour récidive post-isotrétinoïne avaient déjà reçu 3 à 9 cures standard sans rémission complète (DCT : de 360 à 1 350 mg/kg).

Effets secondaires sur l'œil et l'os

Les 2 points d'impact de ce médicament qui devraient retenir l'attention de tout clinicien et des HAS, outre son effet tératogène et son effet possible sur l'humeur, sont l'œil et l'os.

1. Effets sur l'œil

En ce qui concerne l'œil, ont été rapportés des cas irréversibles d'opacités cornéennes chez des porteurs de lentilles sous isotrétinoïne, d'œil larmoyant par occlusion de l'orifice lacrymal, de diminution de la vision, surtout nocturne (possible), pouvant aller jusqu'à la cécité nocturne, de photophobie. La blépharo-conjonctivite, la kératite et le syndrome de l'œil sec résultent tous de la dysfonction des glandes de Meibomius qui s'atrophient sous isotrétinoïne, n'assurant plus leur rôle de protection du film lacrymal sur la cornée et les conjonctives. Cette blépharo-conjonctivite peut apparaître à partir du 25e jour de traitement, elle est "dose-dépendante", souvent réversible plusieurs mois après arrêt de l'isotrétinoïne et parfois irréversible.

Une étude récente de 2015 [6] met en évidence chez 47 patients traités par isotrétinoïne pendant 6 mois à la dose de 0,8 mg/kg/j une diminution significative de l'épaisseur de la cornée en rapport avec la dysfonction des glandes de Meibomius. D'autres publications, en 2016 et 2017, rapportent un cas d'érosion récurrente de la cornée sous isotrétinoïne chez une femme ayant eu un traumatisme antérieur de la cornée [7], un cas de myopathie extra-oculaire chez un patient de 31 ans avec déviation progressive de l'œil gauche et diplopie apparues après 3 mois d'isotrétinoïne (1 mg/kg/j) poursuivie pendant 5 mois. L'arrêt de l'isotrétinoïne et une corticothérapie *per os* (3 mois) n'ont apporté aucune amélioration, ce qui a été confirmé par l'IRM. Le patient porte des lunettes pour corriger la diplopie [8].

Une étude prospective réalisée chez 36 patients sous isotrétinoïne a par ailleurs montré un amincissement significatif de la couche fibreuse du nerf optique et de la macula, peut-être en rapport avec un effet neurotoxique du médicament [9].

2. Effets sur l'os

- L'isotrétinoïne peut être responsable de **DISH-*like* syndrome** chez des patients jeunes traités à fortes doses et longtemps, les troubles pouvant progresser après arrêt de l'isotrétinoïne. Une publication, en 2015 [10], rapporte le cas d'un patient âgé de 35 ans atteint d'un syndrome DISH-*like* très douloureux et très invalidant, apparu 1 an après l'arrêt d'un traitement récurrent d'isotrétinoïne : 4 x 6 mois à 0,5 mg/kg/j, puis 1 an à 20 mg/j ; DCT = 450 mg/kg. Les radiographies du rachis dorsal ont montré une hyperostose typique avec calcifications diffuses du côté droit. Les traitements médicamenteux ont tous été inefficaces sur la douleur et la rigidité du thorax (anti-inflammatoires non stéroïdiens et gabapentine), tout comme les traitements plus doux tels que physio et hydrothérapie. Le retentissement sur la vie du patient a été et reste considérable.

- En 2002, **l'ostéopénie** a fait l'objet d'une alerte de la *Food and Drug Administration* (*FDA*) à la suite de troubles de la densité minérale osseuse apparus chez de jeunes patients sous isotrétinoïne, souffrant de dorsalgies et d'arthralgies. La FDA incitait à la prudence chez les anorexiques ainsi que chez les patients pratiquant des sports avec chocs répétitifs ou traités par médicaments pouvant induire ostéomalacie ou ostéopénie ou interférer avec le métabolisme de la vitamine D. Depuis 2002, deux études (en 2008 et en 2015) ont montré qu'une seule cure d'isotrétinoïne n'a pas d'effet significatif sur le métabolisme osseux. *Le problème demeure la répétition des cures.*

- **Arthrites aiguës :** nous en avons rapporté 3 cas (2 au genou, 1 au majeur) avec des douleurs qui ont persisté plusieurs mois ou années après arrêt de l'isotrétinoïne malgré les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il s'agit d'arthrites aiguës aseptiques avec impotence fonctionnelle, pour lesquelles les investigations sont négatives (radiologiques, biologiques, liquide de ponction) [11].

- Des symptômes de **spondylarthropathie** ont été rapportés chez 23 % des patients traités par isotrétinoïne dans une étude prospective comparant 2 groupes (isotrétinoïne *vs* TTC) [12].

- Le diagnostic de **sacro-iléite aiguë** a été porté chez 8 % des patients (confirmé par radiographie et IRM) dans une étude comportant 73 patients traités par isotrétinoïne (de 0,4 à 0,8 mg/kg/j x 6 à 8 mois [13].

Au total, en raison de ces effets indésirables, il ne semble pas recommandé en cas de récidive de répéter indéfiniment les cures standard d'ISTTN.

Que faire en cas de récidives post-isotrétinoïne ?

- S'assurer que l'on est bien dans les clous et respecter la fourchette de la DCT comprise entre 110 et 150 mg/kg qui donne "*les chances maximales de guérir*". Si certains patients vont guérir avec une DCT faible, inférieure à 100 mg/kg, d'autres auront besoin de se situer plus près de 150 mg/kg (antécédents familiaux sévères). Il suffit alors de compléter la DCT, sans refaire une cure complète [3].

- En revanche, si la DCT est autour de 150 mg/kg et que l'acné récidive, il peut s'agir d'acné impossible à gué-

rir par l'isotrétinoïne : acné purement rétentionnelle ou acné avec troubles gynéco-endocriniens relevant d'un traitement hormonal (selon le degré, acétate de cyprotérone ou pilule 3G ou spironolactone) [3].

● Si l'isotrétinoïne reste le seul recours envers et contre tout, une façon de ne pas répéter les cures standards consiste à utiliser des **traitements microdosés de façon intermittente**, comme le proposent d'autres pays, adeptes de réduire les effets indésirables de la molécule et le coût des traitements (Allemagne, États-Unis, Grande-Bretagne, Grèce, Inde, Iran, Israël, Malaisie, Nouvelle-Zélande, Pologne, Turquie…). Ces traitements sont utilisables chez les hommes, et chez les femmes en post-ménopause (***fig. 6***). Les schémas sont variables et adaptés en fonction du patient : 10 mg/j x 2 j/semaine, 10 à 20 mg/j x 1 semaine/mois, 20 mg/j x 1 à 2 mois par an… Mais dans tous les cas, la dose cumulative totale est comprise entre 1 et 3 g par an au lieu de 10 g pour une cure standard. Cela signifie qu'un traitement microdosé peut durer de 3 à 10 ans avant d'atteindre la DCT d'une seule cure.

POINTS **FORTS**

- En cas de poussée fulminante d'acné post-isotrétinoïne, il faut en premier lieu arrêter l'isotrétinoïne jusqu'à résorption de la poussée.
- Le traitement de la poussée repose sur la maîtrise de l'inflammation (corticothérapie et/ou antibiothérapie double (rifampicine et amoxicilline ou ciprofloxacine) puis sur l'ablation des lésions rétentionnelles.
- Tous les effets indésirables de l'isotrétinoïne ne sont pas réversibles comme il est d'usage de le dire, notamment les effets oculaires et osseux.
- En cas de récidive de l'acné post-isotrétinoïne, il ne faut pas répéter les cures standard à volonté.
- Les traitements microdosés d'isotrétinoïne représentent une alternative intéressante pour les récidives d'acné chez les hommes adultes, les femmes ménopausées et les adolescents à haut potentiel de récidive.

Fig. 6 : Femme de 50 ans, ménopausée. Une cure d'isotrétinoïne à fortes doses, à 20 ans, mal supportée et interrompue. Isotrétinoïne microdosée, 10 mg/j x 30 mois, DCT = 110 mg/kg.

Fig. 7 : Sébastian, 17 ans, adopté, antécédents inconnus. Antibiotiques au long cours depuis 3 ans, isotrétinoïne microdosée, 5 mg/j x 26 mois, DCT = 67 mg/kg.

L'efficacité de ce type de traitement est certaine et la tolérance est excellente, effaçant même les mauvais souvenirs des cures antérieures (surtout la sécheresse de la peau et des muqueuses).

Ces traitement microdosés peuvent aussi être proposés aux adolescents de sexe masculin entre 12 et 17 ans "*à haut potentiel de récidive*", comme l'ont montré les études sur les facteurs impliqués dans les récidives (***fig. 7***). Le principe est de trouver la dose minimale efficace (début à 10 mg/j x 6 mois, puis en 5 mg/j x 6 mois à diminuer progressivement 5 mg x 2 ou 3/semaine au long cours) pour les aider à traverser cette période difficile de façon sereine, sans boutons et sans effets indésirables. La pratique d'un âge osseux avant et au cours de ces traitements microdosés n'a jamais mis en évidence de répercussion sur la croissance.

Conclusion

Si l'isotrétinoïne est une molécule révolutionnaire dans l'acné, elle peut se révéler parfois délétère si elle est mal utilisée,

Revues générales

ce qui explique la mauvaise presse que lui réservent certains forums de discussion et parfois "la peur injustifiée" des patients. En 2018, soit 32 ans après sa mise sur le marché en France, sa prescription ne devrait plus s'accompagner de poussées au début ou en cours de traitement, ni d'effets indésirables majeurs. Les récidives doivent être traitées avec bon sens, en ne perdant jamais de vue l'adage "*primum non nocere*".

BIBLIOGRAPHIE

1. Lehucher Ceyrac D. *et al.* Aggravation de l'acné sous isotrétinoïne : 6 cas, facteurs prédictifs. *Ann Dermatol Venereol*, 1998;125:496-499.
2. Lehucher Ceyrac D *et al.* Un nouveau traitement des acnés fulminantes. 13e Journée de Sabouraud, 21 juin 2014.
3. Lehucher Ceyrac D *et al.* Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology*, 1993;186:123-128.
4. Lehucher Ceyrac D *et al.* Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients (cohort of 237 patients) *Dermatology*, 1999;198:278-283.
5. Lehucher Ceyrac D *et al.* Faut-il modifier les modalités de prescription de l'isotrétinoïne par voie orale dans l'acné ? Journées Dermatologiques de Paris, Déc. 2003.
6. Yuksel N *et al.* Reduced central corneal thickness in patients with isotretinoin treatment. *Cutan Ocul Toxicol*, 2015;34:318-321.
7. Johnson M *et al.* Recurent corneal erosion syndrome associated with oral isotretinoin: a cautionary tale. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2016;41:564.
8. Alam S *et al.* Presumed isotretinoin-induced extraocularmyopathy. *J Pharmacol Pharmacother*, 2016;7: 187-189.
9. Yilmaz U *et al.* Investigation of the effects of systemic isotretinoin treatment on retinal nerve fiber layer and macula. *Journal of Dermatological Treatment*, 2017;28(4):314-317.
10. Zhao S *et al.* Diffuse idiopathic hyperostosis and isotretinoin in cystic acne. *BMJ Case Reports*, bcr-2015-209775.
11. Lehucher Ceyrac D. Acute arthritis after isotretinoin. *Dermatology*, 1999;198:406-407.
12. Alkan S *et al.* Isotretinoin- induced Spondylarthropathy-related symptoms: a prospective study. *J Rheumatol*, 2015; 42:2016-2019.
13. Baykal Selçuk L. The prevalence of sacroiliitis in patients with acne vulgaris using isotretinoi. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016;16:1-4.

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