

## ÉNONCÉ DE PRINCIPE DE L'ASSOCIATION CANADIENNE DE DERMATOLOGIE SUR L'ISOTRÉTINOÏNE

Disponible au Canada depuis 1983, l'isotrétinoïne s'est révélée efficace pour traiter l'acné nodulaire et réfractaire, ainsi que pour prévenir les cicatrices d'acné. L'isotrétinoïne est cependant tératogène et est associée à d'autres effets indésirables graves possibles. C'est pourquoi on a toujours jugé qu'il fallait la réserver aux patients atteints d'acné nodulaire ou inflammatoire grave, d'acné conglobata ou d'acné réfractaire qui ne répondait pas aux traitements habituels, y compris aux antibiotiques à action générale<sup>1</sup>.

Depuis son homologation, l'utilisation de l'isotrétinoïne par de nombreux dermatologues a évolué pour de nombreuses raisons. Comme il y a de plus en plus de bactéries antibiorésistantes et comme on insiste de plus en plus sur la bonne façon de gérer les antibiotiques, beaucoup de dermatologues utilisent maintenant l'isotrétinoïne plus rapidement dans leur paradigme de traitement. L'isotrétinoïne est de plus le seul des traitements disponibles qui a démontré qu'elle entraîne la rémission de l'acné au lieu de simplement la supprimer chez un pourcentage important de patients dûment traités. Surtout lorsqu'elle cause des cicatrices, l'acné peut aussi avoir de graves répercussions émotionnelles et psychosociales négatives et durables et il faut intervenir énergiquement pour en éviter l'apparition dans la mesure du possible.

C'est pour ces raisons notamment que les prestataires qui connaissent bien son utilisation sont parfaitement conscients de ses effets indésirables et sont plus susceptibles d'envisager d'y recourir plus rapidement au début du paradigme du traitement. Il faut suivre des stratégies précises pour atténuer les préoccupations éventuelles. Comme dans le cas de tout médicament, il faut évaluer attentivement les risques et les avantages dans le contexte de la situation particulière d'un patient avant de lui prescrire de l'isotrétinoïne. Les médecins qui ne savent pas bien utiliser l'isotrétinoïne feraient bien d'aiguiller les patients qui peuvent bénéficier de son utilisation vers un professionnel qui la maîtrise mieux et peut assurer une surveillance simultanée et donner des conseils appropriés.

Tout paradigme de traitement de l'acné comportera en outre de multiples facettes qui peuvent inclure une modification de l'alimentation, des traitements d'intervention, une convergence sur le soin de la peau et l'évitement de produits et d'habitudes comédogènes.

Les médecins qui prescrivent l'isotrétinoïne doivent bien entendu en connaître tous les effets indésirables possibles, qui comprennent notamment la sécheresse mucocutanée, les douleurs de l'appareil locomoteur et les maux de tête. Ils doivent aussi appliquer des programmes appropriés de surveillance en laboratoire qui comportent le contrôle périodique de la beta-HCG chez les patientes. Les médecins qui prescrivent l'isotrétinoïne doivent en outre être particulièrement conscients de plusieurs facteurs particuliers de la gestion :

## Tératogénicité

La tératogénicité de l'isotrétinoïne est bien établie et documentée depuis la période qui a précédé son homologation par Santé Canada<sup>2</sup>. C'est pourquoi il est primordial que les patientes en âge de procréer à qui l'on a prescrit de l'isotrétinoïne évitent toute grossesse. On recommande au moins que les médecins qui prescrivent l'isotrétinoïne donnent à leurs patientes en âge de procréer des conseils détaillés sur les risques qu'elle présente et sur l'utilisation simultanée de deux méthodes contraceptives. Ils doivent conjuguer à ces interventions des ententes sur la contraception et des formulaires de consentement signés par le prescripteur et la patiente et dont des copies sont remises à la patiente et gardées dans son dossier médical. Des auteurs ont suggéré qu'il soit tenu compte des méthodes contraceptives sans égard à la patiente et que l'abstinence soit limitée aux femmes qui n'ont jamais été actives sexuellement afin de réduire le nombre de grossesses exposées à l'isotrétinoïne<sup>3</sup>.

Le Conseil consultatif pharmaceutique et thérapeutique de l'Association canadienne de dermatologie (ACD) est toujours d'avis qu'il n'est pas nécessaire que le Canada suive les traces des États-Unis et crée un registre des patients qui prennent ce médicament<sup>4</sup>. Ces registres utilisés aux États-Unis, par exemple, n'ont pas réduit vraiment les préjudices et peuvent en réalité avoir placé ces médicaments qui pourraient être bénéfiques hors de la portée de beaucoup de patients à cause des complexités liées à leur prescription, ce qui pourrait en retour avoir de graves répercussions psychosociales.

Le Canada a mis en place un programme de prévention de la grossesse et exige que les fabricants d'isotrétinoïne fournissent des renseignements détaillés au sujet des risques possibles de l'isotrétinoïne, des renseignements sur les choix en matière de contraception, une liste de contrôle sur la prévention de la grossesse pour les patientes, un formulaire de consentement des patientes et une liste de contrôle pour le traitement à l'intention des médecins.

Compte tenu des recommandations du Groupe consultatif scientifique canadien sur l'isotrétinoïne<sup>4</sup>, le Conseil consultatif pharmaceutique et thérapeutique de l'ACD continue de recommander que les programmes actuels de gestion du risque, y compris le Programme Accutane de prévention de la grossesse, contiennent les éléments suivants :

1. Ajout à la liste de contrôle à l'intention des médecins d'une liste de phytothérapies et de médicaments susceptibles de provoquer des interactions;
2. Mise à jour des formulaires actuels de consentement;
3. Ajout d'un numéro sans frais où les patients et les prestataires de soins pourront obtenir des renseignements;
4. Création d'un site Web mettant en évidence les renseignements sur l'isotrétinoïne et la contraception;
5. Création d'un programme de formation pour les médecins de famille et les pharmaciens;
6. Administration d'un test de grossesse à chaque consultation de la patiente (il pourra être nécessaire de modifier le calendrier des tests);
7. À mesure que des versions génériques de l'isotrétinoïne sont mises en marché, obligation pour les entreprises qui les produisent de mettre en place des programmes correspondants de gestion du risque (PGR); en outre, toutes les sociétés pharmaceutiques devraient continuer à offrir ces programmes.

Une étude publiée récemment dans le *JAMC* semble indiquer que le programme de prévention de la grossesse a été mal suivi au cours de la période d'étude de 15 ans. C'est pourquoi des mesures aussi rigoureuses s'imposent<sup>5</sup>.

Le Groupe consultatif scientifique sur la gestion des risques liés à l'isotrétinoïne de Santé Canada s'est réuni récemment (novembre 2017) afin d'examiner de nouveau l'efficacité des mesures de contraception en vigueur au Canada pour atténuer le risque grave de malformations congénitales associées à l'usage de l'isotrétinoïne chez les femmes en âge de procréer.

Comme les patients du Canada ont maintenant accès à la forme générique de l'isotrétinoïne, il importe plus que jamais qu'en plus des médecins et des pharmaciens, les fabricants doivent veiller à ce que les programmes de gestion du risque lié à l'isotrétinoïne soient dûment appliqués et maintenus.

### Dépression et tendances suicidaires

La prétendue possibilité pour l'isotrétinoïne de provoquer ou d'aggraver la dépression et les idées et comportements suicidaires (ICS) soulève des préoccupations depuis des années. De nombreuses publications médicales montrent toutefois qu'il n'y a pas de lien de cause à effet entre l'utilisation de l'isotrétinoïne et l'apparition de la dépression ou de tendances suicidaires. Les prescripteurs doivent bien entendu savoir que l'incidence de la dépression et de l'acné peut coïncider chez les patients, étant donné particulièrement que l'incidence de ces deux problèmes prend de l'ampleur chez les adolescents et les jeunes adultes. Une analyse effectuée récemment à Calgary d'une des plus importantes banques de dossiers médicaux électroniques au monde a révélé que les patients atteints d'acné risquaient beaucoup plus d'avoir une dépression majeure, mais seulement au cours des cinq premières années suivant le diagnostic<sup>6</sup>. Il existe, chez les jeunes femmes atteintes d'acné, un risque précis de dépression et de tendances suicidaires concomitantes qui peut n'avoir aucun lien avec la gravité de la maladie. De nombreuses études solides indiquent que la gestion efficace de l'acné réduit les résultats des évaluations de la dépression. Étant donné ce qui précède, le Conseil P et T de l'ACD est donc d'avis que le traitement énergique de l'acné, y compris l'utilisation de l'isotrétinoïne le cas échéant, devrait constituer la norme de soins. Rien ne démontre l'existence d'un lien de cause à effet entre le médicament et la dépression ou les idées et comportements suicidaires, et il peut en réalité contribuer à atténuer ce symptôme chez les personnes touchées.

### Analyses de laboratoire

Il est reconnu que les concentrations de cholestérol et de triglycérides sériques, ainsi que celles des transaminases, augmentent chez certains patients qui prennent de l'isotrétinoïne par voie orale. Même si rien ne prouve que la montée à court terme des concentrations de triglycérides et de cholestérol au cours d'un traitement de courte durée à l'isotrétinoïne entraîne des risques cardiovasculaires, il faudrait continuer de suivre régulièrement les profils des lipides sériques et les fonctions hépatiques<sup>7</sup>.

Les meilleures données disponibles indiquent qu'il faudrait effectuer un contrôle en laboratoire au début, avant d'entreprendre la thérapie et deux mois après le début du traitement. Il est possible de limiter les analyses chez les patients qui prennent une dose stable et dont les résultats de laboratoire sont stables. Si l'on augmente la dose ou si les résultats de laboratoire montrent un changement cliniquement significatif entre ces deux points, on recommande un contrôle continu. Il faut bien

entendu que les femmes en âge de procréer se soumettent à un test de grossesse mensuel pendant toute la durée de leur traitement à l'isotrétinoïne, sans égard aux autres analyses de laboratoire.

#### Références

- <sup>1</sup> Laboratoires Hoffman-Roche limitée. Accutane<sup>TM</sup> Roche(R) (isotrétinoïne) gélules 10 mg et 40 mg. [Monographie du produit]. 4-1- 2005. Mississauga (Ont.) Canada.
- <sup>2</sup> Green J. « Babies, Blemishes and FDA: A History of Accutane Regulation in the United States ». Université Harvard, 2002. <http://nrs.harvard.edu/urn-3:HUL.InstRepos:8963867>
- <sup>3</sup> Collins, MK, et coll., Compliance with pregnancy prevention measures during isotretinoin therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014. 70(1): p. 55-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.08.034>
- <sup>4</sup> Réunion du Groupe consultatif scientifique sur l'isotrétinoïne de Santé Canada. 5-12-2005.
- <sup>5</sup> JAMC 12 juillet 2016 188 (10) 723-730; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.151243>
- <sup>6</sup> Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Lowerison MW, Frolkis AD, Kaplan GG, Barnabe C, Bulloch AGM et Patten SB. (2018), Risk of depression among patients with acne in the U.K.: a population-based cohort study. *British Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/bjd.16099>
- <sup>7</sup> Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et coll. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 15 février 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>

Approuvé par le Conseil d'administration – Février 2019  
Diffusé – Février 2019