



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

Décembre 2018

### Rétinoïdes (acitrétine, adapalène, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) : mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques

*Information destinée aux professionnels de santé pouvant être impliqués dans la prise en charge des patients traités par les rétinoïdes (médecins généralistes, dermatologues, gynécologues, obstétriciens, oncologues, hématologues, radiothérapeutes, médecins nucléaires, psychiatres et pharmaciens d'officine et hospitaliers)*

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires commercialisant les médicaments appartenant à la classe des rétinoïdes souhaitent vous informer du renforcement des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques associés à ces médicaments, décidé à la suite d'une revue des données par le PRAC (comité de pharmacovigilance européen).

#### Résumé

##### Tératogénicité

- Les rétinoïdes oraux sont hautement tératogènes et ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.
- Les rétinoïdes oraux tels que l'acitrétine, l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne doivent être utilisés conformément aux conditions définies dans le Programme de Prévention des Grossesses (PPG) chez toutes les femmes en âge de procréer.
- Discutez avec vos patientes des risques des rétinoïdes oraux en utilisant les documents éducationnels actualisés et simplifiés, avant de prescrire une spécialité à base d'acitrétine, d'alitrétinoïne et d'isotrétinoïne.
- Par mesure de précaution, les rétinoïdes topiques sont aussi contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez celles qui planifient une grossesse (lire point d'information du 25/10/2018 sur [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr))

##### Troubles psychiatriques

- Des cas de dépression, d'aggravation d'une dépression, d'anxiété ou de changements de l'humeur ont rarement été rapportés chez des patients prenant des rétinoïdes oraux.
- Informez les patients traités par rétinoïdes oraux qu'ils peuvent présenter des changements de l'humeur et/ou du comportement. Par conséquent, ils doivent, ainsi que leur famille, y être attentifs et consulter leur médecin si ces symptômes surviennent.
- Surveillez tous les patients traités par rétinoïdes oraux afin de détecter tout signe ou symptôme de dépression, et si nécessaire instaurez un traitement approprié. Une prudence particulière s'impose chez les patients ayant des antécédents de dépression.

#### Informations complémentaires

Les médicaments contenant des rétinoïdes sont disponibles sous formes orale et topique et sont couramment utilisés pour traiter diverses formes d'acné, l'eczéma chronique sévère des mains ne répondant pas aux traitements par dermocorticoïdes puissants, les formes sévères de psoriasis et les troubles sévères de la kératinisation. La trétinoïne orale est également utilisée pour traiter la leucémie aigüe promyélocytaire. Le bexarotène est utilisé dans le traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT) au stade avancé.

### Risque tératogène :

Les rétinoïdes oraux (acitrétine, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne et trétinoïne) sont hautement tératogènes. Chez les femmes en âge de procréer, l'utilisation de l'acitrétine, de l'alitrétinoïne et de l'isotrétinoïne doit respecter les conditions définies dans le Programme de Prévention des Grossesses (PPG). Concernant la bexarotène et la trétinoïne orale, compte tenu des indications oncologiques relevant d'une prise en charge spécialisée en milieu hospitalier et de la population cible, les mesures actuelles en vigueur sont appropriées et la mise en œuvre d'un PPG n'est donc pas nécessaire.

#### Conditions du PPG pour les rétinoïdes oraux : acitrétine, alitrétinoïne et isotrétinoïne

- *Le Programme de Prévention des Grossesses pour les rétinoïdes oraux a été simplifié et harmonisé afin de fournir des informations claires et concises tant aux professionnels de santé qu'aux patients. Toute utilisation d'acitrétine, d'alitrétinoïne et d'isotrétinoïne chez les patientes en âge de procréer doit être effectuée dans le cadre du Programme de Prévention des Grossesses. Les conditions du Programme de Prévention des Grossesses requièrent que les prescripteurs s'assurent que chaque patiente comprend que les rétinoïdes oraux exposent le bébé à naître à un risque et que ces médicaments ne doivent donc pas être pris pendant la grossesse ;*
- *La patiente doit utiliser une contraception efficace sans interruption pendant au moins 1 mois avant de commencer le traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant 1 mois après l'arrêt du traitement (pour l'acitrétine : la contraception doit être poursuivie pendant au moins 3 ans après l'arrêt du traitement) ;*
- *La patiente comprend la nécessité et accepte d'effectuer un suivi régulier et des tests de grossesse avant, puis chaque mois pendant la durée du traitement et 1 mois après l'arrêt du traitement (pour l'acitrétine, après l'arrêt du traitement, les tests de grossesse doivent être effectués à intervalles de 1 à 3 mois pendant 3 ans) ;*
- *La patiente doit arrêter immédiatement de prendre l'acitrétine, l'alitrétinoïne ou l'isotrétinoïne si elle débute une grossesse ou si elle pense être enceinte et doit consulter d'urgence un médecin.*

Les données disponibles sur la sécurité des rétinoïdes topiques (adapalène, alitrétinoïne, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) ont également été évaluées chez la femme enceinte. Il en ressort que l'exposition systémique après application topique est négligeable, et qu'il est peu probable que ces produits exposent le fœtus à des effets indésirables. Néanmoins, il est établi que les humains sont parmi les espèces les plus sensibles à la toxicité des rétinoïdes. Dès lors, le principe de précaution s'applique et l'utilisation des rétinoïdes topiques doit être contre-indiquée pendant la grossesse et chez les femmes planifiant une grossesse.

### Troubles psychiatriques :

Des cas de dépression, d'aggravation d'une dépression, d'anxiété ou de changements de l'humeur ont été rapportés chez des patients traités par rétinoïdes oraux. Les données disponibles issues de la littérature scientifique et les cas individuels rapportés mettent en évidence des résultats contradictoires ; par ailleurs les études publiées présentent des limites. Par conséquent, il n'a pas été possible d'identifier une nette augmentation du risque de troubles psychiatriques chez les personnes traitées par rétinoïdes oraux, par rapport aux personnes non traitées. De plus, il a été établi que les patients souffrant d'affections cutanées sévères sont eux-mêmes exposés à un risque accru de troubles psychiatriques.

Il est recommandé d'informer les patients traités par rétinoïdes oraux de la possibilité qu'ils puissent présenter des changements de l'humeur et du comportement, et de la nécessité d'en parler à leur médecin en cas de survenue. Tout patient présentant des signes de dépression doit être orienté afin de bénéficier, si nécessaire, d'un traitement approprié.

Une attention particulière doit être portée aux patients qui ont des antécédents de dépression et qui sont traités par un rétinoïde oral. Tous les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe de dépression.

Les données disponibles sur les rétinoïdes topiques (adapalène, alitrétinoïne, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne) ont également été évaluées. Elles confirment, qu'après application topique, l'exposition systémique est négligeable, et qu'il est donc peu probable qu'elle entraîne un risque de troubles psychiatriques.

Les autorisations de mise sur le marché ont été ou sont en cours d'actualisation afin d'inclure les résultats de cette mise à jour des données. Les documents éducationnels des rétinoïdes oraux (acitrétine, alitrétinoïne et isotrétinoïne) ont également été mis à jour et vont être diffusés aux prescripteurs, pharmaciens et patients. Ils sont d'ores et déjà disponibles sur le site internet de l'ANSM.

#### **Déclaration des effets indésirables**

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) ou [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr).



#### **Information médicale**

Pour toute question concernant l'utilisation des médicaments contenant des rétinoïdes, vous pouvez contacter les services de Pharmacovigilance et d'Information Médicale des laboratoires concernés mentionnés dans le tableau ci-après.

DCI	Dénomination	Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
<b>Acitrétine</b>	Soriatane® 10 mg, 25 mg, gélule	ARROW GENERIQUES Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 04 72 71 63 97
<b>Adapalène</b>	Adapalène Teva 0,10%, crème	TEVA Santé, Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 0800 513 411
	Adapalène Zentiva 0.1 pour cent, crème Adapalène Zentiva 0.1 pour cent, gel	Laboratoires ZENTIVA France Information médicale et Pharmacovigilance: Tél: 0800 089 219
	Différine 0,1%, crème Différine 0,1%, gel Epiduo 0,1%/2,5%, 0,3%/2,5%, gel	GALDERMA INTERNATIONAL Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 08 20 20 45 46
<b>Alitrétinoïne</b>	Toctino 10 mg, 30 mg, capsule molle	Laboratoire GLAXOSMITHKLINE Département Information et Accueil Médical – Tél : 01 39 17 84 44
	Panretin 0,1% gel	EISAI SAS Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 01 47 67 12 88
<b>Bexarotène</b>	Targretin 75 mg, capsule molle	EISAI SAS Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 01 47 67 12 88
<b>Isotrétinoïne</b>	Acnetrait® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Acnetrait® 40 mg, capsule molle	ARROW GENERIQUES Information médicale et Pharmacovigilance – Tel : 04 72 71 63 97
	Contrace® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Contrace® 40 mg, capsule molle	Laboratoires BAILLEUL Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 01 56 33 11 11
	Curacné® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Curacné® 40 mg, capsule molle	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE Information médicale – Tel (n°vert) : 0 800 326 326 Pharmacovigilance – Tel : 01 49 10 96 18
	Procuta® Gé 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle Procuta® 40 mg, capsule molle	LABORATOIRES EXPANSCIENCE Information médicale et Pharmacovigilance – Tél (n° Vert) : 0800 10 20 05
	Roaccutane® 0,05 pour cent, gel pour application locale	SOCIETE D'ETUDES ET DE RECHERCHES PHARMACEUTIQUES (S.E.R.P.) Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : +377 97 77 87 05
<b>Tazarotène</b>	ZORAC 0.05% gel ZORAC 0.1% gel	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE Information médicale – Tel (n°vert) : 0 800 326 326 Pharmacovigilance – Tel : 01 49 10 96 18
<b>Trétinoïne</b>	Effederm 0,05%, crème Effederm, solution pour application cutanée Erylik, gel pour application cutanée Ketrel 0,05%, crème	Laboratoires BAILLEUL Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 01 56 33 11 11
	Retacnyl 0,025%, crème Retacnyl 0,05%, crème	GALDERMA INTERNATIONAL Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 08 20 20 45 46
	Vesanoid 10 mg, capsule molle	CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 01 73 44 67 16
<b>Trétinoïne/ clindamycine</b>	ZANEA 10 mg/0,25 mg par g, gel	MYLAN MEDICAL SAS Information médicale et Pharmacovigilance – Tél : 01 56 64 10 70