



HAL
open science

Isotrétinoïne : quelles actualités en dermatologie ? Conclusions du séminaire Centre de preuves en dermatologie et groupe DEFI de la SFD

S Leducq, Florence Poizeau, G. Chaby, J. Tannous, F. Ballanger-Desolneux,
E. Baubion, A Bertolotti, O Cogrel, Catherine Droitcourt, V. Garnier, et al.

► To cite this version:

S Leducq, Florence Poizeau, G. Chaby, J. Tannous, F. Ballanger-Desolneux, et al.. Isotrétinoïne :
quelles actualités en dermatologie ? Conclusions du séminaire Centre de preuves en dermatologie et
groupe DEFI de la SFD. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*, 2024, *Annales de Der-
matologie et de Vénérologie - F-C*, 4 (2), pp.144-154. 10.1016/j.fander.2023.06.005 . hal-04512824

HAL Id: hal-04512824

<https://hal.science/hal-04512824v1>

Submitted on 27 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Isotrétinoïne : quelles actualités en Dermatologie ?

Conclusions du séminaire Centre de Preuves en Dermatologie et groupe DEFI de la SFD

Isotretinoin: what's new in Dermatology?

Conclusions from the workshop organized by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology and the French Facial Dermatoses Group (*Groupe DEFI*)

Auteurs

Sophie Leducq^{1,2*}, Florence Poizeau^{1,3*}, Guillaume Chaby^{1,4,5,*}, Julio Tannous¹, Fabienne Ballanger-Desolneux^{5,6}, Emilie Baubion^{5,7}, Antoine Bertolotti^{1,8}, Olivier Cogrel^{5,6}, Catherine Droitcourt^{3,9}, Valérie Garnier¹⁰, Sophie Gautier¹¹, Louise Hefez¹², Claire Hotz^{5,13}, Annie-Pierre Jonville-Béra¹⁴, Nicole Jouan^{1,15}, Antoine Mahé^{5,16}, Emmanuel Mahé¹⁷, Georges Martinho¹⁸, Joelle Micallef¹⁹, Thibault Puskarek²⁰, Nicolas Dupin^{5,21}, Sandra Ly^{5,6,22**}, Marie Beylot-Barry^{1,5,6**}, Florence Corgibet^{1,5,23**}, Bernard Guillot^{1,24**}, Olivier Chosidow^{1,5,25**}- au nom du Centre de Preuves en Dermatologie de la Société Française de Dermatologie (SFD) et du Groupe DEFI de la SFD

**co-premier auteurs*

***co-dernier auteurs*

Affiliations

1 Centre de Preuves de la Société Française de Dermatologie, 10 Cité Malesherbes, 75009 Paris

2 Service de Dermatologie, CHU Tours, 37000 Tours

3 Service de Dermatologie, CHU Rennes, 35000 Rennes

4 Service de Dermatologie, CHU Amiens, 80000 Amiens

5 Groupe DEFI de la Société Française de Dermatologie, 10 Cité Malesherbes, 75009 Paris

6 Service de Dermatologie, Hôpital Saint André, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux

7 Service de Dermatologie, CHU de Martinique, 97261 Fort de France

- 8 INSERM CIC1410, Service de maladies infectieuses-dermatologie, CHU de la Réunion,
Site Sud, 97448 Saint-Pierre
- 9 Univ Rennes, INSERM, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et
travail) – UMR_S 1085, F-35000 Rennes
- 10 Pharmacie Garnier, 30840 Meynes
- 11 Pharmacologie Inserm U1171, Université de Lille, Centre régional de pharmacovigilance,
CHU, 59000 Lille
- 12 Service de Dermatologie, Grand hôpital de l'Est Francilien, 77600 Jossigny
- 13 Équipe transverse, Centre Hospitalier Jacques Puel, 12000 Rodez
- 14 Service de Pharmacovigilance, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHRU Tours,
37044 Tours
- 15 Cabinet de Dermatologie, 29200 Brest
- 16 Service de Dermatologie, CH Colmar, 68000 Colmar
- 17 Service de Dermatologie, CH Argenteuil, 78018 Argenteuil
- 18 Délégué Général, Fédération Française de la Peau, 75012 Paris
- 19 Service de Pharmacologie et pharmacovigilance, CHU Marseille, 13009 Marseille
- 20 Université de Bretagne Occidentale, 29200 Brest
- 21 Service de Dermatologie, Hôpital Cochin, AP-HP, 75014 Paris
- 22 Cabinet de Dermatologie, 33170 Gradignan
- 23 Cabinet de Dermatologie, 21000 Dijon
- 24 Université de Montpellier, 34000 Montpellier
- 25 Consultation dermatoses faciales, AP-HP, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, 75013
Paris

Identifiants ORCID

Sophie Leducq : 0000-0002-4860-6365

Florence Poizeau : 0000-0002-0754-361X

Guillaume Chaby : 0000-0003-0172-2892

Julio Tannous : 0000-0002-7225-3387

Antoine Bertolotti : 0000-0003-3962-8869

Olivier Cogrel : 0000-0002-8878-8351

Catherine Droitcourt : 0000-0001-6714-6643

Louise Hefez : 0000-0003-1401-3788

Joelle Micallef : 0000-0002-7172-7835

Annie-Pierre Jonville-Bera : 0000-0002-2635-3360

Nicole Jouan : 0000-0001-6918-6526

Claire Hotz : 0000-0001-8347-9026

Antoine Mahé : 0000-0003-1228-2220

Thibault Puskarek : 0000-0001-7670-2736

Nicolas Dupin : 0000-0003-3775-5629

Marie Beylot-Barry : 0000-0001-6150-1229

Bernard Guillot : 0000-0001-6139-4136

Olivier Chosidow : 0000-0002-8400-4310

Auteur correspondant

Sophie Leducq, Centre de Preuves de la Société Française de Dermatologie, Service de Dermatologie, CHRU Tours, Avenue de la République, 37170 Chambray-lès-Tours

Tel : 02.47.47.46.25

Fax : 02.34.38.95.15

Mail : sophie.leducq@univ-tours.fr

Liens d'intérêt

FP : remboursement d'inscription en congrès par Mylan

FBD : membre du groupe expert acné GEA, oratrice et remboursement de frais Galderma

CD : oratrice pour Sanofi-Genzyme, UCB, Janssen, Abbvie

CH : investigatrice et expertise pour Novartis, UCB, Boehringer Ingelheim

ND : co-fondateur de SkinDermic®

SLy : oratrice Bioderma et Bailleul

OCh : 2020-2023 : orateur FMC virtuelle, sponsor Sun Pharma (dermatologues du Maroc)

SL, GC, JT, EB, AB, OCo, VG, SG, LH, APJB, NJ, AM, EM, GM, JM, TP, MBB, FC, BG:

aucun lien d'intérêt

Rôle des sources de financement

Le Centre de Preuves a financé cette étude. Le Centre de Preuves est financé par la Société Française de Dermatologie, le Collège des Enseignants en Dermatologie de France (CEDEF) et la Fédération Française de Formation Continue et d'Évaluation en Dermatologie – Vénérologie (FFFCEDV). Il n'a aucun lien financier avec aucune industrie.

RÉSUMÉ

Contexte

En novembre 2021, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) a sollicité la Société Française de Dermatologie (SFD) sur les modalités actuelles d'utilisation de l'isotrétinoïne en France.

Méthodes

Pour répondre aux interrogations soulevées par l'ANSM, un séminaire a été organisé par le Centre de Preuves (CDP) de la SFD en juin 2022, réunissant les membres du CDP et des experts (professionnels de santé, représentant de patients). Après un état des lieux pour chaque question par un ou plusieurs experts, un temps de discussion était dédié à la formulation de solutions et de projets de recherche clinique et translationnelle.

Résultats

Les principales propositions concernaient l'utilisation du score ADRS (*Adolescent Depression Rating Scale*) lors de l'initiation et renouvellement de l'isotrétinoïne dans l'acné pour identifier les patients à risque psychiatrique, et la nécessité d'un renforcement de l'information sur la prévention des grossesses. Un allègement de la surveillance biologique est également proposé. Les modalités d'utilisation hors AMM pour d'autres indications (1^{ère} ligne dans certaines acnés sur peaux noires et pigmentées, acné du bas du visage de la femme adulte, rosacée, dermite séborrhéique, hidradénite suppurée etc.) ont été précisées avec des propositions de projets de recherche. Enfin, une amélioration des outils de communication (professionnels de santé et patients/parents) et du parcours de soins est nécessaire. Le développement de la formation continue pour les professionnels de santé et l'actualisation des recommandations ont été proposés et seront portés par le nouveau groupe thématique DEFI (DERmatoses FACiales) de la SFD.

ABSTRACT

Context

In November 2021, the French national medicines agency (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments [ANSM]) asked the French Society of Dermatology (SFD) to examine the current use of isotretinoin in France.

Methods

To answer the questions raised by the ANSM, a seminar was organized by the Center of Evidence (CDP) of the SFD in June 2022, with a multidisciplinary panel of French experts (including members of the CDP, health professionals, patient organisation leader). After a short presentation of each question by one or more experts, proposed solutions and clinical and translational research projects were discussed.

Results

The main points concerned the use of the Adolescent Depression Rating Scale score before and during isotretinoin treatment for acne to evaluate the risk of depression and the need for reinforcing information on preventing pregnancy. Reducing the frequency of laboratory monitoring was also proposed. Off-label uses for other indications (first line for certain types of acne on pigmented skin, adult acne, rosacea, seborrheic dermatitis, hidradenitis suppurativa, etc.) were specified with proposals for research projects. Finally, the need for improving communication tools (health professionals and patients/parents) and the care pathway was highlighted. The development of continuing medical education for health professionals and updating recommendations were proposed and will be supported by the French *DERMATOSSES FACIALES* group of the SFD.

Mots-clés

isotrétinoïne, acné, dermatoses faciales, recommandations

Keywords

isotretinoin, acne, facial dermatosis, guidelines

4396 mots, 40 références, 3 tableaux, 2 annexes

INTRODUCTION

L'isotrétinoïne, commercialisée en 1982 aux USA, a révolutionné la prise en charge de l'acné. Par la suite, elle a pu être utilisée dans d'autres dermatoses faciales également invalidantes sur le plan psycho-social (prescription Hors Autorisation de Mise sur le Marché [HAMM]). Cependant, certains effets indésirables graves, connus d'emblée tels que la tératogénicité, ou suspectés secondairement comme les effets psychiatriques, ont impacté sa prescription et ce d'autant que les règles de bon usage n'étaient pas systématiquement respectées. Ainsi ont été mises en place des conditions nombreuses à respecter pour la prescription/délivrance de cette molécule, pouvant parfois, en limitant son utilisation, amener à une perte de chance pour les patients. Une lettre de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a été adressée en novembre 2021 à la Société Française de Dermatologie (SFD) concernant le bon usage de l'isotrétinoïne. Il était mis en avant « des écarts à l'AMM » comme l'absence de prescription de cyclines dans l'année précédant l'initiation de l'isotrétinoïne (50% des cas) et une durée de prescription de plus de 8 mois (25% des cas) (**Annexe 1**). Afin (notamment) de répondre à ces questions, un séminaire consacré à l'isotrétinoïne a été organisé conjointement par le Centre de Preuves (CDP) de la SFD et le groupe DEFI (DERmatoses FACiales). Nous rapportons dans cet article les principales conclusions et proposons la mise en place d'actions.

MÉTHODES

L'organisation de ce séminaire a débuté en janvier 2022. Dans un 1^{er} temps, l'ensemble des questions à traiter a été discuté lors d'une réunion du CDP. Les questions ont été regroupées en 3 catégories : prescription d'isotrétinoïne pour l'acné dans le cadre de l'AMM, prescription d'isotrétinoïne HAMM, communication et recherche. Pour chaque problématique, ont été identifiés des experts (dermatologues, médecins généralistes, pharmaciens, pharmacologues, représentant de patients). La 1^{ère} partie du séminaire a eu lieu en juin 2022, sur une journée

entière, à la Maison de la Dermatologie. Chaque expert devait faire un état des lieux de la question posée. Au décours, un temps de discussion était prévu pour la proposition de projets de recherche et de solutions pouvant être mises en place. L'ensemble des présentations et discussions ont été synthétisées par 3 membres du groupe de travail (SL, FP et GC) puis validées par l'ensemble des experts et membres du CDP en octobre 2022 lors d'une réunion réservée aux membres du DEFI et du CDP impliqués (**Annexe 2**). Les principales conclusions ont été présentées aux Journées Dermatologiques de Paris en décembre 2022 (**Annexe 3**).

PARTIE 1. PRESCRIPTION D'ISOTRETINOÏNE DANS L'ACNÉ : LES LIMITES ACTUELLES DE L'AMM (TABLEAU 1)

Isotrétinoïne et risque psychiatrique : quelle approche proposer afin de minimiser le risque suicidaire ?

Un risque de troubles psychiatriques sous isotrétinoïne, incluant des conduites suicidaires, est suspecté. L'analyse des cas français de pharmacovigilance a identifié 27 décès par suicide et 48 tentatives de suicide sous isotrétinoïne. Il existait une évolution favorable à l'arrêt dans 43 % des cas, et un *rechallenge* positif chez 9 patients, en faveur d'une plausibilité chronologique. De plus, l'existence d'un modèle de dépression induit par l'acide rétinoïque chez la souris [1] et la survenue de dépression et idées suicidaires décrits également avec l'alitrétinoïne utilisée dans l'eczéma sévère des mains (terrain différent en termes d'âge et de comorbidités psychiatriques) témoigne de la plausibilité biologique d'un risque propre aux rétinoïdes, en lien avec leur effet sur les neurotransmissions monoaminergiques [2].

Par ailleurs, ce risque peut être également appréhendé à l'échelle populationnelle par la pharmacoépidémiologie. En effet, le risque de tentative de suicide a d'abord été étudié chez les sujets exposés à l'isotrétinoïne en Suède entre 1980 et 2000 [3]. L'incidence standardisée était augmentée sous isotrétinoïne et également avant de débiter le traitement. Il était donc difficile

de distinguer un risque lié au médicament d'un risque lié à l'acné sévère. Entre 2009 et 2016, l'incidence standardisée de tentatives de suicide chez les sujets exposés à l'isotrétinoïne en France retrouvait une plus faible incidence sous isotrétinoïne, ainsi qu'en amont du traitement, ce qui témoigne d'un moindre risque suicidaire chez les patients sélectionnés pour recevoir de l'isotrétinoïne sur la dernière décennie. De plus, il n'y avait pas d'effet déclencheur de conduite suicidaire au cours des premiers mois de traitement [4].

Ainsi, les données de pharmaco-épidémiologie sont rassurantes : les conditions actuelles d'utilisation de l'isotrétinoïne ne sont pas associées à un risque suicidaire à l'échelle populationnelle. Il est important de rappeler que les réévaluations de l'*European Medicines Agency* (EMA) ont confirmé le caractère positif de la balance bénéfice/risque.

L'ensemble de ces données plaident néanmoins pour poursuivre une surveillance particulière du risque psychiatrique en raison d'un risque individuel « idiosyncrasique » potentiellement grave mais dont la rareté et les bénéfices de l'isotrétinoïne chez les sujets acnéiques ne remettent pas en cause la mise sur le marché [5].

Aussi, pour formaliser la démarche de minimisation et de surveillance du risque psychiatrique, l'utilisation d'une échelle de dépression de l'adolescent a été proposée. L'ADRS (*Adolescent Depression Rating Scale*) est une échelle en 10 items utilisant un verbatim d'adolescent adapté aux 13-20 ans. Le score varie entre 0 et 10, avec un seuil à 4 en-dessous duquel il n'y a pas de risque de dépression mis en évidence, alors que le risque est modéré entre 4 et 6, et fort au-dessus de 6 [6].

Il est rappelé que cette échelle peut être utilisée d'abord lors de la prescription initiale d'isotrétinoïne, afin d'ouvrir la discussion en cas de score élevé pour identifier une dépression liée à l'acné ou à d'autres facteurs [7]. Lors du renouvellement de l'isotrétinoïne, l'échelle peut également servir à dépister un risque survenant sous traitement.

Grossesse et isotrétinoïne : comment diminuer le nombre de grossesses exposées à l'isotrétinoïne ?

L'isotrétinoïne a une tératogénicité bien connue, avec une incidence de 23 % à 39 % de syndromes malformatifs. Outre cet effet malformatif, l'isotrétinoïne peut également entraîner, même à faible dose, une dysfonction comportementale [8,9].

La période à risque lors d'une grossesse est mal définie ; le risque maximal pourrait survenir entre la 1^{ère} et la 5^{ème} semaine de grossesse (donc avant même le retard de règles). Enfin, le risque de l'isotrétinoïne persiste jusqu'au 23^{ème} jour après l'arrêt de l'isotrétinoïne.

Une étude menée par l'ANSM (équipe EPI-PHARE) a estimé le nombre de grossesses exposées à l'isotrétinoïne sur la période 2010-2019 en France à 175 par an en moyenne. Ce nombre est globalement stable depuis 2012, malgré le renforcement des mesures de prévention et la restriction de prescription aux dermatologues. Cinquante-quatre pour cent des grossesses survenaient dans le mois suivant l'arrêt de l'isotrétinoïne.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) impose une méthode de contraception qui ne dépend pas de l'observance (dispositif intra-utérin – DIU – ou implant progestatif), ou l'utilisation conjointe de 2 méthodes complémentaires (contraceptif oral et préservatifs). En effet, pour 100 femmes utilisant une contraception orale pendant 1 an, l'Organisation Mondiale de la Santé fait état de 8 grossesses, contre moins d'1 grossesse chez des femmes porteuses de DIU. C'est pourquoi en mai 2021, l'ANSM a recommandé de prescrire des préservatifs et une contraception d'urgence de façon systématique en cas de contraception orale [10].

L'étude menée par le Centre Régional de Pharmacovigilance Centre Val de Loire sur la période 2012-2019 a comptabilisé 228 grossesses exposées ayant fait l'objet d'un appel à un Centre Régional de pharmacovigilance, au Centre de Référence sur les Agents Tératogènes ou à une firme : le type de contraception utilisée était en grande majorité la contraception orale seule et 14% des grossesses survenaient malgré un DIU.

Parmi les grossesses exposées entre 2010 et 2019 (étude EPI-PHARE), 77 % se terminaient par une interruption médicale ou volontaire de grossesse (IMV ou IVG). Le taux de 18% de naissances vivantes (environ 31 par an) est très préoccupant en raison des malformations non visibles à la naissance et des troubles fonctionnels graves qui peuvent se révéler en période néonatale ou dans l'enfance (surdité, retard mental...).

Ceci pose la question de l'information des médecins aux patientes sur la survenue de troubles possibles malgré une échographie morphologique normale.

Quelle surveillance biologique proposer ?

L'EMA recommande de doser les enzymes hépatiques, les triglycérides et le cholestérol avant de débuter le traitement, à 1 mois puis tous les 3 mois. Cependant, la surveillance biologique peut gêner l'acceptabilité du traitement, et est coûteuse pour la société.

Son utilité a donc été évaluée. Les valeurs moyennes de leucocytes, enzymes hépatiques et lipides étaient significativement modifiés au cours du traitement, mais ces modifications ne concernaient qu'une proportion faible de patients, et étaient sans conséquence clinique [11-13] :

- Hypertriglycéridémie : augmentation fréquente de 20 à 40 % du taux de triglycérides, avant une stabilisation ; 0,7 % d'hypertriglycéridémie de haut grade (> 5 g/L), survenant dans les 2 à 3 premiers mois. Seuls 3 cas de pancréatite ont été répertoriés, chez des femmes de plus de 35 ans ayant une hypertriglycéridémie préexistante.
- Hypercholestérolémie : modérée uniquement, sans conséquence cardiovasculaire étant donnée la durée du traitement.
- Cytolyse hépatique : fréquente, asymptomatique et de résolution spontanée en poursuivant l'isotr tino ine ; 0,5% de haut grade (ALAT > 5 fois la normale), survenant dans les 2 premiers mois, avant une stabilisation ; aucun cas d'hépatite symptomatique secondaire à l'isotr tino ine n'a été déclaré en pharmacovigilance.

- Leucopénie, thrombopénie : rare et modérée uniquement, sans conséquence clinique.

Un consensus d'experts international (méthode Delphi) a été publié en juin 2022 [14] : les experts s'y accordent sur la surveillance isolée des triglycérides, ASAT et ALAT, en pré-thérapeutique et à la dose maximale d'isotrétinoïne. Cependant, la dose maximale est parfois atteinte tardivement au cours de la cure et il paraît préférable de ne pas méconnaître une cytolyse hépatique ou une hypertriglycéridémie sévère en retardant la surveillance. En pratique, le groupe propose de ne faire un dosage uniquement des triglycérides, ASAT et ALAT, avant traitement et à ne répéter qu'à 3 mois en l'absence de facteur de risque identifié.

Faut-il exiger la prescription de cyclines dans l'année qui précède la mise sous isotrétinoïne ?

Le libellé d'AMM de l'isotrétinoïne, cité dans le formulaire d'accord de soins, précise que l'acné doit être « résistante à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques ».

L'étude de l'équipe EPI-PHARE a mis en évidence que seuls 50 % des patients recevant de l'isotrétinoïne entre 2010 et 2019 avaient reçu des cyclines dans l'année qui précède.

Les cyclines ont un effet anti-inflammatoire et peuvent permettre de résoudre une poussée, mais elles n'ont qu'un effet suspensif sur l'acné et doivent être prescrites pour une durée maximum de 3 mois. Ainsi, elles ne permettent qu'exceptionnellement d'éviter une prescription d'isotrétinoïne si l'indication est posée.

En pratique, certaines situations imposant une prescription d'emblée d'isotrétinoïne doivent être identifiées :

- histoire de l'acné : en cas d'échec d'une cure de cyclines, même ancienne (pas de pertinence clinique à une fenêtre temporelle d'un an) ;

- sévérité de l'acné : en cas d'acné très sévère, ou d'acné sévère sans attendre 3 mois de cyclines si elles ne sont pas efficaces ;
- risque cicatriciel de l'acné : en cas d'acné moyenne avec évolution cicatricielle, notamment sur peau noire avec hyperpigmentation.

L'objectif est en effet de limiter le risque cicatriciel chez des patients qui bénéficieront de toute façon d'une cure d'isotrétinoïne.

PARTIE 2. PRESCRIPTION D'ISOTRÉTINOÏNE HORS AMM (TABLEAU 2)

Une prise en charge précoce par isotrétinoïne orale (en 1^{ère} ligne) diminuerait-elle le risque et l'intensité de Pigmentations Maculeuses associées à l'Acné (PMA) sur phototypes foncés ?

L'acné est la première cause d'hyperpigmentation acquise chez les sujets de phototype foncé et le principal motif de consultation parmi ces patients. Ces PMA se présentent dans 60 à 80 % des cas lors de la phase active ou cicatricielle, induisent un préjudice esthétique avec un risque définitif de séquelles dyschromiques [15]. Aucun traitement n'a fait la preuve d'une efficacité préventive sur les PMA séquellaires. Les traitements topiques actuels (rétinoïdes locaux, hydroquinone, peelings) s'avèrent insuffisamment efficaces dans la majorité des cas au stade séquellaire. Les PMA induisent une consommation forte de produits dépigmentants avec son cortège de complications potentielles au sein de la population concernée. Les recommandations actuelles, bien qu'elles n'abordent pas spécifiquement le sujet de l'acné sur peau pigmentée, indiquent la possibilité de prescrire l'isotrétinoïne en première intention en cas de risque cicatriciel, [16] basé sur un avis d'experts. Il serait souhaitable qu'un essai contrôlé randomisé spécifique puisse répondre à cette question.

Un traitement précoce par isotrétinoïne pour les acnés de la femme adulte (AFA) même modérées pourrait-il permettre d'obtenir un effet bénéfique à long terme sur l'évolution de l'acné ?

L'AFA, bien que souvent modérée, peut impacter la qualité de vie des patients et demeure un défi thérapeutique en raison de son caractère chronique et récidivant. Elle se distingue de l'acné classique adolescente par une topographie préférentiellement mandibulaire, une réponse plus lente aux traitements et un fort taux de rechutes. Un traitement par isotrétinoïne peut donc se discuter précocement. Des dosages d'isotrétinoïne inférieurs à 0,5-1mg/kg permettent d'obtenir une rémission avec une meilleure tolérance [17]. Une étude publiée en 2014 chez des adultes acnéiques montre une efficacité d'une faible dose d'isotrétinoïne à 5 mg/j mais avec un taux de rechute élevé (60%) [18].

Par ailleurs, il a été montré l'effet de l'isotrétinoïne à petites doses (20mg/jour) sur les taux d'androgènes sériques de femmes adultes acnéiques (baisse de testostérone et DHT et augmentation de S-DHEA [marqueur de sévérité de l'acné]) [19]. Ceci soulève la question d'un traitement en entretien ou en association par antiandrogène type spironolactone (hors AMM) qui permettrait de contrebalancer l'augmentation des taux sériques de S-DHEA observée sous isotrétinoïne et permettrait de diminuer le risque de rechute [19,20].

Le protocole d'isotrétinoïne chez le/la pré-adolescent(e) doit-il être le même que chez l'adolescent(e) ?

L'acné du (de la) pré-adolescent(e) (7-12 ans) est le plus souvent modérée et concerne principalement les filles. Bien que majoritairement non associée à une endocrinopathie sous-jacente, un examen clinique complet à la recherche de signes d'hyperandrogénie doit être réalisé. L'augmentation actuelle de sa fréquence, estimée autour de 5 %, coïncide avec la survenue plus précoce de la puberté constatée ces dernières années [21]. Les formes sévères et

réfractaires, à risque cicatriciel, s'observent majoritairement dans le sous-groupe des 10-12 ans. Quel que soit son degré de sévérité, l'acné du (de la) pré-adolescent(e) est un facteur de risque d'acné plus sévère et plus prolongée chez l'adolescent(e).

Il existe peu d'études sur l'efficacité de l'isotrétinoïne chez le/la pré-adolescent(e) et il faut rappeler que l'isotrétinoïne n'est indiquée qu'à partir de 12 ans (en cas de forme sévère à risque cicatriciel, après bilan hormonal). Parmi les autres freins à son utilisation, il existe un risque encore controversé sur la croissance osseuse et la sécrétion hormonale (S-DHEA, hormones hypophysaires) [20,22].

Utilisation de petites doses prolongées d'isotrétinoïne pour les acnés chroniques/récidivantes/dépendantes/très inflammatoires : quelle stratégie ?

Le RCP stipule que l'utilisation d'une faible dose d'isotrétinoïne est envisageable « en cas d'intolérance sévère à la dose recommandée », en soulignant que la réduction de dose expose le patient à une plus longue durée de traitement et un risque accru de rechute. L'intérêt principal est une fréquence moindre de certains effets indésirables (sécheresse, poussées inflammatoires). Les recommandations Européennes et Américaines sont favorables à ce schéma (0.2-0.3 mg/kg par jour) [23,24].

On peut identifier 2 situations pour lesquelles l'utilisation de faibles doses est pertinente : l'acné chronique récidivante de l'adulte et l'acné très inflammatoire ou fulminans.

Dans une cohorte de patientes atteintes d'acné tardive modérée et traitées à la dose de 5mg par jour, un succès total était noté dans 62 % des cas à 32 semaines, avec une très bonne tolérance et amélioration de la qualité de la vie. On constatait cependant 60 % de récurrence, en moyenne 7 mois après l'arrêt, le plus souvent sous forme légère [18,25]. Ce niveau élevé de récurrence pose la question de l'utilisation d'un traitement de maintenance ou d'un traitement intermittent. Par

ailleurs, la nécessité d'un traitement éventuellement plus prolongé impose de tenir compte de ses contraintes incontournables, en premier lieu celle de l'observance de la contraception.

Pour les acnés très inflammatoires ou acnés fulminants, l'enjeu des faibles doses est d'éviter la poussée ou l'aggravation. Leur prise en charge est bien cadrée par des algorithmes qui sont largement utilisés dans la pratique et qui combinent de faibles doses d'isotrétinoïne et une corticothérapie générale initiale [26].

Place et utilisation de l'isotrétinoïne dans la rosacée en échec/récidivante après antibiothérapie bien conduite

Le recours à l'isotrétinoïne se pose pour les rosacées « difficiles à traiter », c'est-à-dire en cas d'échec ou de récurrence précoce après les cyclines. Un essai contrôlé randomisé publié en 2016 a inclus 156 patients atteints de rosacée, pour moitié résistante, pour moitié récidivante, traités par une faible dose initiale d'isotrétinoïne à 0,25 mg/kg versus placebo. Le critère principal d'efficacité, basé sur une diminution d'au moins 90 % des lésions, a été atteint par 57,4 % des patients vs 10 % dans le groupe placebo. Le nombre de sujets à traiter (*Number Needed to Treat*, *NNT*, correspondant au nombre de personnes à traiter pendant une période déterminée pour guérir ou pour prévenir un cas supplémentaire de la pathologie considérée) était de 2,1 ce qui souligne l'importance de l'effet thérapeutique. Les effets indésirables étaient ceux attendus sous isotrétinoïne. Le taux de rechute à l'arrêt était par contre très élevé [27]. Un autre essai randomisé, certes au schéma d'étude différent, soutient l'efficacité de l'isotrétinoïne à faible dose dans la rosacée inflammatoire [28]. A ce jour, aucun autre essai n'a été publié dans ce cadre. L'efficacité de l'isotrétinoïne en traitement d'attaque dans la rosacée devrait faire l'objet d'un accord entre son niveau de preuve élevé, son utilisation en pratique par les experts et l'AMM, afin de permettre une utilisation sécurisée par tous les dermatologues. Cependant, un dépôt de demande d'AMM *stricto sensu* par les laboratoires paraît peu probable.

Par ailleurs, aucune étude n'a été menée sur l'intérêt d'un traitement prolongé par isotrétinoïne à petites doses après un traitement d'attaque.

Quelle est la place de l'isotrétinoïne (hors AMM) dans la dermatite séborrhéique, la dermatite péri-orale ou péri-orificielle et la dermatose mixte du visage ?

Outre l'acné et la rosacée, il existe trois dermatoses faciales pour lesquelles l'isotrétinoïne pourrait avoir un intérêt. Il s'agit tout d'abord des formes sévères de dermatite séborrhéique (DS). Un essai randomisé sur 45 patients avec DS a montré une efficacité de l'isotrétinoïne à petite dose, 10 mg 1 jour sur 2, versus traitement topique, sans toutefois montrer de différence sur la qualité de vie [29]. Une série rétrospective de 46 patients avec DS sévère en échec thérapeutique, a montré une excellente efficacité de l'isotrétinoïne à faible dose chez 89 % des patients [30].

La deuxième dermatose faciale est la dermatite péri-orale résistante aux topiques (métronidazole, tacrolimus), sans bonne réponse aux cyclines ou non résolutive après arrêt prolongé des corticoïdes topiques en cas d'utilisation en excès. Quelques séries de cas rapportent l'efficacité de l'isotrétinoïne à faible dose au cours de la dermatite péri-orale granulomateuse [31,32].

La troisième est la dermatose mixte du visage qui est une entité encore mal caractérisée. Cette dermatose chronique hétérogène associe des signes de rosacée, de DS et de dermatite péri-orale. La présence d'une intolérance aux topiques (dont le tacrolimus) et aux cosmétiques est une donnée constante. L'action des cyclines, quand elles fonctionnent, est suspensive avec récurrence précoce à l'arrêt. Plusieurs cas issus de l'expérience d'experts soutiennent l'efficacité de l'isotrétinoïne à faible dose dans cette indication.

Devant une atteinte inflammatoire du visage de type acné, comment évoquer le diagnostic d'hidradénite suppurée du visage ?

L'hidradénite suppurée (HS) peut s'associer à différentes maladies inflammatoires comme l'acné, cette association étant cependant controversée car sujette parfois à une confusion nosologique. La distinction entre acné conglobata et HS folliculaire, acné fulminans et HS fulminans, n'est pas toujours aisée et pose de fréquentes difficultés en pratique.

C'est dans la forme folliculaire de l'HS, en cas d'échec d'un traitement par cyclines, que se discute l'intérêt de l'utilisation des rétinoïdes (acitrétine, alitrétinoïne ou isotrétinoïne) d'après les recommandations [33]. L'isotrétinoïne a fait l'objet de petites études rétrospectives qui montrent des résultats discordants, avec parfois des cas d'aggravation, ce qui fait que l'intérêt de l'isotrétinoïne est encore controversé [34,35]. Les différences de résultats d'efficacité de l'isotrétinoïne pourraient être expliquées par l'hétérogénéité des phénotypes d'HS inclus dans les études d'une part, et par les différences de posologie utilisées. En effet, l'isotrétinoïne devrait être prescrite à faible dose (20 mg/jour maximum) dans les formes folliculaires d'HS. Dans les formes diffuses très inflammatoires, un traitement par biothérapie (anti-TNF-alpha) doit se discuter. L'isotrétinoïne peut être introduite en association avec la biothérapie. Des aggravations initiales dans les formes inflammatoires d'HS peuvent survenir, similaires aux aggravations décrites dans les formes d'acné inflammatoire. L'approche thérapeutique des HS fulminans doit s'inspirer de celle de l'acné fulminans en privilégiant dans un premier temps l'utilisation d'une corticothérapie générale avant de prescrire l'isotrétinoïne [36].

PARTIE 3. COMMUNICATION ET RECHERCHE (TABLEAU 3)

Inertie à la prescription d'isotrétinoïne

L'inertie thérapeutique est le comportement qui consiste à ne pas instaurer ou ne pas intensifier un traitement chez un patient alors que les recommandations en vigueur le justifient.

Une enquête nationale a été menée entre fin 2020 et début 2021 [37]. Au total, 768 médecins (dermatologues, pédiatres et généralistes) ont participé : 99% des dermatologues se sentaient à l'aise pour prescrire l'isotrétinoïne versus 8% et 15% des pédiatres et généralistes ; 93% des dermatologues connaissaient les recommandations contre 1/3 des généralistes et pédiatres ; moins de 50% avaient suivi une formation sur l'acné au cours des 3 années précédentes, quelle que soit la spécialité.

Parmi les facteurs d'inertie les plus souvent identifiés on trouvait : la crainte des conséquences psychologiques de l'adolescent (en particulier du point de vue des dermatologues), une demande exclusive des parents et la non-disponibilité du patient. Les pédiatres ont signalé une connaissance insuffisante des recommandations, un manque de formation et l'anticipation d'une mauvaise observance. Les leviers pour améliorer la prescription de l'isotrétinoïne étaient pour tous le développement de formations médicales continues, la mise à disposition de recommandations simplifiées et le partage d'expériences entre pairs.

Comment sont disséminées les recommandations et comment évaluer leur impact ?

La dissémination des recommandations se fait principalement via les revues scientifiques, permettant également leur crédibilité. Cependant, la plupart des revues scientifiques sont en anglais, il est donc nécessaire de diffuser également ces recommandations dans des revues de langue française [38]. Il faut également diversifier les revues de diffusion pour élargir le public visé (par exemple, revue scientifique de pédiatrie ou de médecine générale). Les autres moyens de diffusion sont nombreux : sites de sociétés savantes, applications, congrès, regroupements de médecins (syndicats, groupes thématiques...), associations de patients... Les réseaux sociaux, en constante expansion, ont également un rôle majeur dans la diffusion pour les professionnels de santé et le grand public.

L'évaluation des recommandations peut se faire par enquêtes CAP (connaissances, aptitudes, pratiques) [39], avec pour limite qu'il s'agit uniquement de données déclaratives. Elle peut également se faire par l'utilisation des bases médico-administratives mais toutes les données ne sont pas accessibles (par exemple, absence de données cliniques et socio-démographiques, absence de données sur les médicaments non remboursés) et nécessite l'accessibilité à des équipes spécifiques. Enfin, des indicateurs de performance sur la base du « Vidéo marketing » peuvent être utilisés : les taux de clics, le nombre de vues par exemple.

Quels sont les outils d'information vers les professionnels de santé et patients ?

Il a été rappelé l'importance de l'initiation du traitement en 2 temps avec une première consultation pour informer les patients et un 2^{ème} rendez-vous pour recueillir le consentement.

Il faudrait rendre les documents d'information et de suivi plus compréhensibles et plus faciles, notamment pour les jeunes patients. Le développement de QR codes pour les boîtes médicamenteuses est en cours de déploiement par l'ANSM.

Il faut prendre en compte les parents et l'entourage lors de l'initiation du traitement avec des informations dédiées. Il faut également informer régulièrement l'ensemble des professionnels de santé, notamment les médecins généralistes et pharmaciens.

Sur les documents déjà disponibles, il faudrait insérer les dispositifs ressources et de soutien (par exemple, centre médico-psychologique, plannings familiaux, ...). Le lien entre les différents acteurs de santé (en particulier dermatologues, médecins généralistes, pharmaciens) doit être identifié et amélioré : implication du médecin généraliste dans l'information de la prescription et le suivi du patient, modification des logiciels d'aide à la délivrance pour les pharmaciens. Il faut également réfléchir à l'intégration dans le cadre de la création des CPTS (communauté professionnelle territoriale de santé) pour favoriser l'alliance thérapeutique entre les acteurs, éviter pertes de chance et prises en charge retardées [40].

Quelle est la place du groupe DEFI ?

Le groupe DEFI est un nouveau groupe thématique de la SFD créé en 2022 et dédié aux dermatoses faciales. Ce groupe thématique institutionnel réunit des dermatologues libéraux, hospitaliers et hospitalo-universitaires.

Les objectifs de ce groupe sont d'améliorer les connaissances sur les dermatoses faciales et leur prise en charge, de promouvoir des études et proposer de nouvelles approches thérapeutiques, de diffuser la connaissance sur la prévention et la gestion des dermatoses faciales auprès des patient(e)s, des médecins généralistes, des médecins spécialistes et dermatologues en formation, mener et soutenir des actions de FMC (Formation Médicale Continue) et la mise en place d'une RDD (Réunion de Dossiers Difficiles) nationale pour la discussion thérapeutique de cas complexes.

Le groupe DEFI souhaiterait participer en lien avec les associations de patients et l'ANSM à la création d'une application mobile/web destinée aux patient(e)s en complément de fiches d'information pratique (y compris conseils au quotidien), comprenant aussi la possibilité de s'inscrire et de recevoir sms de rappel pour les consultations et les tests de grossesse.

Enfin, le groupe DEFI a plusieurs projets de recherche clinique en cours (PHRC [Programme Hospitalier de Recherche Clinique] ETHNIC, dermatoses faciales mixtes, etc).

CONCLUSION

Ce séminaire, consacré à l'isotrétinoïne – médicament majeur pour notre pratique quotidienne –, a permis de faire un état des connaissances actuelles, en particulier concernant les risques psychiatrique et tératogène. Des perspectives ont été proposées, avec notamment l'allègement de la surveillance biologique et l'utilisation d'une échelle de risque de dépression. L'utilisation de l'isotrétinoïne dans les populations non représentées dans les essais cliniques (phototype foncé, pré-adolescent) a été précisée. Les indications hors AMM sont nombreuses et une réglementation des pratiques, en particulier dans la rosacée, est nécessaire. L'évaluation de cette molécule dans de nouvelles indications, à l'aide d'essais cliniques randomisés, est prévue. Enfin, une amélioration de l'alliance thérapeutique est nécessaire, allant de l'information à la prise en charge. Elle concerne les différents professionnels de santé (médecins généralistes, pédiatres, pharmaciens) mais aussi et surtout les patients.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Madame Anouk Ikni pour l'organisation logistique de ce séminaire et Mr Laurent-Xavier Elgard pour la diffusion sur le site du Centre de Preuves de la SFD.

Le diaporama du Forum isotrétinoïne des Journées Dermatologiques de Paris 2022 est disponible sur le site du Centre de Preuves <https://centredepreuves.sfdermato.org/>.

ABRÉVIATIONS

ADRS : *Adolescent Depression Rating Scale*

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CPTS : Communauté Professionnelle Territoriale de Santé

DIU : Dispositif Intra-Utérin

DS : Dermatite Séborrhéique

EMA : *European Medicines Agency*

HS : Hidradénite Suppurée

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PMA : Pigmentations Maculeuses associées à l'Acné

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SFD : Société Française de Dermatologie

RÉFÉRENCES

1. O'Reilly KC, Shumake J, Gonzalez-Lima F, Lane MA, Bailey SJ. Chronic administration of 13-cis-retinoic acid increases depression-related behavior in mice. *Neuropsychopharmacology*. *Neuropsychopharmacology* 2006;31: 1919–27
2. Hu P, van Dam AM, Wang Y, Lucassen PJ, Zhou JN. Retinoic acid and depressive disorders: Evidence and possible neurobiological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;112: 376–91
3. Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, Gerdén B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: Retrospective Swedish cohort study. *BMJ* 2010; 341:c5812.
4. Droitcourt C, Nowak E, Rault C, et al. Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: A nationwide cohort and nested case-time-control study. *Int J Epidemiol* 2019;48: 1623–35
5. Chosidow O, Beylot-Barry M, Corgibet F, Jouan N, Dupin N, Guillot B; Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. Isotretinoin: reasserting its public health value at the population level, addressing potential neuropsychiatric risk at the individual level. *Br J Dermatol* 2022;187: 831-32.
6. Revah-Levy A, Birmaher B, Gasquet I, Falissard B. The Adolescent Depression Rating Scale (ADRS): A validation study. *BMC Psychiatry* 2007; 7:2.
7. Hefez L, Micallef J, Revah-Levy A, et al. First use of the Adolescent Depression Rating Scale (ADRS) in the management of young people with severe acne treated with isotretinoin: a pilot study of an active monitoring of depressive disorders by dermatologists. *Clin Exp Dermatol* 2022;47: 709–16

8. Coluccia A, Borracci P, Belfiore D, Renna G, Carratù MR. Late embryonic exposure to all-trans retinoic acid induces a pattern of motor deficits unrelated to the developmental stage. *Neurotoxicology* 2009;30: 1120–6
9. Holson RR, Adams J, Ferguson SA. Gestational stage-specific effects of retinoic acid exposure in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21: 393–402
10. ANSM, Traitement de l'acné sévère : premières recommandations pour améliorer la sécurité d'utilisation de l'isotrétinoïne. <https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-de-lacne-severe-premieres-recommandations-pour-ameliorer-la-securite-dutilisation-de-lisotretinoine>, 2021 (accessed 24th April 2023)
11. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152 :35–44
12. Barbieri JS, Shin DB, Wang S, Margolis DJ, Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol* 2020;82: 72–9
13. Affleck A, Jackson D, Williams HC, Chavez P, Albrecht J. Is routine laboratory testing in healthy young patients taking isotretinoin necessary: a critically appraised topic. *Br J Dermatol* 2022;187: 857-65.
14. Xia E, Han J, Faletsky A, et al. Isotretinoin laboratory monitoring in acne treatment. *JAMA Dermatol* 2022;158: 942-48.
15. Taylor SC. Skin of color: biology, structure, function, and implications for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46: S41-62.
16. Le Cleach L, Lebrun-Vignes B, Bachelot A, et al. Guidelines for the management of acne: recommendations from a French multidisciplinary group. *Br J Dermatol* 2017;177: 908–13.

17. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Giari S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25: 1094-8.
18. Rademaker M, Wishart JM, Birchall NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris--a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28: 747-54.
19. Feily A, Taheri T, Meier-Schiesser B, et al. The effect of low-dose isotretinoin therapy on serum androgen levels in women with acne vulgaris. *Int J Womens Dermatol* 2019;6: 102-4.
20. Karadag AS, Takci Z, Ertugrul DT, Bilgili SG, Balahoroglu R, Takir M. The effect of different doses of isotretinoin on pituitary hormones. *Dermatology* 2015;230: 354-9.
21. Maroñas-Jiménez L, Krakowski AC. Pediatric Acne: Clinical Patterns and Pearls. *Dermatol Clin* 2016;34: 195-202.
22. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013;131: S163-186
23. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74: 945-73.e33.
24. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30: 1261-8.
25. Rademaker M, Wishart J, Birchall N. Long term remission of persistent adult acne following very low-dose (5 mg/day) isotretinoin. *Australas J Dermatol* 2017; 58:69.
26. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol* 2017;77: 109-17.

27. Sbidian E, Vicaud É, Chidiack H, et al. A randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol* 2016;136: 1124-29.
28. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8: 505-15.
29. De Souza C, Sanudo A, Hassun KM, Bagatin E. Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized comparative trial. *Int J Dermatol* 2017;56: 80-5.
30. Rademaker M. Low-dose isotretinoin for seborrhoeic dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2017;21: 170-1.
31. Rodriguez-Garijo N, Querol-Cisneros E, Tomas-Velazquez A, et al. Recalcitrant granulomatous periorificial dermatitis with good response to low-dose oral isotretinoin. *Pediatr Dermatol* 2019;36: 980-1.
32. Tambe S, Jerajani H, Pund P. Granulomatous Periorificial Dermatitis Effectively Managed with Oral Isotretinoin. *Indian Dermatol Online J* 2018;9: 68-70.
33. Bertolotti A, Sbidian E, Join-Lambert O, et al. Guidelines for the management of hidradenitis suppurativa: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol* 2021;184: 963-965.
34. Huang CM, Kirchhof MG. A New Perspective on Isotretinoin Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Retrospective Chart Review of Patient Outcomes. *Dermatology* 2017;233: 120-5.
35. Patel N, McKenzie SA, Harview CL, et al. Isotretinoin in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *J Dermatolog Treat* 2021;32: 473-5.

36. Reybet Degat P, Cogrel O, Hotz C, et al. Atteinte cervico-faciale de l'hidradénite suppurée : étude rétrospective de 187 patients. *Ann Dermatol Venereol FMC* 2022;2: A102-A103
37. E. Mahé, A. Werner, L. Cret, et al. Therapeutic inertia in the isotretinoin treatment of juvenile acne by dermatologists, paediatricians, and general practitioners. *Ann Dermatol Venereol*. *Ann Dermatol Venereol* 2023;150: 39-45.
38. A. Bertolotti, E. Sbidian, O. Join-Lambert, et al. Recommandations françaises sur la prise en charge de l'hidradénite suppurée. *Ann Dermatol Venereol FMC*. 2022;2: 170-82.
39. Kaliyaperumal K. Guideline for conducting a knowledge, attitude and practice (KAP) study. *AECS Illumination* 2004;4: 7–9
40. Code de la Santé Publique. Chapitre IV. Territorialisation de la politique de santé (articles L1434-1 à L1434-13). Section 4: Communautés professionnelles territoriales de santé (articles L1434-12 à L1434-15). Article L1434-12-2. Version en vigueur depuis le 14 mai 2021 - Création Ordonnance n82021-584 du 12 mai 2021 - art.1. https://legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043497171, 2021 (accessed 24th April 2023)

TABLEAUX

Tableau 1

Prescription d'isotrétinoïne dans l'acné : les limites actuelles de l'AMM

Questions	Propositions
Isotrétinoïne et risque psychiatrique : quelle approche proposer afin de minimiser le risque suicidaire ?	<ul style="list-style-type: none"> • Ajouter dans la brochure d'information une échelle ADRS ou un QR code redirigeant vers l'échelle ADRS • Surveillance prospective des patients traités ayant un ADRS élevé <ul style="list-style-type: none"> - Vérifier l'innocuité de l'isotrétinoïne dans une population à ADRS perturbé - Vérifier que les moyens de prévention sont mis en place dans cette population
Grossesse et isotrétinoïne : comment diminuer le taux de grossesse chez les femmes sous isotrétinoïne ?	<ul style="list-style-type: none"> • Renforcement de l'information sur la double contraception obligatoire en cas de contraception orale, et sur le maintien de la contraception pendant le mois suivant l'arrêt • Contrôle du dosage d'HCG 5 semaines après l'arrêt • Co-prescription systématique de préservatifs et de contraception d'urgence : favoriser le levonorgestrel (NorLevo) par rapport à l'ulipristal (ellaOne), car l'ulipristal peut interagir avec le contraceptif oral à reprendre • Mener une étude pharmaco-épidémiologique recherchant une altération de l'efficacité des DIU sous isotrétinoïne • Ne pas rassurer à partir d'une échographie anténatale normale en cas d'exposition à l'isotrétinoïne pendant la grossesse et informer systématiquement du risque de malformations non visibles à l'échographie et de trouble du neuro-développement : envisager l'IMG • Modifier les logiciels d'aide à la délivrance avec introduction de « points bloquants »
Quelle surveillance biologique proposer ?	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage isolé des triglycérides, ASAT et ALAT avant traitement et à 3 mois uniquement en l'absence de facteur de risque identifié
Faut-il exiger la prescription de cyclines dans l'année qui précède la mise sous isotrétinoïne ?	<ul style="list-style-type: none"> • Suivre les recommandations françaises sur le traitement de l'acné, émises par la SFD et la Haute Autorité de Santé (HAS) : l'indication de l'isotrétinoïne correspond au bon usage et à l'absence de perte de chances en cas d'acné sévère, à risque cicatriciel ou après échec des cyclines, quelle que soit l'ancienneté de la prescription des cyclines.

Abréviations

*ADRS : Adolescent Depression Rating Scale ; IMG : Interruption Médicale de Grossesse ;
SFD : Société Française de Dermatologie*

Tableau 2

Prescription d'isotrétinoïne hors AMM

Questions	Propositions
<p>Une prise en charge précoce par isotrétinoïne orale (en 1ère ligne) diminuerait le risque et l'intensité de Pigmentations Maculeuses associées à l'Acné (PMA) sur phototypes foncés ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'essai ETHNIC est un essai thérapeutique au cours de l'acné chez les personnes ayant un phototype foncé comparant isotrétinoïne orale d'introduction précoce vs stratégie classique. Cet essai permettra de renforcer les recommandations HAS à savoir la prescription d'isotrétinoïne en 1^{ère} ligne chez les patients à risque cicatriciel.
<p>Existe-t-il un intérêt pour un traitement précoce par isotrétinoïne pour les acnés de la femme adulte (AFA) même modérées pour obtenir un effet bénéfique au long cours sur l'évolution de l'acné ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mener un essai thérapeutique pour évaluer l'importance d'un traitement précoce par isotrétinoïne et l'intérêt d'un traitement par spironolactone en association ou en relais. • Mener des études complémentaires pour préciser l'effet de l'isotrétinoïne sur les androgènes
<p>Le protocole d'isotrétinoïne chez le/la pré-adolescent(e) doit-il être le même que chez l'adolescent(e) ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Étudier / valider l'utilisation de l'isotrétinoïne chez le/la pré-adolescent(e) en cas d'acné sévère, réfractaire aux autres traitements • Étudier l'effet éventuel de l'isotrétinoïne sur la puberté • Mener une réflexion pluridisciplinaire sur l'opportunité éventuelle et la gestion de la contraception orale chez la jeune fille pré-pubertaire
<p>Utilisation des petites doses prolongées d'isotrétinoïne pour les acnés chroniques/récidivantes/dépendantes/très inflammatoires : quelle stratégie ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Un traitement par cures répétées versus traitement prolongé est envisageable (gestion plus simple chez la femme). Le choix doit tenir compte en définitive de l'avis du patient. • Pour les acnés très inflammatoires/fulminants, débiter l'isotrétinoïne à faible dose associée à une corticothérapie générale.
<p>Place et utilisation de l'isotrétinoïne dans la rosacée en échec/récidivante après antibiothérapie bien conduite</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le traitement d'attaque de 4 mois de la rosacée par isotrétinoïne pourrait faire l'objet d'un dossier de demande de prescription compassionnelle auprès de l'ANSM avec les laboratoires qui commercialisent ce médicament. • L'intérêt d'un traitement d'entretien (doxycycline ou isotrétinoïne faible dose) pour éviter les récurrences pourrait faire l'objet d'un essai académique après officialisation

	de l'indication de l'isotrétinoïne en traitement d'attaque.
Quelle est la place de l'isotrétinoïne (hors AMM) dans la dermatite séborrhéique, la dermatite péri-orale ou péri-orificielle et la dermatose mixte du visage ?	<ul style="list-style-type: none"> • Travail à mener par le groupe DEFI sur la dermatose mixte du visage afin de mieux la caractériser (projet financé à l'Appel d'offre du Fonds de dotation de la SFD 2022). • Évaluer dans un second temps l'isotrétinoïne à faible dose au cours de la dermatose mixte du visage par un essai contrôlé randomisé versus placebo selon le même design que la rosacée. • Étudier l'intérêt de l'isotrétinoïne faible dose dans la dermatite séborrhéique résistante aux traitements topiques, notamment en cas d'intolérance cutanée.
Devant une atteinte inflammatoire du visage de type acné, comment évoquer le diagnostic d'hidradénite suppurée (HS) du visage ?	<ul style="list-style-type: none"> • Préciser les caractéristiques cliniques de l'atteinte cervico-faciale de l'HS (travail en cours de publication) • Identifier, parmi les patients avec HS, les patients à risque d'aggravation sous isotrétinoïne.

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ; HS : hidradénite suppurée ; SFD : Société Française de Dermatologie

Tableau 3

Communication et recherche

Questions	Propositions
Alliance thérapeutique, parcours de soins et lien entre les différents acteurs	<ul style="list-style-type: none"> • Développement FMC / Webinar, développement formations-documentations pour médecins généralistes • Lien avec CPTS : identifier les responsables locaux • Définition des rôles de chaque acteur/renforcer et développer les liens dermatologues-généralistes et définir les missions du médecin généraliste (informations initiales, prescription contraception, suivi mensuel alterné pour tous les malades quel que soit leur sexe), définir la place de la la téléconsultation pour le renouvellement, modification des logiciels d'aide à la délivrance
Communication auprès des patients	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en place QR code/ mise à disposition des dispositifs ressources disponibles (fait par l'ANSM) • Développement application web/mobile avec sms de rappel pour le suivi, intégration du score ADRS, vidéos explicatives sur la gestion des effets indésirables (sécheresse cutanée par exemple) • Mise à disposition fiches infos patients notamment sur site web groupe DEFI (fiches pratiques et conseils du quotidien + fiches information parents)
Diffuser au-delà de la Dermatologie et évaluation impact des recommandations	<ul style="list-style-type: none"> • Diffusion de l'application Chronoreco • Même s'il n'y a pas eu de fort consensus, les enquêtes CAP semblent à prioriser mais il faut pouvoir les anticiper et associer une évaluation de l'applicabilité. • Publication des recommandations à la fois dans une revue internationale et une revue de langue française • Diffusion des recommandations sur les réseaux sociaux par le biais des sociétés savantes

Abréviations

ADRS : Adolescent Depression Rating Scale ; ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ; CAP : Connaissances, Aptitudes, Pratiques ; CPTS : Communautés Professionnelles Territoriales de Santé ; FMC : Formation Médicale Continue

ANNEXES

Annexe 1. Courrier de l'ANSM

Annexe 2. Programme et rapport complet du séminaire