

## Comment prescrire l'isotrétinoïne sans en faire des boutons

Caroline St-Jacques et Hélène Demers



**Vous voulez prescrire l'isotrétinoïne ? Lisez ce qui suit !**

L'acné peut nuire grandement à l'estime de soi et entraîner des symptômes d'anxiété et de dépression, surtout lorsque les lésions sont étendues, très inflammatoires et réfractaires aux traitements habituels<sup>1</sup>. Comme il est en première ligne, le médecin de famille doit traiter ce problème de façon optimale et, surtout, savoir quand et comment prescrire l'isotrétinoïne (Accutane) de façon sûre.

### Quand prescrire l'isotrétinoïne ?

Actuellement, l'isotrétinoïne est le seul médicament qui permet de modifier le cours naturel de l'acné et de prévenir les cicatrices<sup>2,3</sup>. En effet, cette molécule agit sur le processus de kératinisation en inhibant la comédogénèse, diminue la production de sébum et réduit la colonisation par *Propionibacterium acnes*<sup>2-4</sup>.

Elle est principalement indiquée dans les types d'acné suivants<sup>2-5</sup> :

- l'acné nodulokystique grave et réfractaire ;
- l'acné cicatricielle ;
- l'acné modérée ne répondant pas au traitement habituel après six mois ;
- l'acné associée à une séborrhée grave ou à une détresse psychologique importante.



**Quelques outils pour vous aider à prescrire**

### Comment prescrire l'isotrétinoïne ?

Le succès de l'isotrétinoïne repose sur l'atteinte de la dose cumulative plutôt que sur la durée du traitement.

La D<sup>re</sup> Caroline St-Jacques, omnipraticienne, est chargée d'enseignement clinique au Département de médecine familiale de l'Université de Montréal. Elle exerce à l'unité de médecine familiale et au Centre hospitalier Pierre-Le Gardeur de Terrebonne. M<sup>me</sup> Hélène Demers, pharmacienne, exerce à l'UMF-GMF de la Cité de la Santé de Laval.

### Encadré

#### Posologie habituelle de l'isotrétinoïne<sup>2-5</sup>

- Dose initiale : 0,5 mg/kg/j pendant de 2 à 4 semaines\*
- Dose visée : 1 mg/kg/j pendant de 16 à 20 semaines
- Dose cumulative totale par traitement : de 120 mg/kg à 150 mg/kg

\* Les doses inférieures ou égales à 0,5 mg/kg/j sont le plus souvent associées à un échec thérapeutique.

Le pourcentage de récurrence s'élève à 82 % lorsque la dose cumulative de 120 mg/kg n'est pas atteinte à la fin du traitement. Toutefois, il n'y a aucun avantage à dépasser une dose totale de 150 mg/kg par traitement<sup>2</sup>. Il est recommandé de prendre la molécule une ou deux fois par jour avec de la nourriture afin d'en augmenter l'absorption<sup>5,6</sup>. L'encadré indique la façon courante de prescrire l'isotrétinoïne<sup>2-5</sup>.

Certains patients constateront une exacerbation de leurs lésions en début de traitement<sup>3</sup>. Afin de réduire ce phénomène et de limiter les effets indésirables liés à la dose, il est suggéré de commencer le traitement à une dose moindre (ex. : 0,5 mg/kg/j) et de revenir au schéma habituel par la suite<sup>3</sup>. Chez ces patients, la durée de traitement dépassera alors vingt semaines afin de compenser la diminution initiale de la posologie quotidienne et de permettre l'atteinte de la dose cumulative visée<sup>2,4,5</sup>.

### Que doit-on surveiller pendant le traitement ?

Le tableau I<sup>2-5</sup> résume les principales épreuves de laboratoire nécessaires pour assurer un traitement sûr.

### Comment cesser l'isotrétinoïne ?

Lorsque le patient a atteint la dose cumulative visée, il peut cesser l'isotrétinoïne sans diminution graduelle des doses. Il est possible que certaines lésions soient encore présentes, car les lésions du visage guérissent plus rapidement que celles du tronc<sup>3</sup>. Par ailleurs, l'acné continue de se résorber jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement<sup>2-5</sup>.

**Tableau 1****Suivi recommandé lors de la prise d'isotrétinoïne<sup>2-5</sup>**

Raison	Quand doser ?				Commentaires
	Avant	1 mois	Fin	Au besoin	
<b>Formule sanguine</b>					
⊗ Pour éliminer la présence d'anémie, de leucopénie ou de thrombocytopénie	X	X		X	
<b>Bilan lipidique</b>					
⊗ Perturbation chez environ 25 % des patients ⊗ L'isotrétinoïne augmente surtout le taux de triglycérides ⊗ Les patients diabétiques, obèses, qui consomment une grande quantité d'alcool ou qui ont des antécédents familiaux de dyslipidémie sont plus à risque	X	X	X	X	⊗ Si le taux de triglycérides est supérieur à 4 mmol/l, faire une autre prise de sang 2 semaines plus tard. ⊗ Cesser le traitement si le taux de triglycérides dépasse 9 mmol/l afin de réduire les risques de pancréatite.
<b>Bilan hépatique (AST, ALT, phosphatase alcaline)</b>					
⊗ Augmentation de faible à modérée chez environ 15 % des patients	X	X		X (tous les trois mois pendant le traitement)	⊗ Réduire la dose de 50 % si les valeurs augmentent. ⊗ Cesser le traitement si les valeurs dépassent de trois fois la limite supérieure de la normale.
<b>Glycémie à jeun</b>					
⊗ La régulation de la glycémie est plus difficile chez les diabétiques ⊗ De nouveaux cas de diabète ont été signalés pendant le traitement	X	X		X	
<b>Créatine-kinase</b>					
⊗ Augmentation possible chez de 15 % à 50 % des patients, surtout chez ceux qui font de l'exercice intense				X	⊗ Ne doser qu'en présence de myalgies puisque aucun cas de rhabdomyolyse n'a été signalé.
<b>β-HCG* urinaire ou sérique</b>					
⊗ Médicament tératogène chez la femme enceinte	X		X (jusqu'à 1 mois après la fin du traitement)	X (tous les mois pendant le traitement)	⊗ Deux tests de grossesse doivent être effectués avant l'instauration du traitement, soit au moment du premier rendez-vous, puis au début du cycle menstruel suivant (2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> jour). ⊗ À noter que les préparations de progestérone à très faible dose (Micronor) ne constituent pas une méthode contraceptive fiable.

\* Hormone gonadotrophine chorionique

**Quand prescrire un deuxième traitement ?**

Une récurrence de l'acné n'est pas rare après un premier traitement par l'isotrétinoïne et survient habituellement dans l'année qui suit. Elle est cependant

moins fréquente après trois ans<sup>7</sup>. Par conséquent, seulement 38 % des patients traités n'auront plus d'acné trois ans après un seul traitement. Chez les patients présentant encore des lésions, l'acné serait toutefois

plus sensible au traitement habituel<sup>2,5,7</sup>. Ainsi, le traitement topique seul fonctionnerait chez 17 % de ces patients et l'agent topique associé à l'antibiothérapie par voie orale, chez 25 %. Par contre, un deuxième traitement d'isotrétinoïne sera nécessaire chez 20 % des patients, mais il faut attendre au moins huit semaines entre les deux traitements<sup>7</sup>. On vise alors une autre dose cumulative de 120 mg/kg à 150 mg/kg<sup>2</sup>.



### Les pièges à éviter

#### Prescrire l'isotrétinoïne à une femme sans tenir compte des risques de grossesse

Ne tombez pas dans le piège ! Que la femme soit célibataire, aménorrhéique ou en couple avec un partenaire vasectomisé, il ne faut jamais sous-estimer le risque de grossesse !

Toute femme en âge de procréer doit être avisée du potentiel tératogène de la molécule<sup>2,4,5</sup>. Ainsi, un premier test de grossesse urinaire ou sérique devrait être fait au moment de la rencontre initiale. Puisque les dérivés de l'acide rétinoïque peuvent réduire les effets thérapeutiques de l'oestrogène et de la progestérone des contraceptifs oraux, la patiente doit utiliser deux méthodes contraceptives fiables dès la première visite et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement, soit jusqu'à l'élimination complète de la molécule et la réduction des risques de tératogénicité. Le traitement par l'isotrétinoïne commencera le deuxième ou troisième jour du prochain cycle menstruel après confirmation par un second test de grossesse que la patiente n'est pas enceinte<sup>2,4,6</sup>. Le *tableau I* résume la fréquence du suivi à effectuer afin de réduire au minimum les risques de grossesse.

#### Prescrire l'isotrétinoïne sans tenir compte de l'âge du patient

L'isotrétinoïne n'est pas indiquée chez les enfants de moins de 12 ans, car l'innocuité de la molécule n'a pas encore été établie chez cette population<sup>5</sup>.

#### Perdre le patient au suivi

En raison du potentiel élevé d'effets indésirables et du suivi sanguin étroit exigé, il est fortement suggéré de prescrire la molécule un mois à la fois afin d'inciter le patient à venir à ses rendez-vous de suivi.



### Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?

L'isotrétinoïne entraîne des effets indésirables importants au niveau mucocutané chez un très grand

**Tableau II**

### Principaux effets indésirables mucocutanés de l'isotrétinoïne

	Pourcentage
Chéillite	96 %
Dermatite ou érythème facial	55 %
Sécheresse nasale avec ou sans épistaxis	51 %
Desquamation	50 %
Prurit	30 %
Sécheresse de la peau	22 %
Conjonctivite	19 %
Alopécie temporaire	13 %

nombre de patients (*tableau II*). Le patient devrait toujours bien hydrater sa peau avec des émoullients et ses lèvres avec un baume dès qu'il commence à prendre la molécule afin de réduire au minimum les effets indésirables. En cas d'inconfort trop important, le médecin peut réduire la posologie et prolonger la durée du traitement afin de favoriser l'observance.

L'isotrétinoïne peut aussi causer une photosensibilité. Le patient devrait donc utiliser un moyen de protection adéquat (chapeau, lunettes, vêtements, crème solaire, etc.). Par ailleurs, compte tenu de la fragilité de la peau, les traitements de dermabrasion, de laser et d'épilation à la cire sont déconseillés jusqu'à six mois après la fin du traitement afin d'éviter les cicatrices.

Un examen mental minutieux ainsi que la recherche d'antécédents de dépression ou de tentative de suicide doivent être faits avant le début du traitement. Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie jusqu'à maintenant, certains patients sont devenus déprimés ou ont tenté de se suicider au cours d'un traitement par l'isotrétinoïne<sup>2,4,5</sup>.

Bien que rares, d'autres effets indésirables ont été signalés et nécessitent la vigilance des professionnels de la santé. Ainsi, certains patients ressentent des effets au niveau de l'appareil locomoteur (myalgie, arthralgie, etc.). Par ailleurs, la relation entre cette molécule et l'augmentation du risque de maladie inflammatoire de l'intestin est incertaine<sup>2,4,6</sup>.



### Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Compte tenu de la fragilité de la peau lors du traitement par l'isotrétinoïne, le patient doit éviter d'appliquer d'autres agents topiques contre l'acné qui sont alors peu tolérés.



### Ce que vous devez retenir...

- La dose cumulative (de 120 mg/kg à 150 mg/kg) est la clé du succès.
- L'isotrétinoïne exige un suivi clinique et sanguin étroit afin d'en assurer l'innocuité.
- Le médecin doit aviser les patients de lui signaler tout symptôme dépressif ou toute idée suicidaire.
- L'isotrétinoïne est tératogène. Toute femme en âge de procréer doit utiliser deux méthodes contraceptives fiables.

Les tétracyclines ne devraient jamais être prescrites en même temps que l'isotrétinoïne en raison du risque accru d'hypertension intracrânienne idiopathique<sup>2,4</sup>.

Comme l'isotrétinoïne est apparentée à la vitamine A, le médecin doit aviser les patients de ne pas prendre de suppléments de cette vitamine afin d'éviter les effets toxiques par addition<sup>6</sup>.



### Et le prix ?

Les produits originaux (Accutane) et génériques (Clarus) de l'isotrétinoïne sont tous offerts en capsules de 10 mg (0,93 \$/capsule) et de 40 mg (1,90 \$/capsule) et remboursés par le régime québécois d'assurance maladie<sup>8</sup>. À noter que ces capsules ne sont pas sécables. Chez un jeune adulte de poids moyen (70 kg), un traitement mensuel coûte environ 150 \$, avant le remboursement par les assurances. 

## Bibliographie

1. Cadet S, Kiss AL. Pourquoi parler encore d'acné ? *Le Médecin du Québec* 2005 ; 40 (4) : 51-6.
2. Dellavalle RP, Levy ML, Dahl MV. Oral isotretinoin therapy for acne vulgaris. *UpToDate*. Site Internet : [www.uptodate.com/contents/oral-isotretinoin-therapy-for-acne-vulgaris?source=search\\_result&selectedTitle=4%7E65](http://www.uptodate.com/contents/oral-isotretinoin-therapy-for-acne-vulgaris?source=search_result&selectedTitle=4%7E65) (Date de consultation : le 1<sup>er</sup> mai 2011).
3. Johnson BA, Nunley JR. Use of systemic agents in the treatment of acne vulgaris. *Am Fam Physician* 2000 ; 62 (8) : 1823-30.
4. Habif TP. *Clinical Dermatology. A color guide to diagnosis and therapy*. 4<sup>e</sup> éd. Philadelphie : Mosby ; 2004. p. 186-9.
5. Association des pharmaciens du Canada. *Monographie de l'isotrétinoïne (Accutane). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2011. p. 26-9.
6. Roche Canada. *Monographie de l'Accutane*. Révisée le 25 mai 2006. 24 p. Site Internet : [www.rochecanada.com/gear/glossary/servlet/staticfilesServlet?type=data&communityId=re753002&id=static/attachedfile/re7300002/re77300002/AttachedFileImported\\_1158147421621.pdf](http://www.rochecanada.com/gear/glossary/servlet/staticfilesServlet?type=data&communityId=re753002&id=static/attachedfile/re7300002/re77300002/AttachedFileImported_1158147421621.pdf) (Date de consultation : le 1<sup>er</sup> mai 2011).
7. Gollnick H, Cunliffe W. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *JAAD* 2003 ; 49 (1) : S26-9.
8. Régie de l'assurance maladie du Québec. *Liste des médicaments*. Québec : La Régie. 2011. Site Internet : [https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste\\_Med/Liste\\_Med/liste\\_med\\_2011\\_04\\_20\\_fr.pdf](https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste_Med/Liste_Med/liste_med_2011_04_20_fr.pdf) (Date de consultation : le 24 mai 2011).

Les auteures tiennent à remercier la D<sup>re</sup> Elizabeth Guay, dermatologue, pour ses précieux commentaires au moment de la révision de cet article.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.