

21 juin 2018
EMA/261767/2018

Mise à jour des mesures de prévention de la grossesse lors de l'utilisation de rétinoïdes

Avertissements concernant le risque possible de troubles neuropsychiatriques à inclure pour les rétinoïdes oraux

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a terminé son examen sur les rétinoïdes, et a confirmé que des mesures mises à jour pour la prévention de la grossesse sont nécessaires. En outre, un avertissement concernant l'apparition possible de troubles neuropsychiatriques (tels que la dépression, l'anxiété et des changements d'humeur) sera inclus dans les informations de prescription des rétinoïdes oraux (ceux administrés par voie orale).

Les rétinoïdes comprennent les principes actifs suivants: l'acitrétine, l'adapalène, l'alitrétinoïne, le bexarotène, l'isotrétinoïne, le tazarotène et la trétinoïne. Ils sont administrés par voie orale ou appliqués comme crème ou gels pour traiter plusieurs maladies sévères affectant principalement la peau, notamment l'acné sévère et le psoriasis. Certains rétinoïdes sont également utilisés pour traiter certaines formes de cancer.

L'examen a confirmé que les rétinoïdes oraux peuvent avoir un effet nocif sur l'enfant à naître et ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. En outre, les rétinoïdes oraux à base d'acitrétine, d'alitrétinoïne ou d'isotrétinoïne, utilisés pour traiter les maladies affectant principalement la peau, doivent être utilisés conformément aux conditions du nouveau programme de prévention de la grossesse (PPP) par des femmes en mesure d'avoir des enfants.

Les rétinoïdes topiques (ceux qui s'appliquent sur la peau) ne doivent pas non plus être utilisés pendant la grossesse ni par des femmes qui planifient une grossesse.

Des informations supplémentaires sont disponibles ci-après.

Concernant le risque de troubles neuropsychiatriques, le caractère limité des données disponibles n'a pas permis d'établir clairement si le risque était dû à l'utilisation des rétinoïdes. Cependant, en tenant compte du fait que les patients présentant des affections sévères de la peau peuvent être plus vulnérables aux troubles neuropsychiatriques en raison de la nature de la maladie, les informations de prescription des rétinoïdes oraux seront mises à jour afin d'inclure une mise en garde concernant un risque possible. Les données disponibles suggèrent que les rétinoïdes topiques ne présentent pas un risque d'effets indésirables neuropsychiatriques. Par conséquent, aucune mise en garde supplémentaire ne doit être ajoutée aux informations de prescription.

L'examen sur les rétinoïdes a été effectué par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA, qui a évalué les données disponibles et notamment la littérature publiée, les rapports après mise sur le marché faisant état des effets indésirables et les informations supplémentaires recueillies lors des réunions des parties prenantes et de soumissions écrites.

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a maintenant approuvé les recommandations du PRAC et a adopté l'avis final de l'Agence. L'avis du CHMP a ensuite été communiqué à la Commission européenne qui rendra une décision finale juridiquement contraignante valide dans toute l'UE.

Informations à l'usage des patients

- Les rétinoïdes, utilisés principalement pour traiter les affections de la peau telles que l'acné sévère, sont dangereux pour les enfants à naître s'ils sont pris pendant la grossesse.
- Les rétinoïdes oraux (administrés par voie orale) ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.
- En outre, les rétinoïdes oraux à base d'acitrétine, d'alitrétinoïne ou d'isotrétinoïne ne doivent pas être pris par les femmes en mesure d'avoir des enfants à moins que les conditions d'un programme spécial de prévention de la grossesse ne soient remplies.
- Le programme de prévention de la grossesse pour l'acitrétine, l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne inclura:
 - des tests de grossesse avant, pendant et après l'arrêt du traitement;
 - la nécessité d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace pendant ou après le traitement;
 - un «accord de soins» pour confirmer que les conseils appropriés ont été prodigués aux patientes;
 - un «carnet-patient destiné aux patientes» informant que le médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, et incluant des informations par rapport au test de grossesse et à la nécessité d'utiliser une contraception efficace.
- Les informations susmentionnées seront également incluses dans la notice, et un encadré d'avertissement sera ajouté sur l'emballage extérieur.
- Les rétinoïdes topiques (appliqués sur la peau) sont moins susceptibles d'être nocifs pour l'enfant à naître. Cependant, à titre préventif, ils ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse et par les femmes qui planifient une grossesse.
- Un risque de troubles tels que la dépression ou l'anxiété peut survenir avec les rétinoïdes oraux. Des avertissements seront inclus dans la notice relative aux rétinoïdes oraux, ainsi que les signes et les symptômes auxquels les patients et leur famille doivent être attentifs (tels que des changements de l'humeur et du comportement).
- Pour toute question, les patients sont invités à s'adresser à leur médecin ou leur pharmacien.

Informations à l'usage des professionnels de santé

Un examen des données disponibles sur la tératogénicité et les troubles neuropsychiatriques liés aux rétinoïdes a conclu qu'il est nécessaire de renforcer les recommandations relatives à la prévention de la grossesse et de sensibiliser aux risques neuropsychiatriques possibles.

- Les rétinoïdes oraux (l'acitrétine, l'alitrétinoïne, le bexarotène, l'isotrétinoïne et la trétinoïne) sont hautement tératogènes et ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.
- L'acitrétine, l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne doivent être utilisés conformément aux conditions du programme de prévention de la grossesse pour toutes les femmes en âge de procréer. Celles-ci comprennent:
 - une évaluation des chances de tomber enceinte pour chaque femme;
 - des tests de grossesse avant le début du traitement, pendant le traitement et après le traitement;
 - la nécessité d'au moins une méthode de contraception efficace pendant et après le traitement;
 - un «accord de soins relatif aux risques» que les patients et les prescripteurs doivent lire et dans lequel ils doivent confirmer que les conseils appropriés ont été prodigués et compris.
- Pour le bexarotène et la trétinoïne orale, il a été considéré qu'au regard de la population cible et des indications oncologiques faisant l'objet d'une prise en charge spécialisée dans le contexte hospitalier, la mise en œuvre d'un PPP n'est pas nécessaire.
- Des documents d'information mis à jour seront distribués afin d'orienter la discussion sur les risques des rétinoïdes oraux avant la prescription de l'acitrétine, de l'alitrétinoïne et de l'isotrétinoïne aux femmes en âge de procréer.
- Pour les rétinoïdes topiques (l'adapalène, l'alitrétinoïne, l'isotrétinoïne, le tazarotène et la trétinoïne), les données disponibles indiquent que l'absorption systémique est négligeable à la suite de l'application topique et que ces produits ne sont pas susceptibles de causer des dommages au fœtus. Cependant, à titre préventif, les rétinoïdes topiques sont contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez les femmes qui prévoient une grossesse.
- Des cas de dépression, de dépression aggravée, d'anxiété et de changements de l'humeur ont été rarement rapportés chez des patients prenant des rétinoïdes oraux. Des éléments de preuve provenant de la littérature publiée et de rapports de cas individuels sont contradictoires, et de nombreuses études publiées comportent un certain nombre de limites. Sur cette base, il n'a pas été possible d'identifier une nette augmentation du risque de troubles neuropsychiatriques chez les personnes qui prennent des rétinoïdes oraux par rapport à celles qui n'en prennent pas.
- Cependant, les affections sévères de la peau augmentant elles-mêmes le risque de troubles psychiatriques, un avertissement concernant ce risque possible est inclus dans les informations sur le produit pour les rétinoïdes oraux.
- Il conviendra d'informer les patients qui prennent des rétinoïdes oraux qu'ils peuvent subir des changements de l'humeur et/ou du comportement et qu'eux-mêmes et leur famille doivent y être attentifs et s'adresser à leur médecin si de tels changements se produisent.
- Les patients traités par des rétinoïdes oraux doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter des signes et symptômes éventuels de dépression et mettre en œuvre un traitement approprié si nécessaire. Une attention particulière est nécessaire chez les patients ayant des antécédents de dépression.
- Pour les rétinoïdes topiques (adapalène, alitrétinoïne, isotrétinoïne, tazarotène et trétinoïne), l'absorption systémique est négligeable, et peu susceptible de mener à des troubles psychiatriques.

- De plus amples informations seront disponibles au niveau national en temps voulu et au fur et à mesure de la mise en œuvre des recommandations.
-

Informations complémentaires concernant le médicament

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A qui sont disponibles sous forme de gélules à prendre par voie orale ou sous forme de crèmes et de gels à appliquer sur la peau. Les rétinoïdes pris par voie orale sont utilisés pour traiter diverses formes d'acné sévère, l'eczéma sévère des mains qui ne répond pas au traitement par corticostéroïdes, les formes sévères de psoriasis et autres affections cutanées, et certains types de cancer. Les rétinoïdes appliqués sur la peau sont utilisés pour traiter diverses affections cutanées, y compris l'acné légère à modérée.

Les rétinoïdes suivants ont été autorisés au niveau national dans un certain nombre d'États membres de l'UE et font l'objet de cet examen: l'acitrétine, l'adapalène, l'alitrétinoïne, l'isotrétinoïne, le tazarotène et la trétinoïne. L'alitrétinoïne a également été autorisée au niveau central sous le nom de Panretin pour le traitement des lésions cutanées chez les patients présentant un sarcome de Kaposi lié au SIDA (un type de cancer de la peau). Le bexarotène a été autorisé au niveau central sous le nom de Targretin pour le traitement du lymphome cutané à cellules T (CTCL, un cancer rare du tissu lymphatique).

Informations complémentaires concernant la procédure

L'examen sur les rétinoïdes a débuté le 8 juillet 2016 à la demande du Royaume-Uni, conformément à [l'article 31 de la directive 2001/83/CE](#).

Cet examen a été réalisé, dans un premier temps, par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain, lequel a formulé un ensemble de recommandations. Les recommandations du PRAC ont été adressées au comité des médicaments à usage humain (CHMP), chargé des questions liées aux médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis de l'Agence.

L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a publié une décision finale juridiquement contraignante, applicable dans tous les États membres de l'UE, le 21/06/2018.