Folia Pharmacotherapeutica juin 2022

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Risque tératogène et troubles neuropsychiatriques avec les rétinoïdes : rappel des mesures à prendre

Risque tératogène

Il est bien connu que **les rétinoïdes à usage oral (isotrétinoïne, acitrétine, bexarotène, trétinoïne)** présentent un **risque tératogène élevé**. Un risque accru de malformations, e.a. craniofaciales, cardiovasculaires et du système nerveux central, est observé en cas de prise durant le 1er trimestre de grossesse. Après usage d'un rétinoïde oral, un avortement spontané est constaté environ une fois sur trois. Dans les **Folia de février 2019**, on mentionnait que, suite à la constatation que des femmes enceintes **sont toujours exposées** à des rétinoïdes oraux, **des mesures complémentaires ont été prises pour l'isotrétinoïne (révision du « programme de prévention de la grossesse », PPP, symbole ▼)** et l'acitrétine (mise en en place d'un PPP, symbole ▼**).**
Malgré ces mesures complémentaires mises en place début 2019, des cas de grossesse exposée à un rétinoïde sont toujours rapportés.
En Belgique, deux cas de grossesse au cours d'un traitement par **l'isotrétinoïne** ont été rapportés en 2020 :

- Le premier cas concerne une femme de 25 ans qui prenait depuis plusieurs années, régulièrement mais pas de manière continue, de l'isotrétinoïne par voie orale (dose inconnue) lors des poussées d'acné; ceci ne correspond pas au schéma posologique recommandé dans le RCP qui préconise un traitement continu pendant 16 à 24 semaines. La patiente a pris de l'isotrétinoïne en début de grossesse (probablement après une à deux semaines de grossesse). Après avoir consulté un gynécologue, elle a décidé d'interrompre sa grossesse.
- Le second cas concerne une femme de 26 ans qui a pris de l'isotrétinoïne (posologie inconnue) au cours du 1er trimestre de la grossesse. L'échographie foetale a mis en évidence de graves malformations : malformation cardiaque complexe et agénésie vermienne (agénésie du cervelet). Une interruption de grossesse a été pratiquée.

Durant cette période, aucun cas n'a été rapporté au centre belge de pharmacovigilance avec l'acitrétine.

Un article récent de ***La Revue Prescrire***[1] mentionne que malgré les mesures prises, **le nombre de grossesses observées chez des femmes traitées par l'isotrétinoïne ne diminue pas et reste de l'ordre de 175 par an en France**.

Face à ce constat, l'agence française du médicament (ANSM) a mi-2021 pour l'isotrétinoïne recommandé des mesures supplémentaires à celles adoptées au niveau européen (site Web ASNM, communiqué de 05/05/2021).

Les données ci-dessus confirment l'importance pour le prescripteur de bien respecter les conditions prévues dans le programme de prévention de la grossesse (PPP) pour l'isotrétinoïne et l'acitrétine. Les principales conditions du PPP sont les suivantes :

- une évaluation du risque que la patiente tombe enceinte ;
- les exigences concernant les tests de grossesse : avant de débuter le traitement, pendant le traitement (de préférence chaque mois) et après le traitement (pour l'isotrétinoïne : un test 1 mois après l'arrêt ; pour l'acitrétine: un test tous les 1 à 3 mois pendant une période de trois ans après l'arrêt) ;
- les exigences concernant la contraception : au moins un mois avant le début du traitement, pendant le traitement, et pendant un mois (isotrétinoïne) ou 3 ans (acitrétine) après l'arrêt. Concernant la méthode de contraception : soit une méthode indépendante de l'utilisatrice (IUD ou implant), soit

deux méthodes dépendantes de l'utilisatrice (contraception orale et méthode de type barrière).

En pratique, pour s'assurer que la patiente a bien compris le risque tératogène et les mesures de précautions à suivre, une liste de questions doit être passée en revue par le prescripteur avec la patiente, et signée par celle-ci. **Les documents du PPP sont accessibles via le symbole ▼ à hauteur de la spécialité concernée dans le Répertoire ou via le site internet de l'afmps.**

Pour le **bexarotène** et la **trétinoïne par voir orale**, qui sont utilisés en oncologie, il n'y a pas de programme de prévention de la grossesse (PPP) mais les RCP contre-indiquent leur utilisation pendant la grossesse (pas de contre-indication absolue dans le RCP de la trétinoïne par voie orale) et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. En cas de traitement par bexarotène chez les femmes en âge de procréer, le recours à une double méthode contraceptive en cas d'utilisation d'un contraceptif oral est recommandé; par induction enzymatique, le bexarotène pourrait en effet réduire l'efficacité des contraceptifs oestroprogestatifs.

Les risques liés aux **rétinoïdes à usage local (adapalène, trétinoïne, trifarotène)** sont probablement limités vu la très faible résorption. Par mesure de précaution, ces rétinoïdes sont aussi contre-indiqués pendant la grossesse dans les RCP; pour les rétinoïdes à usage local, il n'y a pas de programme de prévention de la grossesse (PPP).

Troubles neuropsychiatriques

Des cas de dépressions, dépressions aggravées, anxiété, tendances agressives, changements de l'humeur, symptômes psychotiques et, très rarement, d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides ont été rapportés chez des patients traités par des **rétinoïdes utilisés par voie orale**. Selon l'agence européenne des médicaments (EMA), il n'est pas possible de déterminer un lien de causalité entre ces troubles neuropsychiatriques et les rétinoïdes vu les données limitées et le fait que des affections cutanées peuvent favoriser des troubles de ce type. Depuis 2019, les avertissements à ce sujet ont cependant été renforcés dans le RCP et la notice des rétinoïdes oraux :

- prudence particulière chez les patients ayant des antécédents de dépression ;
- nécessité de suivre tous les patients traités pour détecter des éventuels signes de dépression ;
- sensibiliser les amis et la famille à ce risque pour favoriser la détection rapide de troubles éventuels.

Ce risque neuropsychiatrique n'a pas été mis en évidence avec les **rétinoïdes utilisés localement**.

Source spécifique

1 Trop de grossesses exposées à l'isotrétinoïne orale : recommandation de prescrire en deux temps. La Revue Prescrire 2021 ; 41 : 902

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.