

PLAN

I. INTRODUCTION

.....

1. GÉNÉRALITÉS

2. Historique

3. Classification des rétinoïdes

3.1 Les rétinoïdes naturels

3.2 Les rétinoïdes de synthèse

4. Mécanisme d'action

5. Tératogénicité

II. OBJECTIFS

1. Objectif principal

2. Objectif secondaire

III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Type d'étude

2. Date et lieu d'étude

3. Critères d'inclusion

4. Population d'étude

5. Recueil de données

6. Saisie des données

7. Analyse statistique

8. Les considérations éthiques

IV. RÉSULTATS

1. Données épidémio-démographiques

2. Connaissance des dermatologues concernant les effets tératogènes de
l'ISOTRÉTINOÏNE

3. Respect des recommandations concernant la prescription de l'ISOTRÉTINOÏNE

4. Nombre de grossesse sous ISOTRÉTINOÏNE

V. DISCUSSION

VI. CONCLUSION

I. Introduction

L'ISOTRETINOÏNE est indiqué pour le traitement de l'acné sévère après échec d'une association d'antibiotiques oraux et d'un traitement local. Ce médicament très efficace (1) est, comme tout rétinoïde aromatique synthétique systémique, un puissant tératogène (2) (3) (4). Le risque demeure tant que l'ISOTRETINOÏNE ou ses métabolites sont présents dans l'organisme de la mère, soit environ 15 jours après la fin de la prise du médicament. L'ISOTRETINOÏNE peut provoquer des avortements spontanés et des malformations du système nerveux central, du cœur et du thymus, ainsi que des malformations cranio-faciales telles que la dysmorphie faciale, la fente palatine et des anomalies touchant l'oreille externe ou l'œil du fœtus (5) · L'incidence de malformations liées à une exposition *in utero* est difficile à évaluer en raison de la fréquence élevée des interruptions de grossesse spontanées ou volontaires ; elle serait vraisemblablement comprise entre 6 et 36 % (4) (6) (7) (8).

Dans ce contexte, des programme de prévention des grossesses (PPG) ont été mis en place en Europe et dans la plupart des pays où l'ISOTRETINOÏNE par voie orale a une AMM (9) (10) (11) (12). Le PPG repose sur des mesures d'information et des conditions spécifiques de prescription et de délivrance de ce médicament , notamment :

- une contraception efficace avec préférentiellement deux méthodes complémentaires, débutant au moins 1 mois avant le début du traitement et se poursuivant tout au long du traitement et au moins 1 mois après l'arrêt du traitement ;
- un test de grossesse (TG) dans les 3 jours précédant chaque prescription (initiation et renouvellements) et 5 semaines après la fin du traitement ;

- une délivrance du médicament dans les 7 jours suivant la prescription.

Un carnet-patiente consignant la date et le résultat de chaque TG doit être présenté par la patiente avant chaque prescription et chaque délivrance du médicament depuis mars 2010.

A nos jours au Maroc il n'existe pas un programme national de prévention de grossesse sous ISOTRETINOÏNE.

Dans le cadre du suivi du bon usage de l'ISOTRETINOÏNE orale, il est essentiel d'évaluer l'état des lieux concernant le respect des recommandations dans la pratique courante des dermatologues marocains.

II. Généralités

L' ISOTRETINOÏNE a une efficacité sans précédent dans le traitement de l'acné, (13) (14) (15) il améliore la qualité de vie en général (16) , mais a fait l'objet d'un examen approfondi par les médias pour ses risques connus et présumés. Parmi ces risques, la tératogénicité qui a entraîné des programmes de sécurité de plus en plus restrictifs.

1. Historique

Les études expérimentales de STEPP, UOPKINS, MAC COLLEEN, OSBORNE et leurs collaborateurs conduisent, en 1909 à la découverte d'un facteur A liposoluble, qui sur la base de la doctrine de FUIK, reçut le nom de vitamine A en 1920. (17)

En 1931, KARRER et ses collaborateurs, découvrent la formule structurale.

En 1941, la synthèse de la vitamine A fut réussie simultanément par les groupes de recherche d'ISLERARENS et CAWLEY. (18)

En 1941, le premier rétinoïde de synthèse est mis au point. Il s'agit de l'acide tout trans rétinoïque, encore appelé: vitamine A acide.

Après, l'attention se tourne vers l'acide 13 cis rétinoïque ou ISOTRÉTINOÏNE, synthétisé en 1955, puis vers l'ETRETINATE synthétisé en 1972. Il s'agit de deux dérivés de synthèse avec une meilleure efficacité thérapeutique et moins d'effets secondaires. (19)

2. Classification des rétinoïdes

Le terme rétinoïde regroupe les substances naturelles douées d'une activité vitaminique A, ainsi que les analogues synthétiques (20).

2.1. Les rétinoïdes naturels

Ils comprennent la vitamine A naturelle et ses métabolites, le rétinaldéhyde, l'acide tout trans rétinoïque ou trétinoïne ou vitamine A acide et l'acide 9-cis-rétinoïque .

L'organisme ne peut effectuer la synthèse de novo de rétinol, qui provient donc de l'alimentation:

- Origine animale : esters de rétinol surtout dans les graisses et les huiles de foie de poisson.
- Origine végétale: bêtacarotène (caroténoïdes, carottes).

2.2. Les rétinoïdes de synthèse

Au début des années 1960, la synthèse de la vitamine A acide (ou acide rétinoïque) a permis de faire progresser le traitement topique des formes comédoniennes d'acné. Son utilisation par voie systémique n'a pas été développée en dermatologie en raison d'effets secondaires notables.

Dès 1968, des dérivés de synthèse de la vitamine A, moins toxiques que la vitamine naturelle utilisée à des doses thérapeutiques, ont été développés. Grâce à des modifications du noyau et de la chaîne latérale, ainsi que du groupement terminal, plus de 2000 molécules ont été synthétisées. Seules quelques-unes ont été développées en clinique.

L'acide 13-cis-rétinoïque ou ISOTRETINOÏNE est disponible par voie générale depuis le début des années 1980, dont l'indication principale est représentée par les formes sévères d'acné (21) .

Les rétinoïdes aromatiques ont été représentés dans un premier temps par l'ETRETINATE, remplacé actuellement par l'ACITRETINE. Les rétinoïdes aromatiques sont indiqués par voie générale dans le psoriasis et les troubles de kératinisation (22).

3. Mécanisme d'action

L' ISOTRETINOÏNE cible tous les aspects de la pathogenèse de l'acné, notamment l'augmentation de la production de sébum par les glandes sébacées, la prolifération des kératinocytes, la croissance de *Propionibacterium acnes* et l'inflammation (23) . En fait, l' ISOTRETINOÏNE possède l'activité séborégulatrice la plus forte de tous les traitements actuels de l'acné (23). L'effet antiacnéique de l'ISOTRETINOÏNE découle principalement de cette capacité à supprimer la production de sébum via le mécanisme suivant : L' ISOTRETINOÏNE est isomérisée en l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA) au niveau des glandes sébacées, qui se lie ensuite aux récepteurs de l'acide rétinoïque [28]. ATRA induit ensuite l'expression du facteur de transcription (FoxO) (23), ce qui favorise l'expression du ligand induisant l'apoptose liée au facteur de nécrose tumorale (TRAIL) (23). L'expression de TRAIL entraîne alors un arrêt du cycle

cellulaire et une apoptose dans les sébocytes (24) (25). Il a été démontré également FoxO était inhibé chez les patients souffrant d'acné (23) (26) et augmentait après un traitement à l' ISOTRETINOÏNE (27).

4. Tératogénicité

Des études préliminaires ont révélé la tératogénicité de l' ISOTRETINOÏNE, ce qui a incité la Food and Drug Administration (FDA) à le classer dans la catégorie de grossesse X avant sa publication aux États-Unis en 1982 (28). Un an plus tard, l'ISOTRETINOÏNE avait été utilisée par environ 300 000 personnes, dont 110 000 étaient des femmes en âge de procréer (29) (30). L'ISOTRETINOÏNE avait déjà été impliquée dans plusieurs rapports d'avortements spontanés et de malformations congénitales (30). On estime que 50% des grossesses exposées à l'ISOTRETINOÏNE entraînent un avortement spontané et 25% des nourrissons atteints de malformations congénitales cardiovasculaires et / ou squelettiques (31). En conséquence, la FDA a émis des avertissements et demandé aux médecins de signaler le résultat de leur grossesse après exposition à l' ISOTRETINOÏNE au système de notification des réactions indésirables aux médicaments (ADRRS) de l'American Academy of Dermatology (30). La FDA a conseillé aux banques de sang de refuser les dons de personnes prenant de l'ISOTRETINOÏNE, et les femmes en âge de procréer ont été encouragées à commencer à utiliser un contraceptif oral un mois avant le début du traitement et à éviter une grossesse pendant le mois suivant la fin du traitement. Les étiquettes de mise en garde du médicament ont ensuite été révisées et une mise en garde de la boîte noire a été émise en 1985.

Malgré ces mesures de sécurité, les grossesses exposées à l'isotrétinoïne et les effets tératogènes associés ont augmenté (32) .

Face à la nécessité d'arrêter l'ISOTRETINOÏNE en raison d'effets tératogènes, la FDA a lancé le Programme de prévention de la grossesse (PPG) en 1988 et le Système de gestion de la tératogénicité liée à l' ISOTRETINOÏNE (SMART) en 2002. Ils n'ont pas réussi à réduire les taux de grossesse chez les femmes sous ISOTRETINOÏNE (33) (34). En 2006, la FDA a encore renforcé les restrictions en mettant en œuvre le programme iPLEDGE, actuellement en place. Parmi de nombreuses stipulations, iPLEDGE prévoit des conseils de risque mensuels pour tous les patients, des tests de grossesse mensuels et le respect de deux méthodes contraceptives pour les patientes (35). Cependant, iPLEDGE s'est avéré inefficace pour prévenir la grossesse chez les patientes sous ISOTRETINOÏNE, en effet, environ 150 grossesses exposées à l'ISOTRETINOÏNE ont lieu annuellement (35) (36). Une étude de cohorte rétrospective réalisée chez Kaiser Permanente a montré que le taux d'exposition fœtal à l'ISOTRETINOÏNE n'était pas significativement réduit après la mise en œuvre d'iPLEDGE par rapport au programme SMART (36). L'instruction obscure du prestataire et la faible observance de la patiente sont liées à des mesures contraceptives incohérentes ou négligées, entraînant une grossesse exposée à l'ISOTRETINOÏNE (37). Dans une enquête menée auprès de 75 patientes inscrites au programme iPLEDGE, 19% des 21 patientes ont déclaré que l'abstinence était l'une des deux formes de contraception impliquée dans une activité sexuelle (37). De même, dans une autre étude, 31% des sujets ont rapporté avoir eu une activité sexuelle avec/ ou sans aucune forme de contraception, le plus souvent due à des défaillances de la contraception orale et de l'utilisation du préservatif (37)

III. Objectifs

1. Objectif principal :

Décrire la situation au Maroc concernant le respect des recommandations relatives à la réalisation du TG .

Évaluer la connaissance et la conformité des dermatologues au Maroc avec les recommandations de sécurité relatives à l'ISOTRETINOÏNE concernant son risque tératogène

2. Objectif secondaire :

Évaluer le taux de grossesse sous ISOTRETINOÏNE au Maroc.

IV. Matériel et Méthode

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique réalisée en collaboration avec le laboratoire d'épidémiologie, de recherche clinique et de santé communautaire.

2. Date et lieu d'étude

Ce travail s'est déroulé sur 03 mois, de Janvier à Mars 2019.

La population cible était choisie à partir des différentes régions du royaume et comportait les dermatologues libéraux, dermatologues public, résidents en dermatologie et enseignants au CHU.

3. Critères d'inclusion

La population étudiée était représentée par les dermatologues libéraux, dermatologues public, résidents en dermatologie et enseignants au CHU. Le choix de la population source dépendait du statut d'exercice afin que toutes les catégories soient inclus pour la représentation de l'échantillon.

4. Population d'étude

L'échantillonnage a été effectué comme suit : Dans un premier temps, les médecins ont été classés en strates selon leur statut. Ensuite, un échantillon représentatif de 216 d'entre eux a été prélevé, ce qui représente environ 67 % des praticiens de différents statuts .

5. Recueil de données

Un questionnaire anonyme a été utilisé pour l'enquête. Il a été développé par l'équipe de dermatologie et d'épidémiologie après un examen approfondi de la littérature. Il se compose de 23 éléments divisés en quatre sections, y compris des informations de base sur les participants (caractéristiques sociodémographiques), les connaissances générale sur la l'ISOTRETINOÏNE, les connaissances et les perceptions sur le programme de prévention de grossesse sous ISOTRETINOÏN.(Annexes 1)

Les questionnaires ont été remis en ligne en Janvier 2019. De Février 2019 à mars 2019, un deuxième appel a été lancé par le secrétaire générale de la Société marocaine de dermatologie pour augmenter le taux de réponse.

Des questionnaires ont été envoyés par courrier électronique aux secrétaires des services de dermatologie des hôpitaux universitaires, qui ont distribué des questionnaires à tous les résidents.

Les questionnaires n'étaient disponibles qu'en français. Ils ont été examinés en termes de clarté et de compréhensibilité par 2 enseignants ,3 résidents, 2 dermatologues et 1 enseignant du département d'épidémiologie de la faculté de Médecine et Pharmacie de Fès.

Les derniers questionnaires structurés contenaient 23 questions. Les options de réponse étaient des cases à cocher et un « oui-non » pour les questions sur les caractéristiques des répondants, leur pratiques quotidiennes et leur connaissance à l'égard du PPG.

Pour les questions sur le respect des recommandations de sécurité, les réponses possibles étaient une échelle à 3 symboles « jamais, parfois, toujours».

6. Saisie des données

Les données ont été saisies sur Excel et analysées sur le logiciel SPSS version 20 au Laboratoire d'épidémiologie, de recherche clinique et de santé communautaire.

7. Analyse statistique

Le premier temps de l'analyse statistique s'est porté sur l'analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, les connaissances concernant le programme de prévention de grossesse ainsi que le respect des recommandations.

Pour les données épidémiologiques nous avons considéré l'âge, le sexe , la durée d'exercice et le statut .

Toutes les variables ont été résumées à l'aide de statistiques descriptives. Les variables catégoriques ont été décrites en termes de proportions et les variables quantitatives en termes de moyenne et d'écart-type.

Ensuite, dans un deuxième temps, on a réalisé une étude analytique pour corrélérer les données épidémiologiques avec le respect des recommandations concernant la prescription de l' ISOTRETINOÏNE .

8. Les considérations éthiques :

Un résumé des objectifs de recherche a été présenté à la page couverture de chaque questionnaire et indique que les réponses au sondage ont été données sur une base volontaire et que la confidentialité de l'information a été garantie.

Le consentement des médecins a été sollicité et ils pouvaient ne pas participer au sondage et refuser l'enquête à leur discrétion.

V. Résultats

1. Données épidémio-démographiques :

216 questionnaires ont été remplis. Les dermatologues travaillaient principalement dans des cabinets privés (54,2%), dans les hôpitaux périphériques (20,8 %), 20,8% étaient des résidents en formation et 4,2 % étaient des enseignants au Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). La majorité des répondants étaient de la région Fès-Meknès suivi par la région du grand Casablanca (Figure 1) .74,1 % étaient

des femmes et 25,9% des hommes. 81 médecins avaient entre 30 et 40 ans.(Figure 2)
Le tableau 1 résume les caractéristiques des répondants.

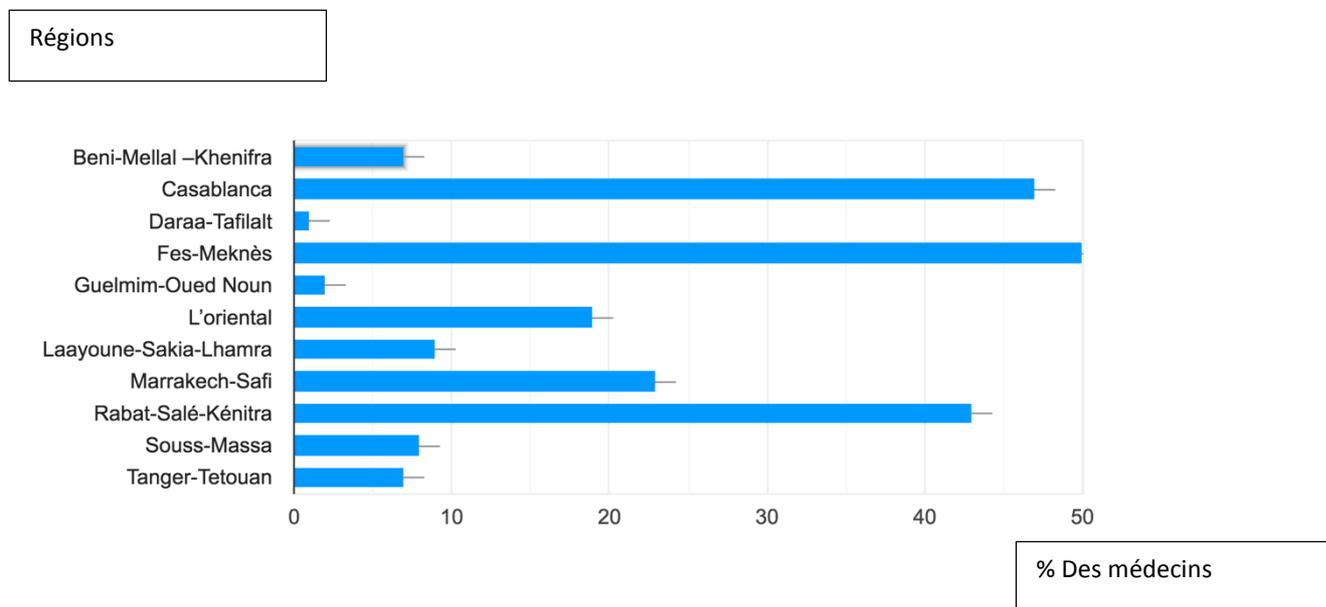


Figure 1 : Répartition des médecins en fonction des régions

Tableau 1 : Caractéristiques des répondants

	Nombre	Pourcentage
Sexe		
Féminin	160	74 ,1 %
Masculin	56	25,9%
Statut		
Privé	117	54,2%
Public	45	20 ,8%
Résidents en formation	45	20,8%
Enseignants au CHU	10	4,2%

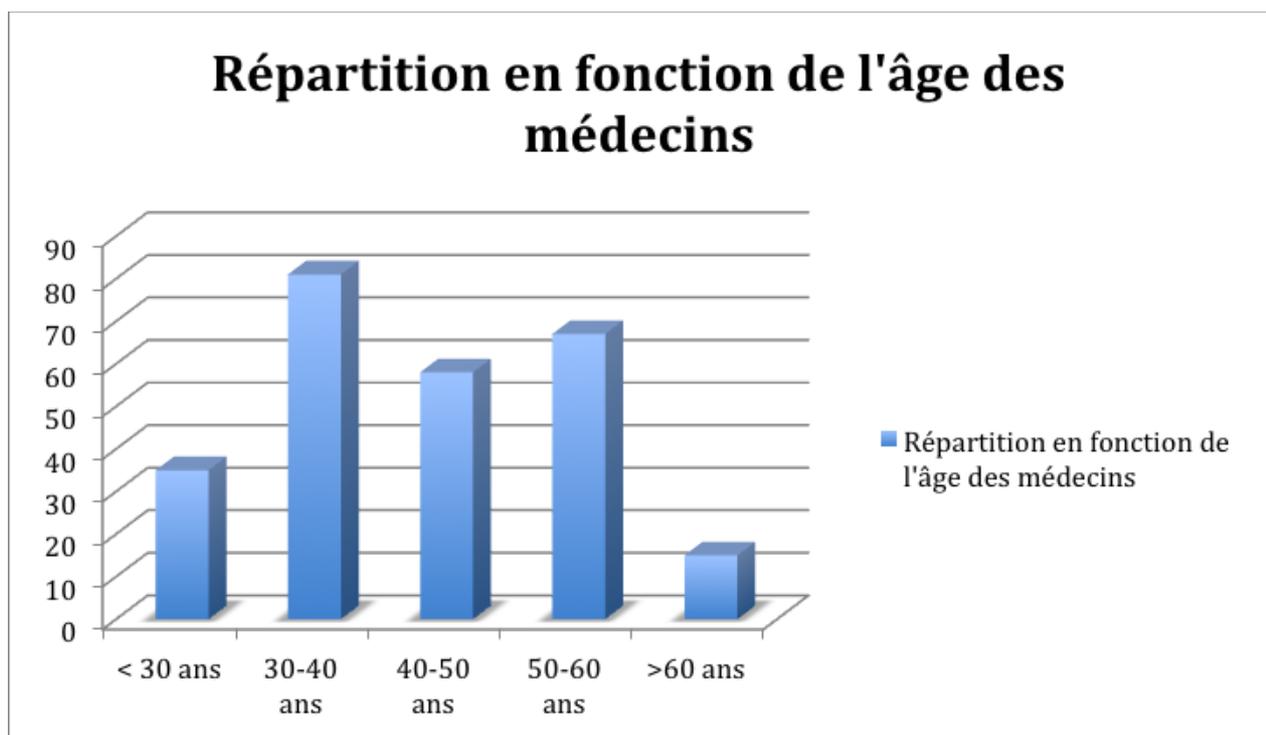


Figure 2 : Répartition en fonction de l'âge

La durée d'exercice médiane était de 11,8 ans (1–45 ans) et la moyenne du nombre de consultation acné était de 11 consultation par semaine.(Figure 3)

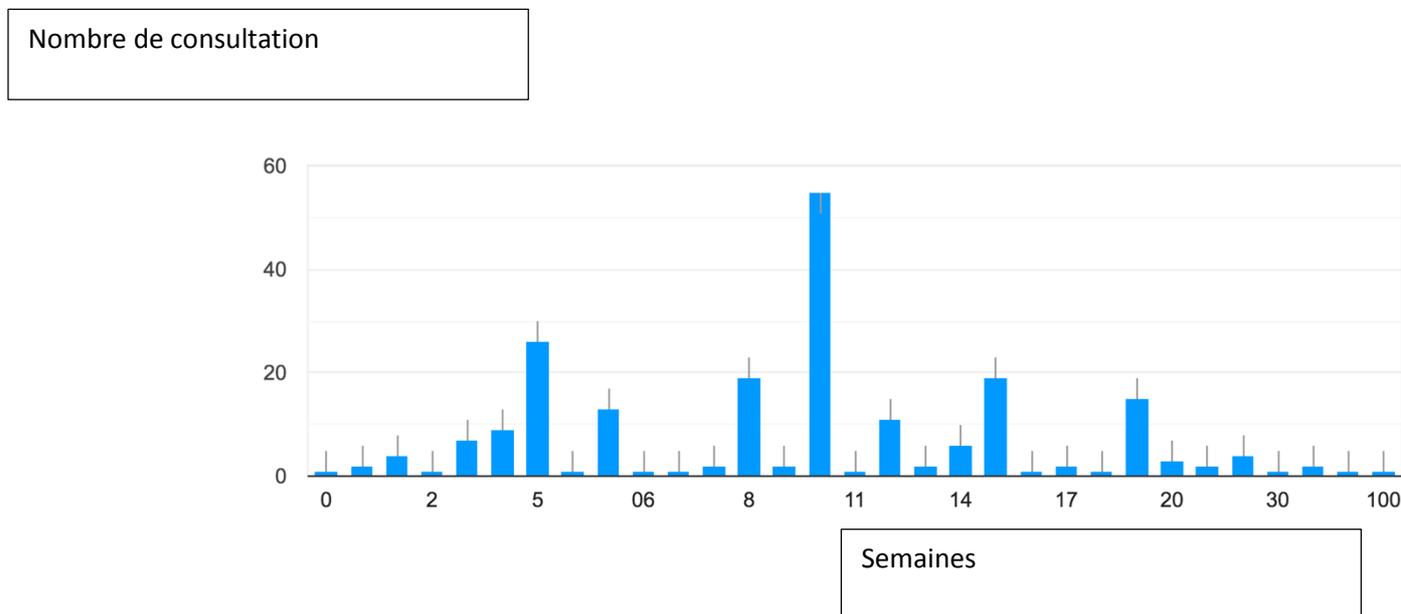


Figure 3 : Nombre de consultation pour acné /semaine

2. Connaissance des dermatologues concernant les effets tératogènes de l'ISOTRETINOÏNE

Les résultats ont montré que, parmi les répondants, 99,5% des dermatologues étaient au courant du risque tératogène de l'ISOTRETINOÏNE et parmi eux, 98,1% ont déclaré avoir déjà prescrit l'ISOTRETINOÏNE.

3. Respect des recommandations concernant la prescription de l'ISOTRETINOÏNE

La figure 4 et 5 montre que 78,2% des dermatologues informent toujours leurs patientes du risque tératogène de l'ISOTRETINOÏNE et 43,5% rappelaient toujours les patientes de ce risque à chaque consultation.

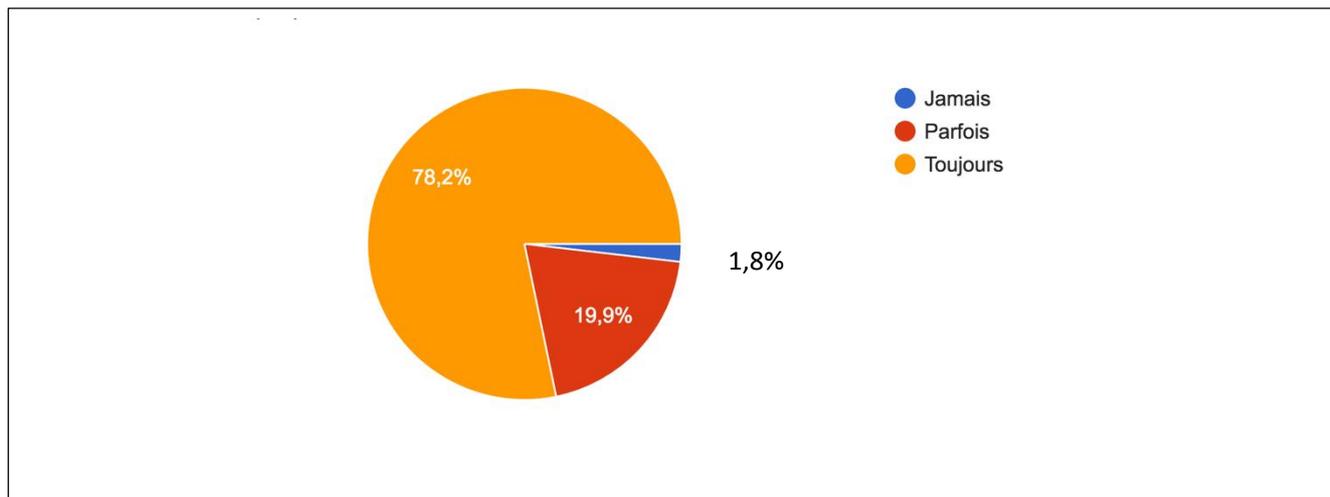


Figure 4 : Information des patientes du risque

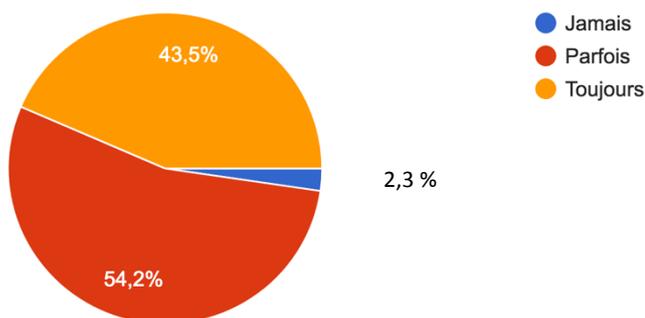


Figure 5 : Rappel du risque tératogène à chaque consultation

La recommandation la plus fréquemment suivie par les dermatologues interrogés était de souligner l'importance d'une méthode contraceptive efficace dans 91,2%. L'importance d'une seconde méthode de contraception n'a été soulignée que par 9,7% des dermatologues. En ce qui concerne le test de grossesse, 48,1% des dermatologues prescrivait systématiquement un test de grossesse avant la première prescription de l'ISOTRETINOÏNE et seulement 18,5 % le renouvelait mensuellement.

Concernant le renouvellement de l'ordonnance, 60,2 % des dermatologues le font de façon mensuelle et 26,9% le font de façon trimestrielle.

Parmi dermatologues interrogés 6,5 % ont déclaré avoir demandé à leurs patientes de signer un formulaire de consentement et 13 % ont délivré un carnet d'information à leurs patientes.

44,4 % des répondants ont confirmé l'inexistence d'un programme national de prévention de grossesse sous ISOTRETINOÏNE.

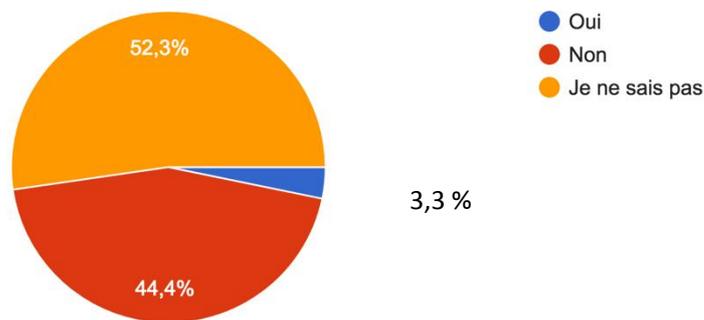


Figure 6 : Existence d'un programme national de prévention de grossesse

4. Nombre de grossesse sous ISOTRETINOÏNE

Les dermatologues interrogés ont déclaré 69 cas de grossesse sous ISOTRETINOÏNE , dont 86% étaient au 1^{er} trimestre (Figure 7) et 74,4 % ont subi une interruption thérapeutique de la grossesse (Figure 8) . Parmi les 25,6 % des cas de grossesse menée à terme, 25 % des nouveaux nés avaient des malformations.(Figure 9)

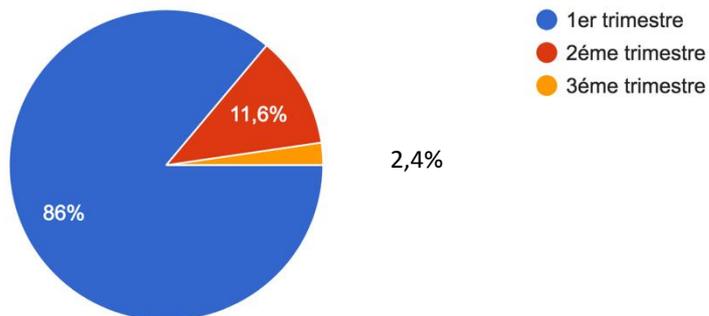
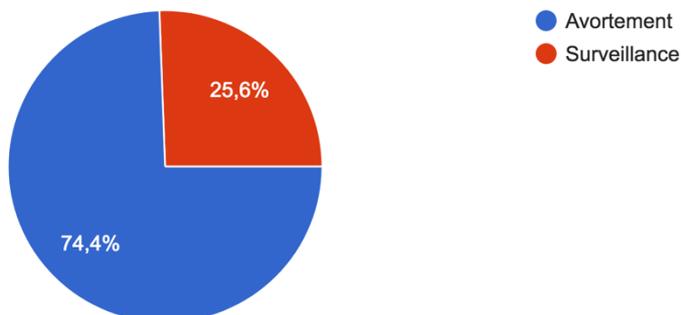


Figure 7 : Age gestationnel de la grossesse sous ISOTRETINOÏNE



Figure

8 : Attitude des dermatologues suite à la découverte d'une grossesse sous ISOTRETINOÏNE

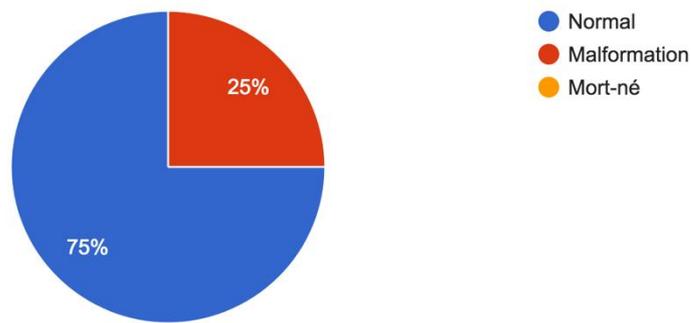


Figure 9 : État du nouveau-né à la naissance

5. Analyse multivariable :

L'analyse multivariable a démontré que la demande du test de grossesse avant la prescription de l'ISOTRETINOÏNE était significativement associée à l'âge du Médecin : les dermatologues âgés de moins de 30 ans demandent plus le TG par rapport aux dermatologues âgés de plus de 30 ans($p=0,000$).

Cette demande de TG était également associée au statut du médecin et à la durée d'exercice: les médecins du secteur publique ($p=0.002$) et qui exercent depuis moins de cinq ans ($p=0,000$) demandent plus le TG par rapport aux médecins du secteur privé et qui exercent depuis plus de 5 ans. Par ailleurs, Il n'y avait pas d'association concernant le sexe ($p=0,491$).

Nous avons démontré aussi que le statut et la durée d'exercice était significativement associée à la découverte d'une grossesse sous ISOTRETINOÏNE : les dermatologues privés et les médecins qui exercent depuis plus de 20 ans ont rencontré plus de grossesse durant leur carrière ($p=0,000$).

VI. Discussion

Les dermatologues interrogés étaient conscients du risque tératogène de l'ISOTRÉTINOÏNE, mais ne connaissaient que très peu le PPG et le fait qu'il contienne des recommandations visant à réduire au minimum le risque d'exposition à des médicaments tératogènes pendant la grossesse. Nous avons également observé dans notre échantillon que les informations relatives au risque tératogène semblaient être communiquées aux patientes, mais que les informations concernant la contraception semblaient être moins fréquemment transmises. Enfin, même s'ils reconnaissaient le risque tératogène, les répondants ne comprenaient pas la nécessité d'utiliser une seconde méthode contraceptive ni le test de grossesse mensuel si les patientes disposaient déjà d'une forme de contraception efficace.

Dans notre étude marocaine, le PPG était mal connu des professionnels de la santé par rapport à la France et aux Pays-Bas. (38) (39) .

Comme dans la littérature, nous avons observé que les professionnels de santé discutaient du risque tératogène et de l'importance d'une méthode contraceptive efficace chez les femmes en âge de procréer, plus que le test de grossesse (25,9% et 14,6%, respectivement) et la nécessité d'utiliser une deuxième méthode contraceptive (respectivement 29,3% et 27,1%) . (40) Nous avons également observé que les médecins mettaient l'accent sur le test de grossesse négatif, plus lors de la première délivrance de la première ordonnance que lors du renouvellement d'une ordonnance. L'association entre la demande du test de grossesse et l'âge des médecins ainsi que la durée d'exercice et le statut public incluant les résidents, enseignant et les praticiens des hôpitaux périphériques des dermatologues peut être expliquée par la

nécessité de suivre les recommandations dans le milieu universitaire et l'augmentation du nombre d'étude concernant les grossesses sous ISOTRETINOÏNE, ce qui rend les jeunes médecins plus vigilants lors de la prescription de cette molécule.

En revanche, les médecins qui ont plus de recul et d'expérience dans leur pratique ont peut-être plus de confiance en soi ou en leur patientes et se contentent du renouvellement de l'ordonnance mensuellement. Ce qui explique le taux élevé des grossesses sous ISOTRETINOÏNE dans cette tranche de médecins.

Bien que le PPG soit moins connu dans notre étude marocaine qu'en France et aux Pays-Bas, nous avons observé des similitudes dans le comportement des professionnels de la santé. D'après les réponses des dermatologues, il semble que la deuxième méthode de contraception et le test de grossesse mensuel ne soient pas adoptés. Dans la littérature, des données ont montré que le test de grossesse mensuel n'améliorait pas le taux de grossesses exposées. (41) Les professionnels de la santé accordaient de l'importance au statut matrimonial des patientes lors de la prescription d'une méthode contraceptive.

Après le THALIDOMIDE, l'ISOTRETINOÏNE est probablement l'un des médicaments les plus tératogènes. Mais l'étendue de la population cible, qui est en grande partie constituée de femmes en âge de procréer, justifie de prendre toutes les mesures possibles afin de limiter le nombre de grossesses exposées. Malgré la mise en place de plusieurs mesures de réduction du risque, cinq études françaises ont toutes montré qu'il persistait un nombre élevé de grossesses exposées à l'ISOTRETINOÏNE. (42)

Le dernier renforcement du PPG mis en place en France en mars 2010 semble s'être traduit par un infléchissement de l'incidence des grossesses exposées. Mais cette diminution n'a porté que sur les grossesses débutées moins d'un mois après l'arrêt de l'ISOTRÉTINOÏNE et sur les grossesses débutées pendant le traitement, témoignant peut-être d'une meilleure information et/ou compréhension des patientes sur la nécessité d'une contraception et de sa poursuite 1 mois après l'arrêt de l'ISOTRÉTINOÏNE. En revanche, l'incidence des grossesses débutées avant le traitement est restée stable et la part des femmes sans contraception, d'environ 30 %, n'a pas diminué par rapport à l'étude précédente. L'effet le plus visible du renforcement du PPG est probablement la diminution de l'automédication, en particulier pour les grossesses déjà en cours au début du traitement, ce qui témoigne vraisemblablement d'un accès plus difficile à l'ISOTRÉTINOÏNE. (42)

La discussion avec les femmes en âge de procréer sur le risque de grossesse exposée et de contraception nécessaire et le développement d'une relation de confiance semble essentielle.

Aux États-Unis, le renforcement du programme en ajoutant des recommandations plus restrictives n'a montré aucun résultat positif et les grossesses exposées continuent à se produire. (43) Différentes propositions d'interventions ont été formulées dans la littérature, telles qu'une meilleure communication et le développement d'outils tels que le carnet patiente et l'affichage visible et clair des informations sur les emballages.

Notre étude est à notre connaissance la première au niveau national, évaluant le respect des recommandations relatives à la prescription de l'ISOTRÉTINOÏNE

par les dermatologues marocains et le taux de grossesse sous ce médicament

.

L'association significative entre le statut des dermatologues et la survenue de grossesse sous ISOTRÉTINOÏNE incite à unifier les démarches lors de sa prescription. D'ailleurs l'association entre le statut privé et la demande de test de grossesse est significative dans notre étude, ceci peut être prévenue par la demande de TG avant chaque renouvellement d'ordonnance. Il est évident que l'association entre la durée d'exercice et la survenue de grossesse sous ISOTRÉTINOÏNE soit significative car plus la durée d'exercice est élevée plus le risque de grossesse sous ISOTRÉTINOÏNE augmente.

Nos résultats fournissent un nouveau point de vue qualitatif sur le respect du PPG et une nouvelle opportunité d'intervention auprès des dermatologues marocain.

L'Agence européenne des médicaments a entamé un examen des médicaments à base de rétinoïde en juillet 2016. Cet examen a été lancé à la demande du Royaume-Uni, dans le cadre d'une révision de l'article 31 relative à la pharmacovigilance. Cette dernière est une procédure axée sur la sécurité qui respecte les dispositions de l'article 31 de la directive 2001/83 / CE. Elle s'applique lorsque les intérêts de l'Union sont en jeu et uniquement lorsque la procédure est initiée à la suite de l'évaluation de données relatives à la pharmacovigilance d'un ou de plusieurs médicaments autorisés. Tous les produits concernés par le problème de sécurité visé et avec une autorisation de mise sur le marché valide dans l'Union européenne seront inclus dans la procédure de référence pour la pharmacovigilance au titre de l'article 31. (44)

Cette procédure de référence en cours évaluera l'efficacité du PPG rétinoïde dans l'Union européenne (16). Son adoption, au Maroc, est essentielle pour sa mise en œuvre et, compte tenu de nos résultats, la pertinence des recommandations du PPG devrait être examinée par un comité d'experts marocain afin de réexaminer et de mieux justifier les recommandations moins adoptées.

VII. Conclusion

Un plan de mise en œuvre à long terme d'un programme national de prévention des grossesses sous ISOTRETINOÏNE doit être élaboré pour garantir la prescription et l'administration sûres d'ISOTRETINOÏNE. Évaluer l'efficacité du PPG et sa mise en œuvre dans la pratique, les résultats pour les grossesses et le respect des recommandations doivent être planifiés et surveillés.

Nous proposons un modèle de carnet d'information à délivrer aux patientes sous ISOTRETINOÏNE ainsi qu'un carnet de suivi et d'une fiche de consentement qui pourront être adoptés au plan national.(Annexe 2, 3 et 4)

Bibliographie :

1. (ANSM), Afssaps. Traitement de l'acné par voie locale et générale. (2007). at. *LABEL de la HAS*.
2. Rosa, F. W. Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet*. 1983, 513.
3. Berbis. Systemic retinoids (acitretin, isotretinoin). *Ann Dermatol Venereol*. 2007.
4. Lammer, E. J. et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*. 1985, 313, 837-841.
5. Guillonneau, M. & Jacqz-Aigrain, E. Teratogenic effects of vitamin A and its derivatives. *Arch Pediatr*. 1997, 867-874.
6. Dai, W. S., LaBraico, J. M. & Stern. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 1992, 26, 599-606.
7. Rouzès, A. & Jonville-Béra, A.-P. Exposure to isotretinoin during pregnancy in France: 25 years of follow-up. *Thérapie*. 2014, 53-63.
8. Bérard, A. et al. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *British Journal of clinical pharmacology*. 2007, 196-205.
9. Crijns, I. et al. Implementation of the harmonized EU isotretinoin Pregnancy Prevention Programme: a questionnaire survey among European regulatory agencies. *Drug Safety Journal*. 2012, 27-32.
10. Crijns, H. J. M. J., Straus, S. M., Gispen-de Wied, C. & de Jong-van den Berg, L. T. W. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review. *British Journal of dermatology*. 2011, 238-244.

11. Maloney, M. E. & Stone, S. P. Isotretinoin and iPledge: a view of results. *J Am Acad Dermatol.* 2011, 418–419.
12. Abroms, L., Maibach, E., Lyon–Daniel, K. & Feldman, S. R. What is the best approach to reducing birth defects associated with isotretinoin? *PLOS Medecine.* 2006, e483.
13. Larsen TH, Jemec GB. Acne: comparing hormonal approaches to antibiotics and isotretinoin. . *Expert Opin Pharmacother.* 4(7), 1097–1103, 2003.
14. Oprica C, Emtestam L, Hagstromer L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. . *Acta Derm Venereol.* 2007, 87(3), 246–254.
15. Pigatto PD, Finzi AF, Altomare GF, Polenghi MM, Vergani C, Vigotti G. Isotretinoin versus minocycline in cystic acne: a study of lipid metabolism. *Dermatologica.* 1986, 172(3), 154–159.
16. Marron SE, Tomas–Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. . *Acta Derm Venereo.* 2013, 1, 93(6), 701–706.
17. P., BERMOND. Vitamine A. *Encycl. Méd. Chir (Paris).Thérapeutique.* 1996, 4.3.03, Fasc. 25151 A–30, ; P .27–29.
18. J., DRUMOND. The nomenclature of the so– called accessory food factors (vitamins) . *Biochem J.* 1920, Vol. Vol.14, P.660.
19. RYBOJAD M, LEBB C. Acné éditions techniques. *Encyl.Med.Chir. (Paris–France).* 1990 , Vol. 25–700–A–10, P.6–8.
20. R., AMINA. Place des rétinoïdes dans le traitement de l'acné. *Thèse Méd., Rabat,* 2002, n°67.

21. J., McLane. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001, 45:S188–94.
22. P., BERBIS. Acitrétine. *Ann Dermatol Venereol*. 2001, 128: 737–45.
23. BC., Melnik. Isotretinoin and FoxO1: A scientific hypothesis. . *Dermatoendocrinol*. 2011, 3(3), 141–165 .
24. Nelson AM, Cong Z, Gilliland KL, Thiboutot DM. TRAIL contributes to the apoptotic effect of 13-cis retinoic acid in human sebaceous gland cells. . *Br J Dermatol*, . 2011, 165(3), 526–533.
25. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. . *J Invest Dermatol*. 2006, 126(10), 2178–2189 .
26. Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, Mourad B, Younan DN. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *British Journal of Dermatology*.
27. Mirdamadi Y, Thielitz A, Wiede A et al. Insulin and insulin-like growth factor- 1 can modulate the phosphoinositide-3-kinase/Akt/FoxO1 pathway in SZ95 sebocytes in vitro. . *Mol Cell Endocrinol*,. 2015, 415, 32–44.
28. EM, Altman. Isotretinoin and pregnancy prevention: do we need to take a long, hard look at ourselves? . *JAMA Dermatol*, . 2014, 150(4), 361–362.
29. Stern RS, Johnson ML, DeLozier J. Utilization of physician services for dermatologic complaints. . *Arch Dermatol*,. 2017, 113(8), 1062–1066 .
30. Stern RS, Rosa F, Baum C. Isotretinoin and pregnancy. . *J Am Acad Dermatol*, . 2015, 10(5 Pt 1), 851–854 .

31. A., Layton. The use of isotretinoin in acne. . *Dermatoendocrinol.*, 2009, 1(3), 162–169 .
32. L., Black. Accutane and the evolution of a warning. . *Virtual Mentor*, . 2016, 8(8), 520– 523 .
33. EM., Altman. Isotretinoin and pregnancy prevention: do we need to take a long, hard look at ourselves? . *JAMA Dermatol.*, 2014, 150(4), 361–362 .
34. J., Woodcock. Concerns Regarding Accutane (isotretinoin). (Ed.^(Eds) . 2002.
35. Committee., Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee; . *Briefing document for iPLEDGE*. .
36. Shin J, Cheetham TC, Wong L et al. The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system. . *J Am Acad Dermatol*, . 2011, 65(6), 1117–1125.
37. Collins MK, Moreau JF, Opel D et al. Compliance with pregnancy prevention measures during isotretinoin therapy. . *J Am Acad Dermatol.*, 2014, 70(1), 55–59 .
38. Autret-Leca E, Kreft-Jais C, Elefant E, et al. Isotrétinoïne exposure during pregnancy—assessment of spontaneous reports in France. *Drug Saf.* 2010, Vol. 33(8):659-665.
39. Crijns I, van Rein N, Gispen-de Wied C, Straus S, de Jong-van den berg L. Prescriptive contraceptive use among isotretinoin users in the Netherlands in comparison with non-users: a drug utilisation study. . *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012, Vol. 21(10):1060-106.
40. Biset N, Lelubre M, Senterre C, et al. Assessment of medication adherence and responsible use of isotretinoin and contraception through Belgian community

- pharmacies by using pharmacy refill data. Patient Prefer Adherence. *Patient Prefer Adherence Journal*. 2018, Vol. 12:153-161.
41. Shin J, Cheetham TC, Wong L, et al. The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system. . *J Am Acad Dermatol*. 2011, Vol. 65(6):1117-1125. .
42. Jonville-Béra, Agnès Rouzès et Annie-Pierre. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi . *PHARMACOVIGILANCE*. 2014, Vol. 69 (1): 53-63.
43. Crijns I, Mantel-Teeuwisse A, Bloemberg R, Pinas E, Straus S, de Jong- van den berg L. Healthcare professional surveys to investigate the implementation of the isotretinoin pregnancy prevention programme: a descriptive study. *Expert Opin Drug Saf*. 2013, Vol. 12.
44. procedures., Pharmacovigilance referral. Questions & answers on Article 31. Accessed November 20, 2017.
45. BC., Melnik. Pro-inflammatory sebocyte growth and survival signaling in acne vulgaris is reversed by pro-apoptotic isotretinoin signaling. *Exp Dermatol*,. 2016.

Annexes 1 : Questionnaire

Chères confrères et consœurs ,

Nous réalisons une étude à l'échelle nationale à propos du respect des recommandations concernant la prescription de l' ISOTRETINOÏNE pour l'acné.

Prière de répondre à ce questionnaire anonyme , rapide(< 5min) et qui contribuera à la réussite de notre étude .

ETUDE SUR LE RESPECT DES RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX TESTS DE GROSSESSE DU PROGRAMME DE PRÉVENTION DES GROSSESSES DE L'ISOTRÉTINOÏNE ORALE

L'isotrétinoïne orale, traitement efficace de l'acné sévère, est un puissant tératogène.

Dans les recommandations internationales , sa prescription est bien réglementée.

- L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'état des lieux au Maroc dans l'application de ces recommandations par les dermatologues marocains.
- L'objectif secondaire est d'évaluer le taux de grossesse sous Isotretinoïne au Maroc.

SECTION I : PRESCRIPTEUR

1.Région *

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Beni-Mellal -Khenifra | <input type="checkbox"/> Laayoune-Sakia-Lhamra |
| <input type="checkbox"/> Casablanca | <input type="checkbox"/> Marrakech-Safi |
| <input type="checkbox"/> Daraa-Tafilalt | <input type="checkbox"/> Rabat-Salé-Kénitra |
| <input type="checkbox"/> Fes-Meknès | <input type="checkbox"/> Souss-Massa |
| <input type="checkbox"/> Guelmim-Oued Noun | <input type="checkbox"/> Tanger-Tetouan |
| <input type="checkbox"/> L'oriental | |

2.Age *

- | | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> <30 ans | <input type="checkbox"/> 50-60 ans |
| <input type="checkbox"/> 30-40 ans | <input type="checkbox"/> >60 ans |
| <input type="checkbox"/> 40-50 ans | |

3.Sexe *

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Homme | <input type="checkbox"/> Femme |
|--------------------------------|--------------------------------|

4.Statut *

- | | |
|---------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Public | <input type="checkbox"/> Enseignant au CHU |
| <input type="checkbox"/> Privé | <input type="checkbox"/> Résident en formation |

5.Durée d'exercise *

Votre réponse :

6.Combien voyez vous de consultation pour acné /semaine en moyenne ? *

Votre réponse :

SECTION II : PRESCRIPTION DE L ISOTRETINOINE

7. Avez vous déjà prescrit l'isotrétinoïne ? *

- Oui Non

8. Connaissez-vous le risque tératogène de l'isotrétinoïne? *

- Oui Non

9. Si oui, informez vous vos patientes de ce risque ? *

- Jamais Parfois Toujours

10. Rappelez-vous ce risque à vos patientes lors de chaque consultation ? *

- Jamais Parfois Toujours

11. Demandez-vous un test de grossesse avant la prescription de l'isotrétinoïne ? *

- Oui Non

12. Renouvelez-vous le test de grossesse lors du suivi ? *

- Jamais Chaque 3 mois
 Chaque mois Chaque 6 mois

13. Prescrivez-vous une contraception orale systématique avec l'isotrétinoïne ? *

- Jamais Si patiente mariée
 Parfois Toujours
 Si patiente célibataire

14. En cas de DIU (dispositif intra-utérin) associez-vous une contraception orale ? *

- Oui Non

15. Préconisez-vous toujours l'association de deux méthodes contraceptives ? *

- Oui Non

16.Exigez-vous un formulaire de consentement signé par vos patientes ? *

- Oui Non

17.Délivrez-vous un livret d'information à vos patientes ? *

- Oui Non

18.A quel rythme renouvelez-vous l'ordonnance de l'isotretinoïne ? *

- Chaque mois Chaque 3 mois Autres

SECTION III : GROSSESSE SOUS ISOTRETINOÏNE

19.Combien de cas de grossesse sous isotretinoïne avez vous rencontré au cours de votre carrière ? *

Votre réponse :

20.Si oui , quel était l'âge gestationnel de chaque grossesse ?

- 1er trimestre 3ème trimestre
 2ème trimestre

21. Quelle était la conduite à tenir ?

- Avortement Surveillance

22.Quel était l'état de santé du nouveau né à la naissance ?

- Normal Mort-né
 Malformation

23.Existe t-il un programme de prévention de grossesse sous isotretinoïne au Maroc ? *

- Oui Je ne sais pas
 Non

Annexe 2 :



Consentement éclairé d'accord de traitement par ISOTRÉTINOÏNE

Formulaire d'accord de soins et de contraception destiné aux femmes en âge de procréer traitées par isotrétinoïne orale. Ce médicament à base d'isotrétinoïne peut provoquer, lorsqu'il est pris par une femme enceinte, des malformations graves chez l'enfant à naître, si vous êtes enceinte quand vous débutez le traitement, si vous devenez enceinte pendant le traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt.

Ce médicament doit donc être utilisé avec au moins une méthode de contraception efficace, et de préférence 2.

*Vous devez conserver ce carnet et le présenter lors de toute consultation médicale
Votre pharmacien ne pourra vous délivrer votre traitement qu'après avoir vérifié ce
carnet*

Il est donc important que vous le présentiez lors de chaque délivrance



Je soussignée Mme/ MelleNée le : |_|_| |_|_|
|_|_|_|_| certifie avoir été personnellement informée par le Docteur
..... des risques liés au traitement par isotrétinoïne orale

1. Il y a un risque important de survenue de malformations graves pour mon enfant à naître si je suis enceinte ou si je deviens enceinte pendant que je prends de l'isotrétinoïne orale.
2. Je ne dois pas prendre de l'isotrétinoïne orale si je suis enceinte.
3. Je ne dois pas être enceinte ni durant le traitement par isotrétinoïne orale, ni pendant le mois qui suit la fin du traitement.
4. Je dois utiliser au moins 1 et de préférence 2 méthodes de contraception efficaces, au moins un mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins un mois après la fin du traitement.
5. J'ai compris que toute méthode de contraception, aussi efficace soit-elle, peut échouer et qu'en utilisant 2 méthodes à la fois, je diminue le risque de survenue d'une grossesse.
6. J'ai lu et compris les 2 documents que m'a remis mon médecin : brochure d'information destinée aux femmes traitées par isotrétinoïne orale intégrant des explications sur la contraception.
7. Je dois effectuer un test de grossesse dans les 3 jours qui précèdent ma visite chez le médecin, avant de commencer le traitement par isotrétinoïne orale.
8. Je m'engage à débiter le traitement le plus tôt possible et au plus tard dans les 7 jours suivants la prescription d'isotrétinoïne orale.
9. Je m'engage à présenter mon carnet de suivi à mon médecin lors de chaque consultation et à mon pharmacien lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne orale
10. Je m'engage à faire un test de grossesse tous les mois pendant la durée



du traitement et 5 semaines après la fin du traitement.

11. Je dois immédiatement arrêter de prendre de l'isotrétinoïne orale et consulter rapidement mon médecin si je pense être enceinte, si je n'ai pas mes règles, si j'arrête ma contraception ou si j'ai un rapport sexuel sans utiliser de contraception.

12. Je m'engage à ne pas donner mes capsules à quelqu'un d'autre.

13. Je devrai rapporter à mon pharmacien toutes les capsules restantes à la fin du traitement.

En signant le présent formulaire : Vous déclarez avoir lu et compris chacune des conditions ci-dessus, Vous acceptez les risques et mesures de précaution nécessaires associés au traitement par isotrétinoïne orale. Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de l'isotrétinoïne orale.

Fait à le..... Signature de la patiente :



Annexe 3 :

Guide du Médecin pour la prescription de l'ISOTRETINOÏNE orale

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques d'Isotrétinoïne.

Ce guide destiné au médecin vise à vous apporter des informations sur la minimisation des risques importants identifiés de tératogénicité, de survenue de troubles psychiatriques et de troubles lipidiques, d'augmentation des transaminases et d'hépatite.

La prescription initiale doit être effectuée uniquement par un dermatologue. Les renouvellements ne sont pas restreints.

L'isotrétinoïne orale doit être prescrite uniquement dans les acnés sévères (acné nodulaire, conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Le Plan de minimisation des risques vise à minimiser les risques importants identifiés pour l'isotrétinoïne :

- Tératogénicité et exposition au médicament pendant la grossesse : l'isotrétinoïne orale fait l'objet d'un Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) visant à sensibiliser toutes les personnes impliquées (médecins, pharmaciens et patients) à la nature tératogène de l'isotrétinoïne, pour améliorer l'observance de la contraception chez les femmes en âge de procréer et donc de minimiser le risque de grossesse chez ces femmes.
- Troubles psychiatriques : sensibiliser davantage les prescripteurs et les patients sur le risque de survenue de troubles psychiatriques pendant le traitement.
- Troubles lipidiques, augmentation des transaminases et hépatite :



rappeler au prescripteur le contrôle biologique obligatoire.

Tératogénicité et exposition au médicament pendant la grossesse

L'isotrétinoïne orale est un médicament tératogène. L'exposition à l'isotrétinoïne pendant la grossesse est associée à un risque élevé de malformations majeures chez le fœtus. L'isotrétinoïne peut uniquement être prescrite à des femmes en âge de procréer adoptant des mesures strictes de prévention de la grossesse décrites dans le Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Pour les femmes en âge de procréer

Avant la prescription d'isotrétinoïne orale

Remettez à votre patiente

- Une brochure d'information destinée aux femmes traitées par isotrétinoïne orale, comportant :
 - un carnet de suivi,
 - une brochure d'information sur la contraception,
 - le formulaire d'accord de soins et de contraception ;

Première prescription d'isotrétinoïne orale :

- Le prescripteur doit évaluer le niveau de compréhension de la patiente.
- Le prescripteur doit s'assurer que la patiente utilise au moins une et de préférence deux méthodes efficaces de contraception (un dispositif de type barrière est pertinent en tant que deuxième méthode de contraception) depuis au moins 4 semaines avant le début du traitement et qu'elle est capable de continuer à utiliser cette contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement.



- Signature du formulaire d'accord de soins et de contraception.
- L'ordonnance est subordonnée à un test de grossesse négatif et est limitée à 4 semaines de traitement. Le renouvellement nécessite une nouvelle prescription subordonnée à un test de grossesse négatif. Le test de grossesse doit être effectué dans les 3 jours précédant la nouvelle prescription.
- Le guide du médecin comprend également des courriers de liaison entre le dermatologue et les autres médecins impliqués dans le suivi du patient (médecin généraliste et gynécologue).

Par conséquent, avant toute première prescription :

- Assurez-vous que la contraception démarre au moins 4 semaines avant le début du traitement par l'isotrétinoïne.
- Vérifiez la négativité du test de grossesse et indiquez sa date et le résultat dans le carnet de suivi inclus dans la brochure d'information destinée aux femmes.
- Informez votre patiente que la délivrance de l'isotrétinoïne doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription d'isotrétinoïne, et qu'elle doit présenter son carnet de suivi au pharmacien
- Vérifiez que votre patiente comprend les risques en cas de grossesse ainsi que la nécessité absolue d'une contraception efficace et assurez-vous que la patiente signe le formulaire d'accord de soins et de contraception.
- Prescrivez un dosage des taux plasmatiques d'hCG pour le mois suivant (Doit être effectué dans les 3 jours précédant le renouvellement de la prescription d'isotrétinoïne).
- Remettez à votre patiente une brochure destinée aux femmes, et les courriers de liaison avec le professionnel de santé chargé de la contraception ou du suivi / renouvellement du traitement (médecin généraliste ou gynécologue).

Renouvellement mensuel :



- Assurez-vous qu'une contraception efficace est poursuivie.
- Évaluez le niveau de compréhension de la patiente quant au risque tératogène.
- Dates du test de grossesse mensuel (taux plasmatiques d'hCG).
- Vérifiez la négativité du test de grossesse et indiquez sa date et le résultat dans le carnet de suivi.
- Informez votre patiente que la nouvelle délivrance d'isotrétinoïne orale doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription et qu'elle doit présenter le carnet de suivi au pharmacien.
- Toutes les 4 semaines, lors de chaque prescription d'isotrétinoïne orale, vous devez prescrire un dosage des taux plasmatiques d'hCG pour le mois suivant (Doit être effectué dans les 3 jours précédant le renouvellement de la prescription d'isotrétinoïne orale)

Si une grossesse survient chez une femme traitée par l'isotrétinoïne orale, le traitement doit être immédiatement interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil.

À la fin du traitement :

- Rappelez à votre patiente qu'elle doit continuer à utiliser au moins une et de préférence deux méthodes de contraception efficaces (un dispositif de type barrière est pertinent en tant que deuxième méthode de contraception) pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne orale.
- Prescrivez un dernier test de grossesse devant être effectué 5 semaines après l'arrêt du traitement. Le résultat de ce test doit vous être adressé par le laboratoire d'analyses médicales. Vérifiez la négativité de ce test.

Informations particulières pour les patients de sexe masculin :

- Informez les patients de sexe masculin que les données disponibles suggèrent



que le niveau d'exposition maternelle à partir du sperme des patients sous isotrétinoïne orale n'est pas suffisamment important pour être associé aux effets tératogènes de l'isotrétinoïne orale. Cependant il convient de rappeler aux patients de sexe masculin, qu'ils ne doivent en aucun cas partager leur médicament avec une autre personne, particulièrement avec une femme, et qu'ils ne doivent pas donner leur sang pendant le traitement.

- Remettez une brochure d'information destinée aux hommes traités par isotrétinoïne orale.

AUTRES PRÉCAUTIONS D'UTILISATION

Il convient d'informer tous les patients :

- De ne pas prendre des tétracyclines au cours du traitement par isotrétinoïne orale (risque d'hypertension intracrânienne).
- De ne pas prendre des compléments vitaminés contenant de la vitamine A ou des bêta-carotènes.
- De ne pas prendre d'autres rétinoïdes (alitrétinoïne, acitrétine).
- De conseiller aux porteurs de lentilles de contact d'utiliser des larmes artificielles ou de porter des lunettes pendant le traitement
- D'éviter l'exposition au soleil et, le cas échéant, d'utiliser une protection solaire (SPF > 15).
- D'éviter l'application topique de produits kératolytiques ou exfoliants.
- D'éviter la pratique d'une activité physique intense pendant le traitement (risque de rhabdomyolyse)
- D'éviter l'épilation à la cire pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après son arrêt. D'éviter également les dermabrasions



chirurgicales ou au rayon LASER (techniques avec lesquelles on “relisse” la peau pour diminuer les cicatrices ou les signes de vieillissement). Ces pratiques peuvent entraîner des cicatrices, une hypo ou hyper pigmentation (décoloration ou coloration marquée) de la peau ou une desquamation de l'épiderme.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Nous vous rappelons que tout effet secondaire doit être signalé au Centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez

LISTE DES POINTS A VÉRIFIER POUR LA PRESCRIPTION



TABLEAU DE SUIVI DES PATIENTS

Suivi chez la femme :

Modalités de prescription	Avant la prescription	1 ^{ère} prescription	1 ^{er} mois
Remise d'informations aux patients			
- brochure destinée aux femmes comprenant le carnet de suivi	X		
- brochure de contraception	X		
- formulaire d'accord de soins	X		
- courriers à transmettre au professionnel de santé chargé de la contraception ou du suivi/renouvellement du traitement par isotrétinoïne orale	X		
Dialoguez avec votre patiente sur son état psychologique. Vous pouvez utiliser un outil (basé sur l'Échelle d'évaluation de la dépression de l'adolescent) fourni dans ce document.	X	X	X
Signature de l'accord de soins par la patiente		X	
Évaluation du niveau de compréhension des risques de la patiente		X	X
Remplir le carnet de suivi		X	X
Contraception efficace ¹	X	X	X
Test de grossesse ^{2, 3} (vérifiez la négativité du test prescrit le mois précédent)	X	X	X
Dosage des transaminases, du cholestérol, des triglycérides ⁴	X		X
Examen Clinique	X		X



Suivi chez l'homme :

Modalités de prescription	Avant la prescription	1 ^{ère} prescription	Après 1 mois	Après 3 mois	À chaque consultation (en tant que de besoin)
Remise d'informations aux patients - la brochure destinée aux hommes - le courrier à transmettre au professionnel de santé chargé du suivi/renouvellement du traitement par isotrétinoïne orale	X X				
Dialoguez avec votre patient sur son état psychologique. Vous pouvez utiliser un outil (basé sur l'Échelle d'évaluation de la dépression de l'adolescent) fourni dans ce document.	X	X	X	X	X
Dosage des transaminases, du cholestérol, des triglycérides 4	X		X	X	
Examen clinique	X		X	X	X



1. Au moins une et de préférence deux méthodes efficaces de contraception à utiliser au moins 4 semaines avant le début du traitement, puis pendant toute la durée du traitement et à poursuivre 4 semaines après l'arrêt du traitement.
2. Premier test : test de grossesse (hCG plasmatique) à effectuer le 2ème ou 3ème jour du cycle menstruel.
3. Test suivant : tests de grossesse mensuels (hCG plasmatique) à effectuer dans les 3 jours précédant la prescription
4. Dosage à effectuer avant le traitement, 1 mois après le début du traitement, puis tous les trois mois, sauf si des circonstances médicales particulières justifient un contrôle plus fréquent.

Cachet du médecin

Date :

Nom :

Prénom :

Suivi biologique de Mlle ou Mme

- Recherche qualitative d'hCG plasmatiques¹
- Dosage des triglycérides²
- Dosage du cholestérol total²
- Dosage des transaminases²

Suivi biologique de Mr

- Dosage des triglycérides²
- Dosage du cholestérol total²
- Dosage des transaminases²

Signature du médecin



1. – Test de grossesse plasmatique qualitatif à réaliser juste avant le début du traitement (le 2ème ou 3ème jour du cycle menstruel), puis tous les mois à date fixe pendant le traitement et 5 semaines après la fin de celui-ci.
2. Dosages à réaliser avant la première prescription puis après 1 mois de traitement puis tous les 3 mois, sauf si une surveillance plus rapprochée est indiquée

Carnet Patiente

Votre traitement par isotrétinoïne orale

NOM:

.....

PRENOM:

.....

ADRESSE:

.....

Annexe 4 :



RANGER ICI

VOTRE ACCORD DE SOINS REMIS PAR VOTRE MÉDECIN

(Copie signée par vous-même)

A REMPLIR par le médecin et A VÉRIFIER par le pharmacien :

o Accord de soins et de contraception

(à conserver dans ce dossier)

o Les conseils concernant l'effet tératogène de l'isotrétinoïne et la nécessité d'éviter toute grossesse ont été donnés avant la première prescription

Date :

Cachet et signature du médecin



ISOTRÉTINOÏNE

Vous devez conserver ce carnet et le présenter lors de toute consultation médicale.

Votre pharmacien ne pourra vous délivrer votre traitement qu'après avoir vérifié ce carnet.

Il est donc important que vous le présentiez lors de chaque délivrance.

ATTENTION !

L'isotrétinoïne est dangereuse pour un enfant à naître en cas de grossesse pendant la prise du traitement et 5 semaines après son arrêt.

La prise d'isotrétinoïne pendant la grossesse peut entraîner des malformations graves chez l'enfant à naître.

L'isotrétinoïne ne doit jamais être utilisée chez une femme susceptible de devenir enceinte à moins de respecter les règles du Programme de Prévention des Grossesses (contraception efficace et tests de grossesse mensuels obligatoires).

Lorsqu'une grossesse survient au cours du traitement par isotrétinoïne, l'isotrétinoïne peut entraîner des malformations telles que : oreille(s) absente(s) ou d'insertion basse, grosse tête et petit menton, malformation du cœur, du thymus et du système nerveux.

Méthode de contraception
Date de début/...../.....

Avant l'instauration du traitement



Date du prochain rendez-vous/...../.....
Date du prochain test de grossesse/...../.....

Tampon du médecin

Signature:

	Première prescription	Premier renouvellement
Méthode de contraception
Résultat du test de grossesse	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif
Date effective du test de grossesse/...../...../...../.....
Signature et tampon du médecin		
Date du prochain rendez-vous/...../...../...../.....
Date du prochain test de grossesse/...../...../...../.....
Nom du médicament prescrit
Nom du médicament délivré, Date de délivrance et tampon du pharmacien	Médicament délivré :...../...../.....	Médicament délivré :...../...../.....
Commentaires En cas de non délivrance		

	Deuxième renouvellement	Troisième renouvellement
Méthode de contraception
Résultat du test de grossesse	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif
Date effective du test de grossesse/...../...../...../.....
Signature et tampon du médecin		
Date du prochain rendez-vous/...../...../...../.....
Date du prochain test de grossesse/...../...../...../.....
Nom du médicament prescrit
Nom du médicament délivré, Date de délivrance et tampon du pharmacien	Médicament délivré :...../...../.....	Médicament délivré :...../...../.....
Commentaires En cas de non délivrance		

Quatrième renouvellement	Cinquième renouvellement
--------------------------	--------------------------

Méthode de contraception
Résultat du test de grossesse	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif
Date effective du test de grossesse/...../...../...../.....
Signature et tampon du médecin		
Date du prochain rendez-vous/...../...../...../.....
Date du prochain test de grossesse/...../...../...../.....
Nom du médicament prescrit
Nom du médicament délivré, Date de délivrance et tampon du pharmacien	Médicament délivré :...../...../.....	Médicament délivré :...../...../.....
Commentaires En cas de non délivrance		

	Sixième renouvellement	Septième renouvellement
Méthode de contraception
Résultat du test de grossesse	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif	<input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif
Date effective du test de grossesse/...../...../...../.....
Signature et tampon du médecin		
Date du prochain rendez-vous/...../...../...../.....
Date du prochain test de grossesse/...../...../...../.....
Nom du médicament prescrit
Nom du médicament délivré, Date de délivrance et tampon du pharmacien	Médicament délivré :...../...../.....	Médicament délivré :...../...../.....
Commentaires En cas de non délivrance		

	Huitième renouvellement	Neuvième renouvellement
Méthode de contraception
Résultat du test de grossesse	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif
Date effective du test de grossesse/...../...../...../.....
Signature et tampon du médecin		
Date du prochain rendez-vous/...../...../...../.....
Date du prochain test de grossesse/...../...../...../.....
Nom du médicament prescrit
Nom du médicament délivré, Date de délivrance et tampon du pharmacien	Médicament délivré :...../...../.....	Médicament délivré :...../...../.....
Commentaires En cas de non délivrance		



ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION

- Votre médecin va vous donner un document appelé “accord de soins et de contraception”. Vous devez le lire attentivement et le signer si vous avez compris l’ensemble des informations fournies. L’objectif de ce document est de garantir que vous avez bien compris les risques liés au traitement et que vous acceptez de suivre les mesures de prévention des grossesses nécessaires à l’initiation et à la poursuite du traitement par isotrétinoïne.
- N’hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Votre médecin s’assurera ainsi que vous avez été informée des précautions à prendre pour NE PAS devenir enceinte pendant votre traitement avec isotrétinoïne et dans le mois qui suit son arrêt.
- Vous devez conserver une copie de ce document dans ce carnet.

LE PROGRAMME DE PRÉVENTION DES GROSSESSES VOUS CONCERNE...

- Si vous êtes susceptible de devenir enceinte, même si cela vous semble improbable, vous devez suivre toutes les mesures nécessaires pour prévenir la grossesse et vous assurer que vous ne devenez pas enceinte pendant le traitement et pendant les 5 semaines suivant l’arrêt du traitement.
- Avant de commencer le traitement, vous devez discuter avec votre médecin afin d’établir s’il existe une possibilité que vous deveniez enceinte, même si vous pensez qu’une grossesse est peu probable.

TESTS DE GROSSESSE

- Vous devez effectuer des tests de grossesse (prise de sang) même si vous vous engagez à ne pas avoir d’activité sexuelle. Vous ferez un test de grossesse avant le



début du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant le traitement et 5 semaines après la fin du traitement.

- Vous devez faire réaliser le test de grossesse dans les 3 jours qui précèdent votre rendez-vous chez le médecin.
- Vous devez fournir le résultat de votre test lors de vos visites chez le médecin pour qu'il puisse vous renouveler votre traitement.

CONTRACEPTION

- Vous devez utiliser une des méthodes de contraception efficace suivantes :
 - pilule oestroprogestative sans oubli,
 - pilule microprogestative prise tous les jours à la même heure et sans oubli,
 - implant hormonal,
 - patch contraceptif,
 - anneau vaginal bien utilisé et sans oubli,
 - stérilet

Il est recommandé d'utiliser systématiquement en plus une 2ème méthode de contraception locale (par exemple un préservatif).

Cette contraception doit être débutée 4 semaines avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois suivant l'arrêt du traitement.

Votre médecin vous conseillera sur les différents moyens de contraception possibles. Il est essentiel que vous discutiez de ce sujet avec votre médecin qui pourra vous adresser auprès d'un spécialiste si nécessaire.

Si vous avez déjà eu recours à la stérilisation (ligature des trompes), cela constitue une méthode de contraception efficace. Dans certains cas, il est recommandé d'utiliser également une 2ème méthode de contraception locale (par exemple un préservatif).



- Votre médecin devra vous remettre la brochure “d’information sur la contraception destinée aux patientes traitées par isotrétinoïne”
- Si vous avez besoin de changer ou d’arrêter d’utiliser votre méthode de contraception, vous devez informer :
 - le médecin vous ayant prescrit cette méthode de contraception que vous prenez de l’isotrétinoïne.
 - le médecin vous ayant prescrit l’isotrétinoïne que vous avez arrêté ou changé de méthode de contraception.

GROSSESSE

- Si vous devenez enceinte ou si vous pensez que vous pouvez l’être, pendant votre traitement, vous devez arrêter l’isotrétinoïne et prévenir immédiatement votre médecin. De même, vous devez immédiatement prévenir votre médecin si vous devenez enceinte dans les 5 semaines qui ont suivi l’arrêt de l’isotrétinoïne.

ALLAITEMENT

- Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement car l’isotrétinoïne peut passer dans votre lait et affecter le bébé.

CARNET DE SUIVI

- Vous devez conserver ce carnet et le présenter à votre médecin à chaque consultation et à votre pharmacien lors de chaque délivrance d’isotrétinoïne.
- Votre médecin complètera les mentions qui le concernent.
- Il notera la date de votre prochain rendez-vous et la date à laquelle vous devrez faire réaliser votre test de grossesse avant d’aller à ce rendez-vous.
- Lors de votre visite, il notera la date et le résultat du test de grossesse (n’oubliez pas d’apporter votre résultat).
- Vous devez conserver votre “accord de soins et de contraception” dans ce carnet.



DÉBUT DE TRAITEMENT ET RENOUVELLEMENT

- Vous devez IMPÉRATIVEMENT débuter votre traitement au maximum 7 jours après la prescription. Votre test de grossesse devra être négatif.

DÉLIVRANCE

- Lors de la délivrance, le pharmacien doit vérifier les mentions de votre carnet de suivi et que la prescription date de 7 jours au maximum. Si les conditions ne sont pas respectées, le pharmacien ne délivrera pas le produit.