



Encore des femmes enceintes exposées à l'isotrétinoïne orale et des malformations en France

● En France, une étude a porté sur 272 723 femmes âgées de 11 ans à 50 ans ayant commencé, entre 2014 et 2021, un traitement oral par *isotrétinoïne*, un tératogène puissant. Un test de grossesse n'a été effectué à l'instauration du traitement qu'environ 6 fois sur 10 ; pendant le traitement, 7 fois sur 10 ; à la fin du traitement, 1 fois sur 10. Le rappel officiel des conditions du "Programme de prévention des grossesses" fin 2018 a paru sans effet.

● Sur cette période, la base de données française de pharmacovigilance a recensé 34 notifications de grossesses exposées à l'*isotrétinoïne*. Dans 3 cas, il est précisé qu'une contraception était en cours. La plupart des grossesses ont été interrompues. Comme cela était prévisible, pour 9 grossesses, des troubles graves ont été notifiés dont une mort fœtale, des agénésies ou hypoplasies cérébelleuses, des cardiopathies, des troubles du développement neuropsychique.

● En pratique, la gravité des malformations et des troubles à long terme pouvant survenir chez l'enfant après exposition à l'*isotrétinoïne* orale pendant la grossesse justifie de prendre toutes les précautions officiellement recommandées, et d'informer soigneusement chaque patiente en s'adaptant à son niveau de littératie en santé.

Les rétinoïdes, des dérivés de la vitamine A, ont des effets tératogènes avérés. Parmi eux, l'*isotrétinoïne* est utilisée dans l'acné, en application cutanée ou par voie orale. Environ un quart des enfants exposés à l'*isotrétinoïne* orale au cours du premier trimestre de la grossesse sont atteints de malformations évocatrices, associant des atteintes cranio-faciales, cardiaques et du système nerveux central.

Des troubles du développement neuropsychique ont par ailleurs été rapportés au cours de l'enfance après exposition à l'*isotrétinoïne* au cours du premier trimestre de grossesse, même en l'absence de malformation visible à la naissance.

Une contraception, par une méthode dite hautement efficace, c'est-à-dire « dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice » (dispositif intra-utérin ou implant), ou par deux méthodes dites complémentaires (contraceptif oral et préservatif), est impérative chez les femmes qui pourraient devenir enceintes. Elle est à commencer 1 mois avant le début du traitement, à poursuivre de façon ininterrompue pendant toute la durée du traitement et tout le mois suivant son arrêt (1,2).

Des mesures jusque-là insuffisamment protectrices. En France, un "Programme de prévention des grossesses" a été mis en place par l'Agence française du médicament (aujourd'hui ANSM) à la

fin des années 1990 pour réduire l'exposition de femmes enceintes aux rétinoïdes oraux, dont l'*isotrétinoïne*. La teneur de ce programme a été rappelée par l'Agence fin 2018 (carnet patiente, prescription initiale restreinte aux dermatologues, tests de grossesse obligatoires, etc.) (3à5).

Pour évaluer l'impact éventuel de ces mesures, une cohorte a été constituée à partir du Système national des données de santé (SNDS) et a inclus toutes les nouvelles utilisatrices d'*isotrétinoïne* par voie orale entre 2014 et 2021 (4).

272 723 femmes âgées de 11 à 50 ans ayant débuté un traitement oral par *isotrétinoïne* ont été incluses. 61 % avaient moins de 24 ans (4).

Le "Programme de prévention des grossesses" comporte un test de grossesse lors de l'instauration du traitement, dans les 3 jours précédant la prescription, avec une dispensation dans les 7 jours suivant la prescription, puis pendant le traitement, et enfin 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement. Ce test a été effectué à l'instauration du traitement chez 60 % des femmes en 2014-2018 versus 63 % en 2019-2021. Pendant le traitement, il a été effectué chez 71 % versus 73 % des femmes. Après la fin du traitement, il a été effectué chez 11 % des femmes au cours des deux périodes.

En somme, les interventions de l'ANSM en décembre 2018 ont paru inefficaces (3,6).

Des notifications d'interruptions de grossesse, de morts in utero, d'anomalies congénitales, etc. En réponse à une demande de *Prescrire*, l'ANSM a transmis 34 notifications de grossesses exposées à l'*isotrétinoïne*, enregistrées dans la base de données française de pharmacovigilance entre 2014 et 2021.

Dans 3 cas, il est précisé qu'une contraception orale estroprogestative était en cours.

La plupart des grossesses ont été interrompues spontanément, volontairement ou pour raisons médicales.

Pour 9 grossesses exposées ont été notifiés de nombreux effets indésirables graves : une mort fœtale, des absences de développement (agénésies) ou des développements insuffisants (hypoplasies) du cervelet (3 fois) ; des cardiopathies (3 fois) ; des malformations de l'oreille (3 fois), dont une absence d'oreilles externes (anotie) ; un autisme (1 fois), des troubles du spectre autistique (1 fois) ; une paralysie faciale (1 fois) ; un strabisme (1 fois) ; un kyste cérébral congénital (1 fois) ; une crise tonico-clonique généralisée (1 fois) ; un retard de développement (1 fois) ; une absence de thymus (1 fois) (7).

Le résumé des caractéristiques (RCP) français et la notice de la spécialité Procuto[®] à base d'*isotrétinoïne* orale datés du 29 janvier 2024, décrivent de façon détaillée les malformations liées à une exposition in utero à l'*isotrétinoïne*, et apportent des informations

complètes sur la nécessité d'une contraception efficace et sur les tests de grossesse à effectuer avant, pendant et après l'arrêt du traitement (1).

Prudence aussi avec les rétinoïdes topiques. L'utilisation de rétinoïdes tels que l'*adapalène*, l'*isotrétinoïne*, la *trétinoïne* ou le *trifarotène* en application cutanée dans l'acné ne met pas à l'abri de ces risques. Même s'il est clairement mentionné dans les RCP français des rétinoïdes cutanés qu'ils sont « *contre-indiqués (...)* chez les femmes enceintes ou planifiant une grossesse », il est regrettable que l'importance d'une contraception efficace pendant le traitement n'apparaisse pas, tout comme dans les notices (1,8). Ces documents ne mentionnent pas non plus le risque de malformations graves liées aux rétinoïdes par voie orale.

En pratique S'adapter au niveau de littératie en santé de chaque patiente. Médecins et pharmaciens ont un rôle majeur à jouer dans la protection des patientes vis-à-vis des effets tératogènes de l'*isotrétinoïne* : en respectant scrupuleusement toutes les conditions de prescription et de dispensation liées à l'emploi d'une contraception adaptée et à la réalisation de tests de grossesse ; et en informant minutieusement chaque patiente, de façon adaptée à son niveau de littératie en santé. En France, l'apposition d'un QR code sur les boîtes d'*isotrétinoïne* orale depuis mi-2023 est un moyen supplémentaire d'informer les utilisatrices, souvent jeunes et familières de ce type de support numérique, sur la contraception obligatoire et les risques malformatifs en cas de grossesse (9,10). L'impact de ces différentes sources d'information sur le nombre de grossesses sera intéressant à suivre.

©Prescrire

À lire ou relire dans l'Application Prescrire

• Acné

• Contraception

🔍 Recherche ou 📖 Dans "Premiers Choix Prescrire"

Noms commerciaux des médicaments en France F, Belgique B et Suisse CH

adapalène – F DIFFERINE® ou autre ; B CH DIFFERIN®

isotrétinoïne orale – F PROCUTA® ou autre ;

B ROACCUTANE® ou autre ; CH ROACCUTAN® ou autre

isotrétinoïne application cutanée – F ROACCUTANE® ;

B (—) ; CH ROACCUTAN® gel

trétinoïne application cutanée – F EFFEDERM® ou autre ;

B (en association dans TRECLINAX®) ; CH (en association dans PIGMANORM CREME WIDMER® ou autre)

trétinoïne orale – F B CH VESANOÏD®

trifarotène – F B CH AKLIEF®

Extraits de la veille documentaire Prescrire

1- ANSM "RCP+notice-Procuta" 29 janvier 2024 + "RCP+notice-Roaccutane" 29 novembre 2022 + "RCP+notice-Effederm" 17 novembre 2023 + "RCP+notice-Differine" 2 août 2019 + "RCP+notice-Aklief" 16 mars 2021.

2- Prescrire Rédaction "Rétinoïdes en application cutanée" + "Isotrétinoïne et alitrétinoïne voie orale" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

C'est-à-dire ?

Littératie en santé

Apparu dans les années 1970, le concept de littératie en santé a été utilisé principalement aux États-Unis d'Amérique et au Canada (1). Au départ centré sur l'individu, ce concept se limitait à la compréhension de mots difficiles et la maîtrise de notions mathématiques dans un contexte médical, puis il a été élargi à des capacités plus complexes, comme celle de comprendre des consignes médicales ou de prendre part à une décision concernant sa propre santé (1,2). Son application s'est élargie au domaine plus vaste de la santé publique en prenant en compte les interactions entre l'individu et le système de santé : aptitudes à comprendre les professionnels de santé, accessibilité aux services de soins et aux informations, etc. (3,4). Ce concept est utilisé en France depuis les années 2010 (3).

Le Centre fédéral belge d'expertise des soins de santé définit de manière simplifiée ce concept comme « *la capacité d'une personne à trouver, comprendre, évaluer et assimiler les informations relatives à sa santé, de manière à pouvoir ensuite, dans sa vie quotidienne, [faire] des choix et prendre des décisions pour maintenir ou améliorer sa santé et sa qualité de vie* » (5).

La littératie en santé est une adaptation au domaine de la santé du concept plus général de littératie qui conjugue quatre capacités : comprendre et utiliser des textes écrits (articles, brochures, etc.) ; comprendre et utiliser des informations schématiques (tableaux, formulaires, horaires, etc.) ; comprendre et utiliser des données mathématiques au quotidien (expression d'un risque, conversion de mesures, etc., alias numératie) ; résoudre des problèmes au moyen d'une planification et d'un raisonnement (6).

©Prescrire

Sources 1- Sørensen K et coll. "Health literacy and public health : A systematic review and integration of definitions and models" *BMC Public Health*, 2012 : 13 pages. 2- Van den Broucke S "La littératie en santé : un concept critique pour la santé publique" Santé publique France, *La santé en action*, juin 2017, 440 : 3 pages. 3- Allaire C et Ruel J "Communiquer pour tous : les enjeux de la littératie en santé" Santé publique France, *La santé en action*, juin 2017, 440 : 2 pages. 4- Coleman C et coll. "La charte de Calgary pour la littératie en santé : justification et principes fondamentaux du développement de programmes de littératie en santé" the Center for Literacy, 2008 : 4 pages. 5- Rondia K et coll. "Littératie en santé : quels enseignements tirer des expériences d'autres pays ? - Synthèse" Centre d'expertise des soins de santé (KCE), 2019 : 30 pages. 6- Richard C et Lussier MT "La littératie en santé" in Richard C et Lussier MT "La communication professionnelle en santé" 2^e éd., Pearson, Montréal 2016 : 828 pages.

3- Prescrire Rédaction "Trop de grossesses exposées à l'isotrétinoïne orale : recommandation de prescrire en deux temps" *Rev Prescrire* 2021 ; 41 (458) : 902.

4- Havet A et coll. "Compliance with the pregnancy prevention program among women aged 11 to 50 years who initiated oral isotretinoin therapy" *Poster CO-043 Fundam Clin Pharmacol* 2023 ; 37 (suppl 1) : 33.

5- ANSM "Rétinoïdes (acitrétine, adapalène, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) : mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques. Lettre aux professionnels de santé" décembre 2018 ; (en ligne) : 4 pages.

6- ANSM "Comité scientifique permanent mixte de surveillance et pharmacovigilance de l'isotrétinoïne - Présentation de l'enquête nationale de pharmacovigilance concernant les grossesses exposées à l'isotrétinoïne en France" Séance du 26 janvier 2021 : 10 pages.

7- ANSM "Courriel à Prescrire" 30 octobre 2023 : 4 pages.

8- Prescrire Rédaction "Rétinoïdes cutanés : contre-indiqués chez les femmes enceintes" *Rev Prescrire* 2018 ; 38 (420) : 743.

9- Prescrire Rédaction "Boîtes d'isotrétinoïne orale : un QR code renvoie vers des vidéos d'information" *Rev Prescrire* 2023 ; 43 (482) : 904.

10- ANSM "Traitement de l'acné sévère : mieux faire connaître les risques associés à l'isotrétinoïne orale" mise à jour sur le site www.ansm.fr le 25 août 2023 : 2 pages.