



## Rapport scientifique

# Étude ISOTRETINOINE

Étude des initiations de traitement par isotrétinoïne par voie orale en France entre 2014 et 2021 : évolution et respect des indications et du programme de prévention des grossesses

L'équipe IMPULSE est financée par l'ANSM dans le cadre d'un partenariat avec EPI-PHARE, et les points de vue exposés n'engagent que les auteurs et ne reflète pas nécessairement la position des autorités sanitaires compétentes.

Version Finale

## Table des matières

1. Personnes impliquées dans l'étude .....	3
2. Calendrier de l'étude.....	4
3. Valorisation .....	4
4. Liste des tableaux.....	5
5. Liste des figures.....	6
6. Résumé.....	7
7. Contexte.....	9
8. Objectifs de l'étude.....	10
9. Méthodes .....	10
9.1 Schéma d'étude.....	10
9.2 Source de données.....	11
9.3 Population d'étude.....	11
9.4 Critères de jugement.....	11
9.5 Variables et définitions .....	14
9.5.1 Exposition à l'isotrétinoïne orale .....	14
9.5.2 Autres variables.....	16
9.6 Analyses statistiques .....	19
10. Résultats.....	21
10.1 Processus de sélection .....	21
10.2 Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale entre 2014 et 2021 .....	21
10.3 Description des patients initiant un traitement par isotrétinoïne orale .....	24
10.4 Descriptions des caractéristiques des traitements par isotrétinoïne orale .....	25
10.5 Adéquation de l'utilisation de l'isotrétinoïne orale aux recommandations de l'ANSM.....	28
10.5.1 Type de prescripteur des cures d'isotrétinoïne orale .....	28
10.5.2 Prescription de l'isotrétinoïne orale en seconde intention après une antibiothérapie systémique et/ou un traitement topique indiqués dans le traitement de l'acné .....	31
10.5.3 Renouvellement de la prescription pour chaque dispensation .....	33
10.5.4 Programme de Prévention des Grossesses parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans .....	34
10.5.5 Recours aux bilans lipidique et hépatique .....	52
10.6 Initiation d'un traitement hypolipémiant .....	53
11. Discussion et conclusion .....	54
12. Annexes.....	58
13. Références.....	63

## 1. Personnes impliquées dans l'étude

<b>Responsable de traitement</b>	<b>ANSM</b>
<b>Responsable de la mise en œuvre</b>	<b>Marie VIPREY</b> , équipe IMPULSE
<b>Comité de pilotage, équipe IMPULSE</b>	<b>Marie VIPREY</b> , Epidémiologiste <b>Anaïs HAVET</b> , Epidémiologiste <b>Aurélie MOSKAL</b> , Analyste de données <b>Clara BOUVARD</b> , Statisticienne <b>Cécile PAYET</b> , Statisticienne
<b>Comité scientifique</b>	<b>Marc CHANELIERE</b> , Médecin généraliste, membre du COPIL IMPULSE et de l'U1290 RESHAPE <b>Jérôme MASSARDIER</b> , Gynécologue-Obstétricien, Hospices Civils de Lyon <b>Bénédicte LEBRUN-VIGNES</b> , Médecin Pharmacologue et Dermatologue, APHP/Sorbonne-Université <b>Annie-Pierre JONVILLE-BERA</b> , Médecin Pharmacologue, CHRU de Tours

## 2. Calendrier de l'étude

<b>Etape</b>	<b>Date</b>
<b>Protocole version finale</b>	21 mars 2022
<b>Accès aux données</b>	28 mars 2022
<b>Envoi de la note à EPI-PHARE</b>	25 novembre 2022
<b>Envoi du rapport final à EPI-PHARE</b>	21 mars 2023

## 3. Valorisation

<b>Congrès scientifiques 2023</b>	<b>Titre des abstracts soumis</b>
SFPT	<ul style="list-style-type: none"><li>- Compliance with pregnancy prevention program among women aged 11 to 50 years who initiated oral isotretinoin therapy.</li><li>- Compliance of oral isotretinoin use with prescription and delivery guidelines between 2014 and 2021 in France.</li></ul>
ICPE	<ul style="list-style-type: none"><li>- Determinants of non-compliance with the pregnancy prevention program among women initiating oral isotretinoin therapy: a cohort study from the French nationwide claims database</li><li>- Compliance of oral isotretinoin use with prescription and delivery guidelines between 2014 and 2021 in France</li></ul>

## 4. Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude .....	24
Tableau 2 : Caractéristiques des traitements par isotrétinoïne orale et durée de suivi des patients dans l'étude .....	25
Tableau 3 : Caractéristiques des cures d'isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021.....	26
Tableau 4 : Caractéristiques des cures d'isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021 en fonction du sexe .....	27
Tableau 5 : Caractéristiques liées aux prescripteurs des cures d'isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021..	29
Tableau 6 : Prescription des cures d'isotrétinoïne orale en seconde intention après une antibiothérapie systémique et/ou un traitement topique indiqués dans le traitement de l'acné .....	31
Tableau 7 : Caractéristiques des traitements par antibiothérapie systémique indiqués dans le traitement de l'acné .....	32
Tableau 8 : Caractéristiques des traitements topiques indiqués dans le traitement de l'acné.....	33
Tableau 9 : Caractéristiques de la population d'étude .....	34
Tableau 10 : Caractéristiques des traitements par isotrétinoïne orale et durée de suivi des patients dans l'étude .....	35
Tableau 11 : Caractéristiques des cures d'isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021.....	36
Tableau 12 : Caractéristiques liées au prescripteur des cures d'isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021 ...	37
Tableau 13 : Remboursement d'une méthode de contraception avant ou pendant une cure d'isotrétinoïne orale .....	39
Tableau 14 : Respect du PPG à la première dispensation, pendant la cure et en fin de cure parmi les femmes de 11 à 50 ans .....	41
Tableau 15 : Déterminants du non-respect du PPG à l'initiation (critères stricts) parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021 <sup>1</sup> .....	44
Tableau 16 : Déterminants de non-respect du PPG pendant la cure (critères stricts) parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021 <sup>1</sup> .....	47
Tableau 17: Déterminants de non-respect du PPG en fin de cure (critère moins strict) parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021 <sup>1</sup> .....	50
Tableau 18 : Recours aux bilans lipidique et hépatique.....	52

## 5. Liste des figures

Figure 1 : Diagramme de sélection de la population d'étude .....	21
Figure 2: Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021.....	21
Figure 3 : Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale selon l'âge sur la période 2014-2021 ...	22
Figure 4 : Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale selon le sexe sur la période 2014-2021	22
Figure 6 : Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale par mois sur la période 2014-2021 .....	23
Figure 7 : Proportion de cures avec une prescription initiale réalisée par un dermatologue libéral ou un médecin hospitalier sur la période 2014-2021 .....	28
Figure 8 : Nombre d'initiations d'isotrétinoïne orale réalisées parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021.....	35
Figure 9 : Pourcentage de cures respectant les critères du PPG à l'initiation parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021.....	42
Figure 10 : Pourcentage de cures respectant les critères stricts du PPG selon l'âge de la femme au début de la cure sur la période 2014-2021 .....	43
Figure 11: Pourcentage de dispensations respectant les critères du PPG pendant la cure parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021 .....	45
Figure 12 : Pourcentage de dispensations respectant les critères stricts du PPG pendant la cure selon l'âge de la femme au début de la cure sur la période 2014-2021.....	46
Figure 13: Pourcentage de cures respectant le critère du PPG en fin de cure parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021.....	48
Figure 14: Pourcentage de cures respectant le critère strict du PPG à la fin de la cure selon l'âge de la femme au début de la cure sur la période 2014-2021 .....	49
Figure 15 : Pourcentage de cures respectant le recours aux bilans lipidique et hépatique sur la période 2014-2021 .....	52

## 6. Résumé

<b>Nom de l'étude</b>	ISOTRETINOINE
<b>Responsable de traitement</b>	ANSM
<b>Responsable de mise en œuvre</b>	Dr Marie VIPREY, Inserm U1290, équipe IMPULSE, Lyon
<b>Contexte et objectifs de l'étude</b>	<p>Les recommandations de prise en charge de l'acné ont été actualisées en juin 2015 par la Société Française de Dermatologie (SFD) et l'utilisation de traitements médicamenteux repose notamment sur le niveau de sévérité de la maladie. L'isotrétinoïne orale est indiquée en première intention uniquement dans le traitement de l'acné très sévère de grade 5, et doit suivre une antibiothérapie orale et un traitement topique dans le traitement de l'acné moyenne et sévère (grades 3 et 4). D'autre part, depuis la mise en place du programme de prévention des grossesses en 1997 du fait du risque tératogène lié à l'utilisation de l'isotrétinoïne, plusieurs études de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie ont montré un nombre non négligeable de grossesses exposées à l'isotrétinoïne et un suivi des recommandations insuffisant notamment concernant la réalisation des tests grossesse. Ainsi, en mai 2015, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a restreint la prescription initiale d'isotrétinoïne aux dermatologues mais les renouvellements de prescription pouvaient être effectués par tout médecin. En décembre 2018 et janvier 2019, une information de sécurité sur la tératogénicité a été de nouveau diffusée par l'ANSM aux professionnels de santé et les mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) et les documents associés ont été mis à jour.</p> <p>La présente étude avait pour objectifs i) de décrire l'utilisation de l'isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021 et ii) d'évaluer l'effet de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en 2015, de la mise à jour des MARR par l'ANSM en 2019 et des recommandations actualisées de la SFD en 2015 sur le respect des recommandations d'utilisation.</p>
<b>Schéma d'étude</b>	Une étude de cohorte observationnelle basée sur les données du SNDS a été conduite. Elle incluait tous les patients initiant un traitement par isotrétinoïne orale entre le 1 <sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2021, qui ont été suivis de la date d'initiation du traitement jusqu'à la date de fin de traitement ou jusqu'au décès ou au 31 décembre 2021 selon la première éventualité.
<b>Population d'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Critère d'inclusion</b></li> </ul> <p>Initier un traitement par isotrétinoïne orale entre 2014 et 2021 i.e., avoir une première dispensation d'isotrétinoïne orale sans dispensation antérieure durant au moins les 12 mois précédents.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Critère de non inclusion</b></li> </ul> <p>Avoir des données médico-administratives erronées ou avec un risque de non exhaustivité.</p>
<b>Méthodes statistiques</b>	<p>Les initiations de traitement par isotrétinoïne orale, les caractéristiques des patients et des cures ainsi que l'adéquation de l'utilisation de l'isotrétinoïne orale aux recommandations de l'ANSM ont été décrits pour l'ensemble de la population d'étude et plus spécifiquement pour les femmes âgées de 11 à 50 ans qui doivent suivre les recommandations du PPG.</p> <p>Les effets de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en 2015 et de la mise à jour des MARR par l'ANSM en 2019 sur le nombre d'initiations de traitement par isotrétinoïne orale et sur l'adéquation de l'utilisation de l'isotrétinoïne orale aux recommandations ont été évalués par des modèles ARIMA.</p> <p>Des modèles statistiques ont également été employés pour évaluer les déterminants de non-respect du PPG à l'initiation, pendant la cure et en fin de cure, pour les premières cures d'isotrétinoïne orale (cures initiales).</p>
<b>Principaux résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Parmi la population totale</b></li> </ul> <p>Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2021, 552 221 initiations de traitement par isotrétinoïne orale ont été identifiées. Deux tiers des patients initiant un traitement par isotrétinoïne orale avaient entre 11 et 24 ans et le ratio homme/femme était de 0,95. Le</p>

nombre d'initiations a augmenté de 17,7% entre 2019 et 2021 et notamment dans la tranche d'âge 11-24 ans. Il existait une inversion du ratio homme/femme à partir de 2016.

La durée moyenne des cures était d'environ 175 jours.

La grande majorité des cures était prescrite par un dermatologue libéral ou un médecin hospitalier, et davantage pour les cures initiales que les cures suivantes. En moyenne, 93% des prescriptions étaient réalisées par le prescripteur le plus fréquent et 58% des dispensations étaient réalisées dans l'officine la plus fréquentée pour les dispensations d'isotrétinoïne. Seulement 19% des cures initiales et 12% des cures suivantes faisaient suite à une antibiothérapie systémique bien menée.

Les prescriptions étaient renouvelées pour 86% des dispensations.

- **Parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans concernées par le PPG**

Entre 2014 et 2021, des initiations de traitement d'isotrétinoïne orale ont été réalisées chez 272 723 femmes âgées de 11 à 50 ans, parmi lesquelles 60,4% avaient entre 11 et 24 ans. Un total de 333 978 cures a été identifié dans cette population, dont 272 723 cures initiales et 61 255 cures suivantes. La durée moyenne des cures était d'environ 186 jours.

Les prescriptions étaient renouvelées pour une très grande majorité des dispensations (98%). Un moyen de contraception était identifié dans les données de remboursement de l'Assurance Maladie pour seulement deux tiers des cures.

Entre 2014 et 2021 parmi l'ensemble des cures, 41% des cures ne respectaient pas le PPG à l'initiation, 29% des dispensations ne respectaient pas le PPG pendant les cures et 90% des cures ne respectaient pas le PPG en fin de cure.

La mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en 2015 était associée à un meilleur respect des critères stricts du PPG à l'initiation et pendant les cures, alors qu'elle était associée à une diminution du respect strict du PPG en fin de cure. La mise à jour des MARR par l'ANSM en 2019 n'a pas eu d'effet significatif sur le respect strict du PPG à l'initiation et en fin de cure, et était associée à une diminution du respect strict du PPG pendant les cures.

Les modèles multivariés ont montré qu'à l'initiation, pendant la cure et en fin de cure, le risque de non-respect du PPG augmentait en été par rapport à l'automne, chez les femmes âgées de 35 à 50 ans par rapport à celles âgées de 11 à 24 ans, lorsque le prescripteur était un médecin généraliste par rapport à un dermatologue. Le risque de non-respect du PPG augmentait également chez les femmes vivant dans les zones les plus défavorisées, uniquement à l'initiation et pendant la cure, et chez les femmes bénéficiant de la CMU-c, uniquement pendant la cure et en fin de cure. En revanche, à l'initiation et pendant la cure, le risque de non-respect du PPG diminuait au cours de la période d'étude, chez les femmes utilisant une contraception de longue durée d'action et chez les femmes vivant dans des zones où l'accessibilité aux médecins généralistes et aux dermatologues était élevée.

## 7. Contexte

L'acné est une maladie inflammatoire chronique qui affecte fréquemment les adolescents et jeunes adultes des deux sexes (1). Elle est la huitième maladie de peau la plus répandue dans le monde avec 640 millions d'individus concernés, dont 85% d'adolescents (2,3). L'isotrétinoïne a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 1984 dans le traitement de l'acné sévère (4). Les recommandations de prise en charge de l'acné ont été actualisées en juin 2015 par la Société Française de Dermatologie (SFD) et l'utilisation de traitements médicamenteux repose notamment sur le niveau de sévérité de la maladie (5). Depuis 2015, l'isotrétinoïne orale est indiquée en première intention uniquement dans le traitement de l'acné très sévère de grade 5, et en seconde intention dans le traitement de l'acné moyenne et sévère de grades 3 et 4 après un traitement comportant une antibiothérapie systémique et un traitement topique pendant au moins 3 mois. L'efficacité et la sécurité de cette molécule ont été rapportées dans une revue systématique publiée en 2015, incluant 11 essais cliniques randomisés, et montrant une efficacité en termes de diminution des lésions dues à l'acné mais une fréquence d'apparition d'effets indésirables deux fois supérieure en comparaison au groupe contrôle (6). Parmi ces effets indésirables, l'isotrétinoïne orale est associée à un risque tératogène se traduisant par un large éventail de malformations congénitales et un risque de troubles du neuro-développement (7). Ainsi, cette molécule est contre-indiquée chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer en l'absence de moyen de contraception efficace, et la réalisation d'un test de grossesse mensuel est obligatoire. Malgré les mesures de réduction des risques, une première étude de pharmacovigilance conduite entre 1987 et 1995 a estimé l'incidence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne orale entre 0,2 et 0,7 pour 1 000 femmes en âge de procréer. Les résultats de cette étude ont conduit à intensifier les recommandations d'utilisation et un programme de prévention des grossesses (PPG) a été mis en place en France en 1997. Ce programme impose certaines conditions pour la prescription d'isotrétinoïne chez la femme en âge de procréer, notamment une contraception efficace et la réalisation de tests de grossesse mensuels, qui doivent précéder toute prescription et dispensation (8). Quatre autres études de pharmacovigilance conduites entre 1997 et 2011 ont également montré qu'il persistait un nombre non négligeable de grossesses exposées à l'isotrétinoïne (9).

Par la suite, deux études pharmaco-épidémiologiques ont été menées par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à partir des données de l'Assurance Maladie sur la période 2007-2013 (8). La première a montré que l'initiation du traitement par isotrétinoïne orale était conforme dans moins d'un cas sur deux à l'indication de l'AMM et aux recommandations de l'ANSM, i.e., avoir recours à une antibiothérapie pendant 3 mois dans une fenêtre de 100 jours glissants dans l'année précédant l'initiation de l'isotrétinoïne orale. La deuxième étude a montré que le respect des recommandations relatives à la réalisation de tests de grossesse chez les femmes et les jeunes filles en âge de procréer était insuffisant, en particulier au moment des renouvellements et après l'arrêt du traitement. Ainsi, au vu de ces résultats, de nouvelles mesures ont été mises en place. En mai 2015, l'ANSM a restreint la prescription initiale d'isotrétinoïne aux dermatologues mais les renouvellements de prescription pouvaient être effectués par tout médecin (8). En décembre 2018 et janvier 2019, une information de sécurité sur la tératogénicité a été de nouveau diffusée aux professionnels de santé et les mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) et les documents associés ont été mis à jour (10,11). Une récente étude pharmaco-épidémiologique basée sur les données de remboursement du Système National des Données de Santé (SNDS) a estimé que 177 grossesses étaient potentiellement exposées à l'isotrétinoïne orale en 2019 (12). Ainsi, depuis mi-2021, l'ANSM recommande de prescrire l'isotrétinoïne orale en deux temps pour laisser un temps de réflexion aux patients, et recommande de prescrire systématiquement aux patientes un contraceptif d'urgence et des préservatifs remboursables en plus de leur contraceptif afin de diminuer le nombre de grossesses secondaires à un oubli de contraception orale ou à une inefficacité du contraceptif (13).

**La présente étude avait pour objectifs i) de compléter les précédents travaux sur le profil d'utilisation de l'isotrétinoïne orale en France sur la période 2014-2021 et ii) d'évaluer l'effet de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en 2015, de la mise à jour des MARR par l'ANSM en 2019 et des recommandations actualisées de la SFD en 2015 sur l'utilisation de l'isotrétinoïne orale en particulier chez la femme en âge de procréer.**

## 8. Objectifs de l'étude

- Parmi la population d'étude et parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans concernées par le PPG, évaluer les effets des mesures mises en place par l'ANSM entre 2015 et 2021 sur :
  1. Les initiations de traitements par isotrétinoïne orale et leur évolution entre 2014 et 2021 ;
  2. Les caractéristiques sociodémographiques et médicales à l'initiation du traitement ;
  3. Les caractéristiques des traitements par isotrétinoïne orale.
- Evaluer les effets des mesures mises en place par l'ANSM entre 2015 et 2021 sur l'adéquation de l'utilisation de l'isotrétinoïne orale à l'indication de l'AMM et aux recommandations de l'ANSM en vigueur :
  - Parmi la population d'étude :
    1. Le type de prescripteur des cures d'isotrétinoïne orale (afin d'évaluer la recommandation associée à la prescription initiale par un spécialiste en dermatologie) ;
    2. La prescription de l'isotrétinoïne orale en seconde intention après un traitement comportant une antibiothérapie systémique et un traitement topique pendant 3 mois indiqués dans le traitement de l'acné ;
    3. Le renouvellement de la prescription à chaque dispensation ;
    4. Le recours aux bilans lipidique et hépatique ;
  - Parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans concernées par le PPG :
    1. Le renouvellement de la prescription à chaque dispensation ;
    2. L'utilisation d'une contraception remboursée avant ou pendant le traitement par isotrétinoïne orale ;
    3. La réalisation des tests de grossesse avant chaque dispensation d'isotrétinoïne orale, et l'étude des déterminants de non-respect des recommandations de suivi du PPG ;
- Parmi la population d'étude, décrire les initiations de traitement d'hypolipémiants pendant les cures d'isotrétinoïne.

## 9. Méthodes

### 9.1 Schéma d'étude

Une étude de cohorte observationnelle basée sur les données du SNDS a été conduite. Elle incluait tous les patients initiant un traitement par isotrétinoïne orale entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2021, qui ont été suivis de la date d'initiation du traitement jusqu'à la date de fin de traitement ou jusqu'au décès ou au 31 décembre 2021 selon la première éventualité.

Les périodes ayant été comparées sont :

- avant et après le 1<sup>er</sup> juin 2015 pour évaluer l'effet i) de la mesure de mai 2015 concernant la restriction de la prescription initiale aux dermatologues et ii) de la publication des recommandations mises à jour par la SFD en juin 2015 ;
- avant et après le 1<sup>er</sup> janvier 2019 pour évaluer l'effet de la mise à jour des MARR en décembre 2018 et janvier 2019 ;

Ces mesures ont été identifiées par des lignes verticales en pointillés sur les figures (Section 10. Résultats.).

A noter que l'utilisation de l'isotrétinoïne orale pendant la pandémie COVID-19 sera approfondie dans un prochain rapport scientifique.

## 9.2 Source de données

Cette étude a été conduite à partir du SNDS, incluant les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) Médecine, Chirurgie et Obstétrique et du datamart de consommation inter-régimes (DCIR) (14,15). Les causes médicales de décès du CépiDc de l'Inserm n'ont pas été mobilisées dans cette étude.

## 9.3 Population d'étude

- **Critère d'inclusion**

Initier un traitement par isotrétinoïne orale entre 2014 et 2021 i.e., avoir une première dispensation d'isotrétinoïne orale sans dispensation antérieure durant au moins les 12 mois précédents.

- **Critère de non inclusion**

Avoir des données médico-administratives erronées ou avec un risque de non exhaustivité.

## 9.4 Critères de jugement

- **Effet de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015 et de la mise à jour des MARR par l'ANSM en janvier 2019 sur :**

1. **Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale entre 2014 et 2021** (au total, en fonction du sexe et des classes d'âge, et par trimestre)
2. **Caractéristiques sociodémographiques des patients à l'initiation du traitement**
  - Age
  - Sexe
  - Statut bénéficiaire de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-c) ou de l'aide complémentaire santé (ACS)
  - Indice territorial de désavantage social FDep (16)(Annexe 1)
3. **Caractéristiques des traitements**
  - Nombre de cures pendant le suivi
  - Nombre de cures terminées au 31 décembre 2021
  - Délai entre la fin d'une cure et le début de la cure suivante
  - Durée des cures
  - Spécialité d'isotrétinoïne à l'initiation de la cure
  - Quantité totale délivrée pendant la cure
  - Posologie journalière à l'initiation
  - Adaptation posologique pendant la cure : augmentation, diminution ou maintien de la posologie
  - Adhésion thérapeutique
  - Co-médications (antibiotiques systémiques et traitements topiques indiqués dans l'acné)

- **Effet de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015 et de la mise à jour des MARR par l'ANSM en janvier 2019 sur l'adéquation de l'utilisation de l'isotrétinoïne orale à l'indication de l'AMM et aux recommandations de l'ANSM en vigueur :**

1. **Caractéristiques liées aux prescripteurs des traitements par isotrétinoïne orale**
  - Type du prescripteur à l'initiation de la cure (dermatologue libéral, médecin généraliste libéral, autre spécialiste libéral, médecin hospitalier, spécialité inconnue)
  - Mode de conventionnement du prescripteur à l'initiation de la cure (non conventionné, conventionné ou conventionné avec droit à dépassement)

- Indice de continuité du prescripteur
  - Indice de continuité de l'officine pour les dispensations
  - Type de prescripteur lors du renouvellement (spécialiste en dermatologie, médecin généraliste libéral ou autre type de prescripteur)
- 2. Prescription de l'isotrétinoïne orale en seconde intention après une antibiothérapie systémique et un traitement topique indiqués dans le traitement de l'acné, pendant au moins 3 mois**
- Antibiothérapie systémique indiquée dans le traitement de l'acné avant l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne orale (3 mois, 6 mois ou 12 mois avant l'initiation)
  - Traitement topique indiqué dans le traitement de l'acné avant l'initiation d'un traitement par isotrétinoïne orale (3 mois, 6 mois ou 12 mois avant l'initiation)
  - Antibiothérapie bien menée
  - Antibiothérapie bien menée et traitement topique
  - Délai entre la dernière dispensation de l'antibiotique systémique et l'initiation de l'isotrétinoïne orale
  - Nom de l'antibiotique systémique
  - Nom du traitement topique
  - Prescripteur identique entre la dernière prescription de l'antibiotique systémique et la première prescription d'isotrétinoïne
  - Type de prescripteur de la dernière dispensation d'antibiotique systémique
- 3. Parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans uniquement :**
- a. Caractéristiques sociodémographiques et médicales à l'initiation du traitement :
    - Age
    - Sexe
    - Statut bénéficiaire de la CMU-c ou de l'ACS
    - Indice territorial de désavantage social FDep (16)(Annexe 1)
    - Antécédent d'hystérectomie, ovariectomie bilatérale ou ligature/ablation des trompes dans les 5 ans précédant la date d'inclusion
  - b. Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale entre 2014 et 2021
  - c. Caractéristiques des traitements/cures :
    - Nombre de cures pendant le suivi
    - Nombre de cures terminées au 31 décembre 2021
    - Délai entre la fin d'une cure et le début de la cure suivante
    - Durée des cures
    - Spécialité d'isotrétinoïne à l'initiation de la cure
    - Quantité totale délivrée pendant la cure
    - Posologie journalière à l'initiation
    - Adaptation posologique pendant la cure : augmentation, diminution ou maintien de la posologie
    - Adhésion thérapeutique
    - Co-médications (antibiotiques systémiques et traitements topiques indiqués dans l'acné)
  - d. Caractéristiques liées aux prescripteurs des traitements par isotrétinoïne orale :
    - Type du prescripteur à l'initiation de la cure (dermatologue libéral, médecin généraliste libéral, autre spécialiste libéral, médecin hospitalier, spécialité inconnue)
    - Mode de conventionnement du prescripteur à l'initiation de la cure (non conventionné, conventionné ou conventionné avec droit à dépassement)
    - Indice de continuité du prescripteur
    - Indice de continuité de l'officine pour les dispensations

- Type de prescripteur lors du renouvellement (spécialiste en dermatologie, médecin généraliste libéral ou autre type de prescripteur)
- e. Respect du PPG
  - Renouvellement de la prescription à chaque dispensation
  - Contraception remboursée avant ou pendant un traitement par isotrétinoïne orale
  - Réalisation des tests de grossesse à une prescription avant chaque dispensation d'isotrétinoïne orale

#### **4. Recours aux bilans lipidique et hépatique avant et pendant la cure**

- **Initiation d'un traitement hypolipémiant pendant la cure**

## 9.5 Variables et définitions

### 9.5.1 Exposition à l'isotrétinoïne orale

Variable	Définition
Initiation d'un traitement par isotrétinoïne orale	Première dispensation d'isotrétinoïne orale sans dispensation antérieure d'isotrétinoïne orale (classe ATC : D10BA01) durant au moins les 12 mois précédents
Cure de traitement par isotrétinoïne orale	Une cure était un enchaînement de dispensations d'isotrétinoïne orale. Pour la définition des cures de traitement par isotrétinoïne, la durée de couverture de chaque dispensation a été fixée à 30 jours quelle que soit la quantité dispensée. En cas de délai inférieur à 30 jours entre deux dispensations avec le même dosage, il a été considéré que les patients finissaient la boîte entamée délivrée lors de la précédente dispensation avant de commencer la boîte délivrée à la dispensation suivante. La date de début de couverture de la dispensation suivante a donc été décalée du nombre de jours restant de la précédente dispensation. En cas de délai supérieur à 60 jours entre la fin de couverture d'une dispensation et la dispensation consécutive, il a été considéré que la cure était terminée avec une date de fin de cure correspondant à la date de fin de la couverture de la dernière dispensation. En cas de décès survenant avant la date de fin de couverture de la dernière dispensation, il a été considéré que la cure était terminée à la date du décès.  Dans la suite du présent rapport, la première cure de chaque patient sera appelée « cure initiale » et toutes les autres cures survenant au cours du suivi seront désignées « cures suivantes ».
Co-médications	Autres traitements de l'acné pour lesquels il y avait au moins une dispensation pendant le traitement par isotrétinoïne orale Antibiotiques systémiques : doxycycline, limécycline, minocycline et érythromycine Traitements topiques : érythromycine, clindamycine, peroxyde de benzoyle ou rétinoïde Codes ATC décrits en Annexe 2
Posologie journalière (mg)	Nombre total de milligrammes d'isotrétinoïne délivrés à la première dispensation divisé par 30
Quantité totale délivrée pendant la cure (mg)	Nombre total de milligrammes d'isotrétinoïne délivrés sur l'ensemble des dispensations de la cure, calculé uniquement pour les cures terminées au 31 décembre 2021
Durée de cure (jours)	Délai entre le début et la fin de la cure (la couverture de la dernière dispensation de la cure étant comprise), calculé uniquement pour les cures terminées au 31 décembre 2021
Adaptation posologique	Variation de la posologie entre la première et la dernière dispensation de la cure (augmentation, diminution ou maintien de la posologie), estimée uniquement pour les cures d'au moins 90 jours.
Adhésion au traitement	Taux de couverture estimé par l'indice <i>Continuous Medication Acquisition</i> (CMA), correspondant au ratio du nombre de jours couverts par les dispensations sur la durée totale de la cure (17,18). Cet indicateur prend également en compte la temporalité des dispensations dans le calcul et évite la surestimation de l'adhésion du patient. En effet, en cas de délai inférieur à 30 jours entre deux dispensations avec le même dosage, il a été considéré que les patients finissaient la boîte entamée délivrée lors de la précédente dispensation avant de commencer la boîte délivrée à la dispensation suivante.

	<p>La date de début de couverture de la dispensation suivante a donc été décalée du nombre de jours restant de la précédente dispensation.</p> <p>Le taux d'adhésion a été décrit en variable continue et en variable catégorielle à deux modalités définissant les cures avec une adhésion optimale (taux d'adhésion <math>\geq 80\%</math>) et les cures avec une adhésion suboptimale (taux d'adhésion <math>&lt; 80\%</math>), uniquement pour les cures d'au moins 90 jours.</p>
Taux de renouvellement des prescriptions	Proportion des prescriptions (hors première prescription) réalisée par type de prescripteur

## 9.5.2 Autres variables

Variable	Définition
<b>Antibiothérapie et traitement topique avant l'initiation d'une cure d'isotrétinoïne orale</b>	
Antibiothérapie systémique	Avoir eu au moins une dispensation d'un antibiotique systémique indiqué dans le traitement de l'acné (doxycycline, lymécycline, minocycline et/ou érythromycine) avant l'initiation d'une cure d'isotrétinoïne orale, évalué dans trois fenêtres de temps précédant le début de la cure : trois mois, six mois et 12 mois. Codes ATC décrits en Annexe 2.
Antibiothérapie bien menée	Définie comme au moins trois dispensations d'un antibiotique systémique indiqué dans le traitement de l'acné dans une fenêtre de 180 jours glissants dans l'année précédant le début de la cure.
Traitement topique	Avoir eu au moins une dispensation d'un traitement topique indiqué dans l'acné (érythromycine, clindamycine, peroxyde de benzoyle ou rétinoïde) avant l'initiation d'une cure d'isotrétinoïne orale, évalué dans trois fenêtres de temps précédant le début de la cure : trois mois, six mois et 12 mois. Codes ATC décrits en Annexe 2.
<b>Renouvellement de la prescription</b>	
Renouvellement de la prescription à chaque dispensation	Rapport entre le nombre de prescriptions différentes et le nombre de dispensations différentes, par cure.
<b>PPG</b>	
Test de grossesse	<p>Repéré par un remboursement de dosage de (β)HCG sérique ou urinaire effectué en laboratoire. Pour chaque dispensation, trois critères de conformité concernant la réalisation de tests de grossesse ont été calculés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>le « respect strict » correspondait à la réalisation d'un test de grossesse dans les 3 jours précédant la prescription (y compris le jour même) et une dispensation survenant dans les 7 jours suivant la prescription (y compris le jour même) ;</li> <li>le « respect moins strict définition 1 » était vérifié lors de la réalisation d'un test de grossesse dans les 10 jours précédant la dispensation (y compris le jour même) ;</li> <li>le « respect moins strict définition 2 » était vérifié lors de la réalisation d'un test de grossesse dans les 10 jours précédant la dispensation (y compris le jour même) ou dans les 3 jours suivants (y compris le jour même).</li> </ul> <p>Deux critères de conformité concernant la réalisation de tests de grossesse en fin de cure ont également été calculés. Le « respect strict » correspondait à la réalisation d'un test de grossesse entre 4 et 6 semaines après la fin du traitement. Le « respect moins strict » était vérifié lors de la réalisation d'un test de grossesse dans les 6 semaines suivant la fin du traitement.</p> <p>Pour chaque cure, les critères de conformité au PPG étaient évalués :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>à l'initiation par le respect à la première dispensation ;</li> <li>pendant la cure par le pourcentage de dispensations conformes au PPG sur le nombre total de dispensations ;</li> <li>à la fin de la cure par le respect à la dernière dispensation. Seules les cures ayant au moins 6 semaines de suivi après la fin du traitement ont été incluses dans cette analyse.</li> </ul> <p>Codes NABM décrits en Annexe 2.</p>

Variable	Définition (Suite)
Contraception avant ou pendant la cure	<p>Seules les méthodes de contraception remboursées par l'Assurance Maladie et avec des données de remboursement exhaustives ont été classées comme ceci :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune : aucune contraception remboursée pendant la cure</li> <li>• Courte ou moyenne durée d'action : au moins une dispensation de contraceptif hormonal remboursé de type pilule/injection sur la période [date de début de cure -2 mois ; date de fin de cure]</li> <li>• Longue durée d'action : au moins une dispensation de dispositif intra-utérin dans les 5 ans précédant le début de cure ou d'un implant dans les 3 ans précédant le début de cure (sans remboursement d'un acte de retrait avant le début de cure) ou au moins une dispensation de dispositif intra-utérin ou implant pendant la cure</li> <li>• Mixte : plusieurs méthodes de contraception (courte ou moyenne durée d'action ET longue durée d'action)</li> </ul> <p>Codes ATC, LPPR et CCAM décrits en Annexe 2 La contraception a été étudiée pour les femmes concernées par le PPG.</p>
<b>Suivi biologique</b>	
Recours aux bilans lipidique et hépatique	<p>Ces critères de jugement ont été évalués car un traitement par isotrétinoïne orale peut induire des troubles du métabolisme lipidique et hépato-biliaires. Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'isotrétinoïne orale, il est indiqué que les lipides sanguins et les enzymes hépatiques doivent être contrôlés avant et un mois après le début du traitement, et par la suite au minimum tous les 3 mois. Dans le présent rapport, le recours aux examens biologiques a été analysé selon trois critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Avant l'initiation ou le jour de l'initiation</u> : réalisation d'au moins un bilan dans le mois précédant ou le jour de début de cure</li> <li>• <u>Pendant la cure</u> (parmi les cures d'au moins 30 jours et non censurées au 31 décembre 2021) : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Conformité du recours aux examens biologiques définie par un bilan dans le premier mois puis un bilan tous les 3 mois à partir du deuxième mois de cure</li> <li>○ Réalisation d'au moins un bilan pendant la cure (en considérant que le médecin n'avait pas renouvelé les examens biologiques si les premiers examens étaient normaux).</li> </ul> </li> </ul> <p>Codes NABM décrits en Annexe 2.</p>
Initiation d'un traitement hypolipémiant	<p>L'isotrétinoïne orale pouvant induire une élévation des taux de lipides sanguins, un traitement hypolipémiant peut être initié pendant le traitement. Dans le présent rapport, l'initiation d'un traitement hypolipémiant a été définie par au moins une dispensation pendant la cure d'isotrétinoïne, sans dispensation dans les 12 mois précédant. Codes ATC décrits en Annexe 2.</p>
<b>Niveau socio-économique</b>	
Indice territorial de désavantage social (FDep)	<p>Le FDep a été décrit en quintiles (Q1 : quintile le moins défavorisé et Q5 : quintile le plus défavorisé), et évalué comme potentiel déterminant du non-respect au PPG. Cet indice est décrit plus en détails en Annexe 1 (16).</p>
<b>Accessibilité aux soins</b>	
Indice de continuité du prescripteur	<p>Proportion de prescriptions réalisées par le prescripteur le plus fréquent (Indice <i>Usual Provider of Care</i> (19))</p>

Indice de continuité de l'officine	Proportion de dispensations réalisées par l'officine la plus fréquent (Indice <i>Usual Provider of Care</i> (19))
Accessibilité potentielle localisée (APL) aux médecins généralistes libéraux	Cet indicateur spatial indique le volume de soins médicaux accessibles pour les habitants d'une commune donnée compte tenu de l'offre et de la demande au sein de la commune et des communes environnantes. L'activité de chaque médecin est convertie en « équivalents temps plein » (ETP) et tient compte de la distance au professionnel (20). Il a été exprimé en nombre d'ETP accessibles pour 100 000 habitants, décrit en quartile et évalué comme potentiel déterminant du non-respect au PPG.
APL aux officines	Cet indicateur spatial tient compte de l'offre et de la demande au sein de la commune et des communes environnantes (20). Le calcul de l'APL aux officines tient compte des officines de ville sans prise en compte de l'activité (i.e., chaque officine compte pour une unité) et tient compte de la distance à l'officine (21). Il a été exprimé en nombre d'officines pour 100 000 habitants, décrit en quartile et évalué comme potentiel déterminant du non-respect au PPG.
Densité de dermatologues	Elle a été exprimée en nombre de dermatologues pour 100 000 habitants, décrite en quartile et évaluée comme potentiel déterminant du non-respect au PPG.
Densité de laboratoires	Elle a été exprimée en nombre de laboratoires pour 100 000 habitants, décrite en quartile et évaluée comme potentiel déterminant du non-respect au PPG.

## 9.6 Analyses statistiques

Dans ce rapport, les variables qualitatives ont été décrites à l'aide d'effectif et de pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de la moyenne et de l'écart-type. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS® version 7.15 HF9.

### Description des initiations de traitement par isotrétinoïne orale

Nous avons représenté graphiquement le nombre d'initiations de traitement par isotrétinoïne orale entre 2014 et 2021 par année et par mois. Nous avons également décrit ces initiations selon l'âge (<11 ans, 11-24 ans, 25-34 ans, 35-50 ans et > 50 ans) et le sexe.

Afin d'évaluer l'effet de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015 et de la mise à jour des MARR par l'ANSM en janvier 2019 sur le nombre d'initiations, nous avons modélisé cette série temporelle à l'échelle du mois à l'aide d'un modèle ARIMA (*autoregressive integrated moving average*) (22). Nous avons inclus en juin 2015 et janvier 2019, une fonction « step » correspondant au changement immédiat du nombre d'initiations après la mesure ou la mise à jour des MARR et une fonction « ramp » correspondant au changement progressif du nombre d'initiations après la mesure ou la mise à jour des MARR par rapport à avant. La stationnarité de la série temporelle a été évaluée à l'aide du test augmenté de Dickey-Fuller et obtenue grâce à une différenciation saisonnière (i.e., saisonnalité du nombre d'initiations). Les nombres de termes autorégressifs et de moyennes mobiles à intégrer au modèle ont été choisis en utilisant les corrélogrammes des fonctions d'autocorrélation résiduelle, partielle, et de manière automatisée avec le package « Forecast » dans le logiciel R (23). Nous avons choisi le modèle optimal en se basant sur critère d'information d'Akaike (AIC). Nous avons vérifié l'ajustement du modèle en examinant les graphiques des résidus et réalisé le test de bruit blanc de Ljung-Box pour tester la présence d'autocorrélation. Nous avons considéré une p-value <5% comme statistiquement significative.

### Description des caractéristiques des patients et des cures

Nous avons décrit les caractéristiques socio-démographiques des patients et des cures d'isotrétinoïne orale. Les cures initiales ont été différenciées des cures suivantes et l'analyse a été stratifiée sur le sexe.

### Adéquation de l'utilisation de l'isotrétinoïne orale aux recommandations de l'ANSM

- *Type de prescripteur des cures d'isotrétinoïne orale*

Nous avons décrit les caractéristiques des prescripteurs en distinguant les cures initiales des cures suivantes et en stratifiant l'analyse sur avant/après la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues de juin 2015.

Nous avons également représenté graphiquement la proportion de cures ayant une prescription initiale réalisée par un dermatologue libéral ou médecin hospitalier au cours du temps pour les cures initiales et les cures suivantes, et nous avons évalué l'effet de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues de juin 2015 sur cette proportion mensuelle par des modèles ARIMA (un pour les cures initiales et un pour les cures suivantes). Nous avons donc ajouté dans les modèles une fonction « step » pour évaluer le changement de la proportion de cures avec une prescription initiale réalisée par un dermatologue ou un médecin hospitalier immédiatement après la mesure et une fonction « ramp » pour évaluer le changement progressif de cette proportion après la mesure par rapport à avant la mesure.

- *Prescription de l'isotrétinoïne en seconde intention après une antibiothérapie systémique et/ou un traitement topique*

La prise d'une antibiothérapie systémique et/ou d'un traitement topique a été décrite avant et après la publication des recommandations mises à jour par la SFD en juin 2015.

- *Renouvellement de la prescription à chaque dispensation d'isotrétinoïne orale*

Nous avons décrit le renouvellement de la prescription pour chaque dispensation pour les cures initiales et les cures suivantes.

- *Programme de Prévention des Grossesses parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans*

Nous avons décrit le nombre d'initiations parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans, leurs caractéristiques sociodémographiques et médicales, les caractéristiques des cures ainsi que des prescripteurs. Nous avons également décrit le renouvellement de la prescription pour chaque dispensation.

Nous avons décrit et représenté graphiquement au cours du temps, la proportion de dispensations respectant le PPG à la première dispensation, pendant la cure et en fin de cure pour les cures initiales et pour les cures suivantes. L'effet de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015 et de la mise à jour des MARR par l'ANSM en janvier 2019 a été évalué par des modèles ARIMA pour le respect strict du PPG à la première dispensation, pendant la cure et à la fin de la cure. Pour chaque modèle, nous avons donc ajouté une fonction « step » pour évaluer le changement de la proportion de dispensations respectant le PPG immédiatement après la mesure ou la mise à jour des MARR et une fonction « ramp » pour évaluer le changement progressif de cette proportion après la mesure ou la mise à jour des MARR par rapport à avant.

Pour les cures initiales, nous avons étudié les déterminants du non-respect du PPG à la première dispensation et en fin de cure à l'aide de régressions log-binomiales et pendant la cure à l'aide d'une régression de poisson (modélisation du taux de non-respect du PPG des dispensations). A noter que le non-respect des critères stricts du PPG à la première dispensation et pendant la cure et le non-respect du critère moins strict du PPG en fin de cure ont été étudiés (cf. Définitions des critères du PPG dans la section 9.5.2 Autres variables). Les déterminants étudiés étaient les caractéristiques socio-démographiques du patient, la spécialité du prescripteur à l'initiation de la cure, le recours à une contraception de longue durée d'action, les variables d'accessibilité aux soins, l'année et la saison. Lors du renouvellement et de la fin de la cure, nous avons également considéré les indices de continuité du prescripteur et de l'officine et la spécialité d'isotrétinoïne. Nous avons testé les interactions entre les variables et inclus dans les modèles l'interaction entre le recours à la contraception de longue durée d'action et l'âge. Les estimations étaient présentées sous formes de risques relatifs ajustés (aRR) accompagnées de leurs intervalles de confiance à 95%.

#### Recours aux bilans lipidique et hépatique

Nous avons décrit la proportion de cures pour lesquelles un bilan lipidique et/ou hépatique a été réalisé pour les cures initiales et suivantes avant l'initiation ou le jour de l'initiation et pendant la cure. Nous avons également représenté cette proportion au cours du temps.

#### Initiation d'un traitement hypolipémiant

Nous avons décrit la proportion de cures pendant lesquelles un traitement hypolipémiant avait été initié.

## 10. Résultats

### 10.1 Processus de sélection

Entre 2014 et 2021, 607 250 patients avec au moins une dispensation d'isotrétinoïne orale ont été identifiés dans le SNDS. Après avoir exclu 5 338 patients avec des données incohérentes ou erronées et 49 691 patients avec une première dispensation en 2014 ayant déjà eu une dispensation d'isotrétinoïne orale dans les 12 mois précédant, 552 221 patients initiant un traitement par isotrétinoïne orale entre 2014 et 2021 ont été identifiés (Figure 1 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

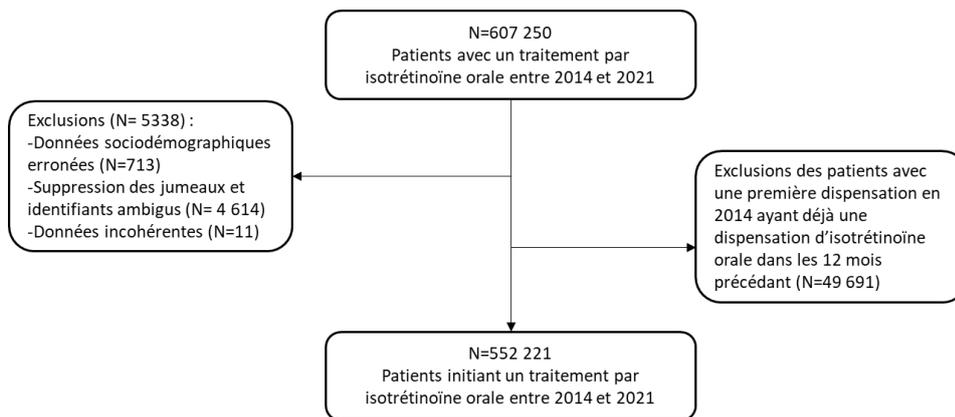


Figure 1 : Diagramme de sélection de la population d'étude

### 10.2 Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale entre 2014 et 2021

Parmi les 552 221 initiations de traitement par isotrétinoïne, 66,7% concernaient des patients âgés de 11 à 24 ans. Le nombre d'initiations a diminué de 20,0% entre 2014 et 2019, passant de 78 368 en 2014 à 62 670 initiations en 2019, puis a augmenté de 17,7% entre 2019 et 2021 (73 812 initiations en 2021) (Figure 2). Cette augmentation était en partie due à l'augmentation des initiations chez les patients âgés de 11 à 24 ans, qui était de 20,6% (Figure 3).

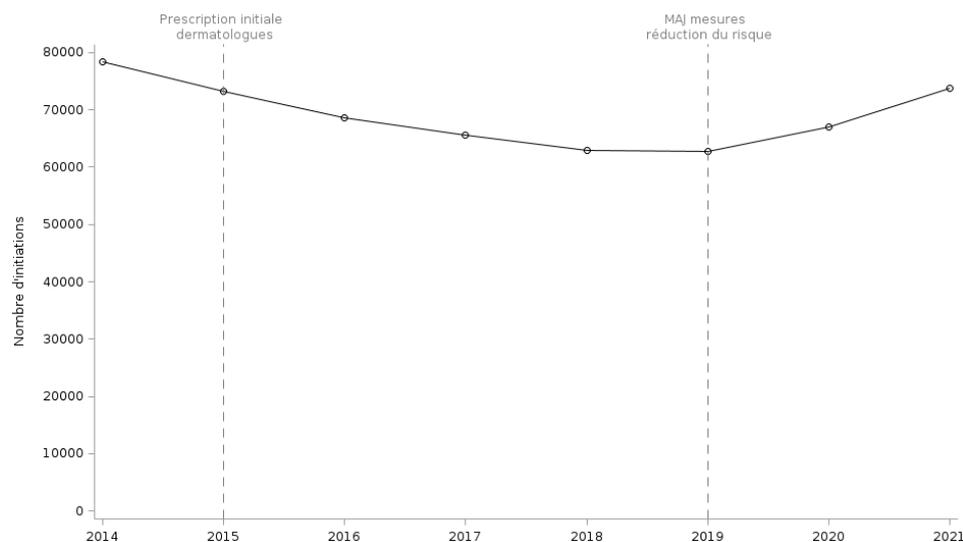
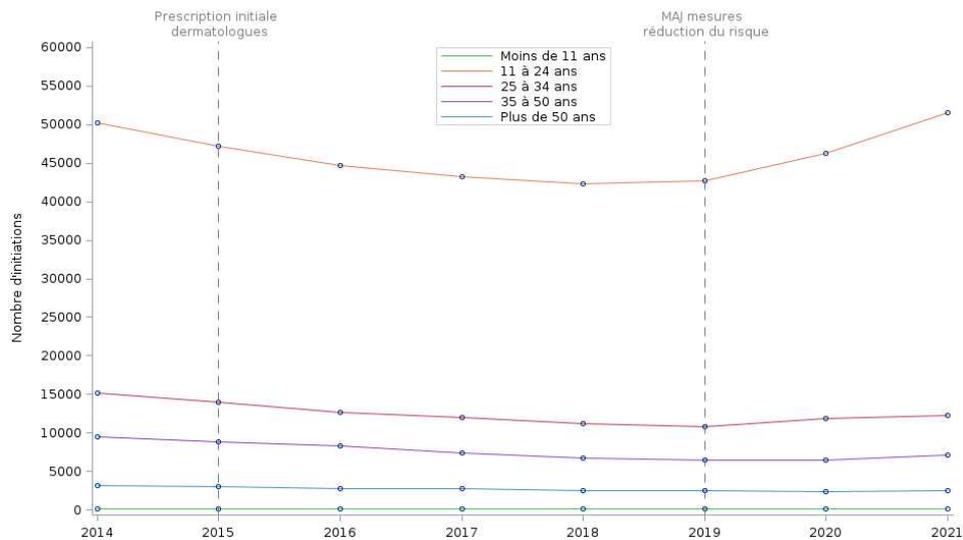


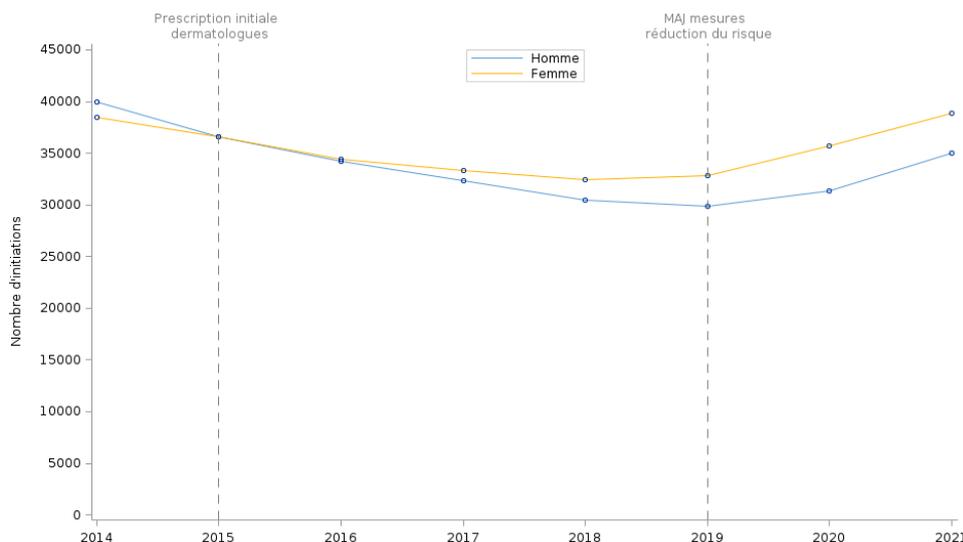
Figure 2: Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021



**Figure 3 : Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale selon l'âge sur la période 2014-2021**

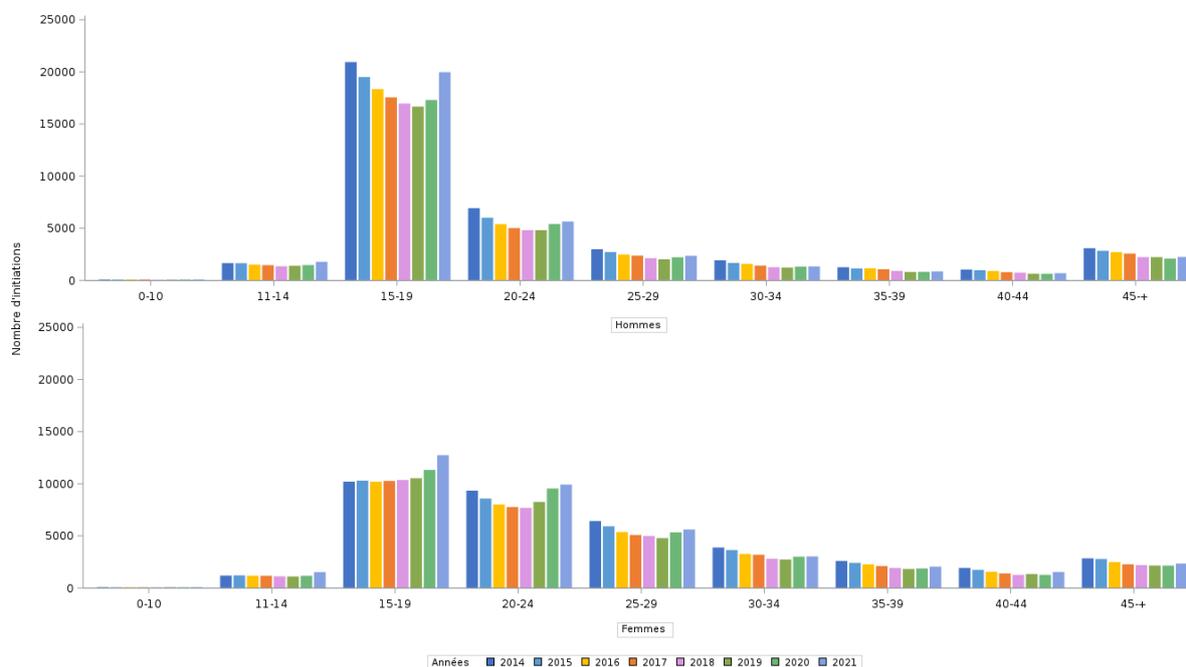
La mesure de juin 2015, concernant la restriction de la prescription initiale d'isotrétinoïne orale aux dermatologues, n'a pas eu d'effet immédiat sur le nombre d'initiations ( $p=0,589$ ) mais la tendance à la baisse du nombre d'initiations observée jusque-là s'est accentuée de 29,6% suite à la mise en place de la mesure ( $p=0,022$ ). La mise à jour des MARR en janvier 2019 n'a pas eu d'effet immédiat sur le nombre d'initiations ( $p=0,459$ ) mais le nombre d'initiations a augmenté progressivement de 50,9% suite à la mise à jour comparativement à avant la mise à jour ( $p=0,020$ ) (Annexe 3).

En 2014, 50,9% (N=39 908) des traitements par isotrétinoïne orale étaient initiés par des hommes, alors qu'en 2021, 52,6% (N=38 825) étaient initiés par des femmes (Figure 4). Cette inversion du ratio homme/femme s'observait à partir de 2016.



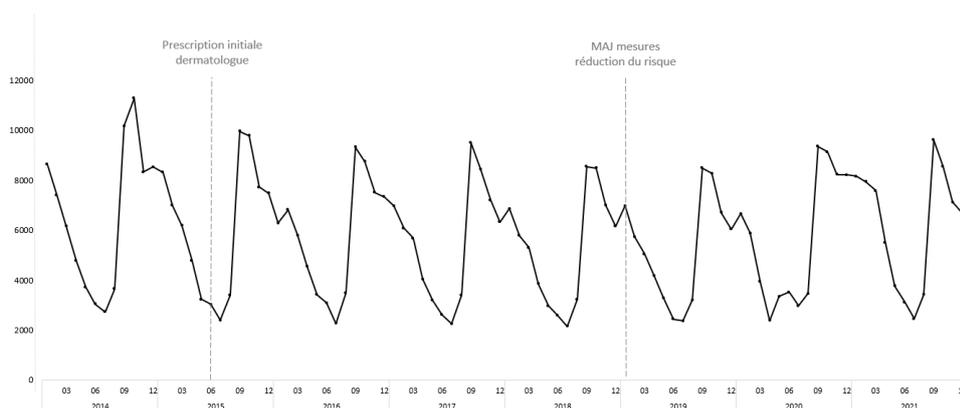
**Figure 4 : Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale selon le sexe sur la période 2014-2021**

La Figure 5 montre que le nombre d'initiations diminuait entre 2014 et 2019 parmi quasiment toutes les tranches d'âge et de sexe. A partir de 2019, le nombre d'initiations augmentait majoritairement parmi les femmes âgées de 15 à 29 ans et les hommes âgés de 15 à 24 ans. Aussi, quelle que soit l'année, le nombre d'initiations parmi les 15-19 ans était nettement supérieur chez les hommes que chez les femmes.



**Figure 5 : Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale selon le sexe et l'âge sur la période 2014-2021**

Une saisonnalité a été observée dans les initiations de traitement par isotrétinoïne orale avec 58,5% (N=322 948) des initiations annuelles réalisées pendant les mois de septembre à janvier (Figure 6).



**Figure 6 : Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale par mois sur la période 2014-2021**

**Résultats clés :** Le nombre d'initiations de traitements par isotrétinoïne orale a augmenté entre 2019 et 2021 et cette augmentation était en partie due à l'augmentation des initiations chez les patients âgés de 11 à 24 ans. Il existait une inversion du ratio homme/femme à partir de 2016.

### 10.3 Description des patients initiant un traitement par isotrétinoïne orale

A l'initiation du traitement par isotrétinoïne orale, les patients avaient en moyenne 24,3 ans ( $\pm 11,0$  ans), deux tiers avaient entre 11 et 24 ans, 48,8% étaient des hommes. Seulement 0,2% (N=1 055) des patients avaient moins de 11 ans i.e., pour lesquels l'isotrétinoïne orale était prescrite hors AMM. Concernant les caractéristiques socio-économiques, 9,3% des patients étaient bénéficiaires de la CMU-c ou de l'ACS l'année de l'initiation du traitement, 25,2% vivaient dans un territoire avec un indice de désavantage social faible et 14,2% vivaient dans un territoire avec un indice de désavantage social élevé (Tableau 1).

**Tableau 1: Caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude**

Caractéristiques	Population d'étude N=552 221
Age à l'initiation (années), moyenne $\pm$ ET	24,3 $\pm$ 11,0
Age à l'initiation, N (%)	
Moins de 11 ans	1 055 (0,2)
11 – 24 ans	368 275 (66,7)
25 – 34 ans	100 117 (18,1)
35 – 50 ans	61 015 (11,0)
Plus de 50 ans	21 759 (3,9)
Hommes, N (%)	269 706 (48,8)
Bénéficiaires de la CMU-c ou de l'ACS, N (%) <sup>1,2</sup>	N=544 357 50 886 (9,3)
Indice de désavantage social (FDep), N (%) <sup>2</sup>	
Q1	138 997 (25,2)
Q2	114 393 (20,7)
Q3	101 664 (18,4)
Q4	85 048 (15,4)
Q5	78 574 (14,2)
Inconnu	33 545 (6,1)

*Abréviations : ET : écart-type ; CMU-c : Couverture Maladie Universelle complémentaire ; ACS : Aide Complémentaire Santé ; FDep : French Deprivation Index ; Q : quintile ; <sup>1</sup>Les données manquantes correspondent aux patients âgés de 60 ans et plus ; <sup>2</sup>Mesurés à l'initiation du traitement.*

**Résultats clés :** Entre 2014 et 2021, deux tiers des patients initiant un traitement par isotrétinoïne orale avaient entre 11 et 24 ans et le ratio homme/femme était de 0,95.

## 10.4 Descriptions des caractéristiques des traitements par isotrétinoïne orale

Entre 2014 et 2021, les patients ont initié en moyenne 1,3 cures ( $\pm 0,8$  cures) et 82,1% (N=453 376) des patients ont initié une seule cure. La majorité des cures était terminée au 31 décembre 2021 (93,0%), et le délai entre deux cures était de 357,0 jours ( $\pm 410,1$  jours). Les patients étaient en moyenne suivis du début de leur première cure à la fin de leur dernière cure pendant 353,5 jours ( $\pm 387,0$  jours) (Tableau 2), et 0,02% (N=129) sont décédés pendant leur suivi.

**Tableau 2 : Caractéristiques des traitements par isotrétinoïne orale et durée de suivi des patients dans l'étude**

Caractéristiques	Population d'étude N=552 221
Nombre de cures par patient, moyenne $\pm$ ET	1,3 $\pm$ 0,8
Nombre de cures par patient, N (%)	
1 cure	453 376 (82,1)
2 cures	70 672 (12,8)
3 cures	16 709 (3,0)
4 cures et plus	11 464 (2,1)
Cures terminées au 31 décembre 2021, N (%)	
Oui	513 839 (93,0)
Non	38 382 (7,0)
Délai entre deux cures (jours), moyenne $\pm$ ET <sup>1</sup>	N=151 367 357,0 $\pm$ 410,1
Durée de suivi (jours), moyenne $\pm$ ET	353,5 $\pm$ 387,0

Abréviation : ET : écart-type ; <sup>1</sup>Parmi les cures suivantes.

Entre 2014 et 2021, 703 588 cures ont été identifiées parmi les 552 221 patients ayant initié un traitement sur la période, dont 552 221 cures initiales et 151 367 cures suivantes. La durée moyenne des cures était plus élevée pour les cures initiales que pour les cures suivantes (191,2 jours versus 114,7 jours). La spécialité d'isotrétinoïne la plus fréquemment dispensée à l'initiation des cures était Curacné® (63,0%). La posologie journalière à l'initiation était en moyenne de 25,9 mg. Les posologies étaient majoritairement augmentées pendant les cures initiales et maintenues ou augmentées au cours des cures suivantes. La proportion de cures initiales avec une adhésion optimale était de 82,0% alors qu'elle n'était plus que de 62,3% pour les cures suivantes. Concernant les traitements concomitants, il y avait rarement des antibiotiques systémiques (2,2% des cures) et des traitements topiques pour 14,9% des cures (Tableau 3).

**Tableau 3 : Caractéristiques des cures d'isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021**

Caractéristiques	Toutes cures N=703 588	Cures initiales N=552 221	Cures suivantes N=151 367
Durée de la cure (jours), moyenne $\pm$ ET <sup>1</sup>	N=655 723 174,6 $\pm$ 115,4	N=513 839 191,2 $\pm$ 111,6	N=141 884 114,7 $\pm$ 108,9
Spécialité d'isotrétinoïne à l'initiation, N (%)			
Curacné®	443 224 (63,0)	347 792 (63,0)	95 432 (63,0)
Procuta®	122 590 (17,4)	99 227 (18,0)	23 363 (15,4)
Contraçné®	73 126 (10,4)	55 488 (10,0)	17 638 (11,7)
Isotrétinoïne Acnétrait®	45 917 (6,5)	34 558 (6,3)	11 359 (7,5)
Plusieurs spécialités	18 724 (2,7)	15 149 (2,7)	3 575 (2,4)
Isotrétinoïne BGA®	7 (0,0)	7 (0,0)	0 (0,0)
Quantité totale délivrée pendant la cure (mg), moyenne $\pm$ ET <sup>1</sup>	N=655 723 4 945,7 $\pm$ 3 544,9	N=513 839 5 522,6 $\pm$ 3 475,1	N=141 884 2 856,6 $\pm$ 2 961,4
Posologie journalière à l'initiation (mg), moyenne $\pm$ ET	25,9 $\pm$ 12,4	25,6 $\pm$ 11,6	26,7 $\pm$ 14,8
Adaptation posologique, N (%) <sup>2</sup>	N=499 513	N=427 967	N=71 546
Maintien	152 815 (30,6)	119 125 (27,8)	33 690 (47,1)
Augmentation	301 572 (60,4)	271 125 (63,4)	30 447 (42,6)
Diminution	45 126 (9,0)	37 717 (8,8)	7 409 (10,4)
Adhésion thérapeutique <sup>2</sup>	N=499 513	N=427 967	N=71 546
Taux d'adhésion, moyenne $\pm$ ET	87,8 $\pm$ 11,4	88,7 $\pm$ 10,5	82,1 $\pm$ 14,6
Adhésion optimale ( $\geq$ 80%) <sup>2</sup> , N (%)	395 370 (79,2)	350 782 (82,0)	44 588 (62,3)
Co-médications, N (%)			
Antibiotiques systémiques <sup>3</sup>	15 818 (2,2)	13 407 (2,4)	2 411 (1,6)
Traitements topiques <sup>4</sup>	104 593 (14,9)	88 542 (16,0)	16 051 (10,6)

Abréviation : ET : écart-type ; <sup>1</sup>Parmi les cures terminées au 31 décembre 2021 ; <sup>2</sup>Parmi les cures d'au moins 90 jours ; <sup>3</sup>doxycycline, limécycline, minocycline et érythromycine ; <sup>4</sup>érythromycine, clindamycine, peroxyde de benzoyle ou rétinoïde.

Les caractéristiques des cures d'isotrétinoïne orale sont également décrites selon le sexe dans le Tableau 4. Quel que soit le type de cure et en comparaison aux hommes, la quantité totale délivrée, la durée de la cure et l'adhésion thérapeutique étaient supérieurs chez les femmes.

**Résultats clés :** La durée moyenne des cures était d'environ 175 jours. Pour près de 80% des cures, l'adhésion thérapeutique était optimale.

**Tableau 4 : Caractéristiques des cures d'isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021 en fonction du sexe**

Caractéristiques	Hommes			Femmes		
	Toutes cures N=355 129	Cures initiales N=269 706	Cures suivantes N=85 423	Toutes cures N=348 459	Cures initiales N=282 515	Cures suivantes N=65 944
Durée de la cure (jours), moyenne ± ET <sup>1</sup>	N=332 895 167 ± 122,8	N=252 176 185,7 ± 120,4	N=80 719 108,6 ± 111,4	N=322 828 182,5 ± 106,7	N= 261 663 196,4 ± 102,1	N=61 165 122,7 ± 104,9
Spécialité d'isotrétinoïne à l'initiation, N (%)						
Curacné®	443 224 (63,0)	168 502 (62,5)	52 663 (61,6)	222 059 (63,7)	179 290 (63,5)	42 769 (64,9)
Procuta®	122 590 (17,4)	49 405 (18,3)	13 486 (15,8)	59 699 (17,1)	49 822 (17,6)	9 877 (15,0)
Contracné®	73 126 (10,4)	27 247 (10,1)	10 382 (12,2)	35 497 (10,2)	28 241 (10,0)	7 256 (11,0)
Isotrétinoïne Acnétrait®	45 917 (6,5)	17 453 (6,5)	6 994 (8,2)	21 470 (6,2)	17 105 (6,1)	4 365 (6,6)
Plusieurs spécialités	18 724 (2,7)	7 095 (2,6)	1 898 (2,2)	9 731 (2,8)	8 054 (2,9)	1 677 (2,5)
Isotrétinoïne BGA®	7 (0,0)	4 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	3 (0,0)	0 (0,0)
Posologie journalière à l'initiation (mg), moyenne ± ET	26,3 ± 13,2	26,4 ± 12,6	25,9 ± 15,0	25,5 ± 11,4	24,9 ± 10,6	27,6 ± 14,4
Quantité totale délivrée pendant la cure (mg), moyenne ± ET <sup>1</sup>	N=332 895 4 617,7 ± 3 703,8	N=252 176 5 289,7 ± 3 694,7	N=80 719 2 518,6 ± 2 848,0	N=322 828 5 284,0 ± 3 339,6	N=261 663 5 747,1 ± 3 233,6	N=61 165 3 302,6 ± 3 048,0
Adaptation posologique, N (%) <sup>2</sup>						
Augmentation	N=237 381 82 442 (34,7)	N=199 944 62 259 (31,1)	N=37 437 20 183 (53,9)	N=262 132 70 373 (26,8)	N=228 023 56 866 (24,9)	N=34 109 13 507 (39,6)
Maintien	131 652 (55,5)	118 471 (59,3)	13 181 (35,2)	169 920 (64,8)	152 654 (66,9)	17 266 (50,6)
Diminution	23 287 (9,8)	19 214 (9,6)	4 073 (10,9)	21 839 (8,3)	18 503 (8,1)	3 336 (9,8)
Adhésion thérapeutique <sup>2</sup>						
Taux d'adhésion, moyenne ± ET	N=237 381 173 493 (73,1)	N=199 944 152 860 (76,5)	N=37 437 20 633 (55,1)	N=262 132 221 877 (84,6)	N=228 023 197 922 (86,8)	N=34 109 23 955 (70,2)
Adhésion optimale (≥80%) <sup>2</sup> , N (%)	85,5 ± 11,9	86,6 ± 11,0	79,7 ± 14,6	89,8 ± 10,6	90,6 ± 9,8	84,8 ± 14,1
Co-médications N (%)						
Antibiotiques systémiques <sup>3</sup>	8 778 (2,5)	7 397 (2,7)	1 381 (1,6)	7 040 (2,0)	6 010 (2,1)	1 030 (1,6)
Traitements topiques <sup>4</sup>	51 412 (14,5)	42 656 (15,8)	8 756 (10,3)	53 181 (15,3)	45 886 (16,2)	7 295 (11,1)

Abréviation : ET : écart-type ; <sup>1</sup>Parmi les cures terminées au 31 décembre 2021 ; <sup>2</sup>Parmi les cures d'au moins 90 jours ; <sup>3</sup>doxycycline, limécyline, minocycline et érythromycine ; <sup>4</sup>érythromycine, clindamycine, peroxyde de benzoyle ou rétinoïde.

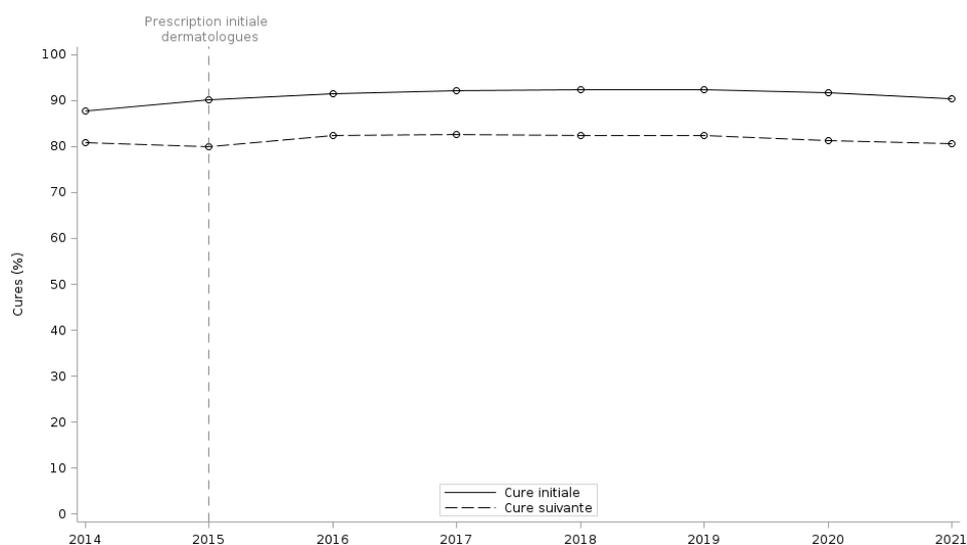
## 10.5 Adéquation de l'utilisation de l'isotrétinoïne orale aux recommandations de l'ANSM

### 10.5.1 Type de prescripteur des cures d'isotrétinoïne orale

Parmi toutes les cures, la proportion des cures initiées par un dermatologue libéral ou un médecin hospitalier a augmenté légèrement entre 2014 et 2017 [87,4% (N=71 604) en 2014 à 89,9% (N=77 085) en 2017] puis a diminué légèrement entre 2017 et 2021 [87,8% (N=88 557) en 2021].

Avant juin 2015, 87,7% des cures initiales étaient prescrites par un spécialiste en dermatologie et ce pourcentage a augmenté à 91,8% après juin 2015 (Figure 7 et Tableau 5). La mesure de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015 était associée à une augmentation immédiate de 2,9% du nombre de cures initiales respectant cette mesure ( $p < 0,001$ ) (Annexe 4).

Concernant les cures suivantes, une légère augmentation après juin 2015 a également été observée (avant juin 2015 : 79,3% ; après juin 2015 : 81,8%) (Figure 7 et Tableau 5). La mesure de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015 était également associée à une augmentation progressive de 0,3% du nombre de cures suivantes respectant cette mesure comparativement à avant la mise en place de la mesure ( $p = 0,018$ ) (Annexe 4). Parmi les cures suivantes, l'analyse a été stratifiée sur le délai depuis la cure précédente (i.e., moins de 12 mois versus 12 mois et plus). Cette analyse a montré que la proportion moyenne de cures renouvelées par un spécialiste en dermatologie augmentait avec le délai depuis la cure précédente (moins de 12 mois : 81,8% ; 12 mois et plus : 86,4%).



**Figure 7 : Proportion de cures avec une prescription initiale réalisée par un dermatologue libéral ou un médecin hospitalier sur la période 2014-2021**

En moyenne, 93,0% des prescriptions étaient réalisées par le prescripteur le plus fréquent (indice de continuité) et les proportions étaient supérieures pour les cures suivantes (avant juin 2015 : 96,5% ; après juin 2015 : 94,3%) que pour les cures initiales (avant juin 2015 : 94,0% ; après juin 2015 : 91,5%). En moyenne, 58,0% des dispensations étaient réalisées dans l'officine la plus fréquente (indice de continuité) et les proportions étaient également supérieures pour les cures suivantes (avant juin 2015 : 74,2% ; après juin 2015 : 69,6%) que pour les cures initiales (avant juin 2015 : 58,4% ; après juin 2015 : 53,7%) (**Erreur ! Référence non valide pour un signet.**).

Avant juin 2015, parmi les cures initiées par un spécialiste en dermatologie, 95,8% des renouvellements étaient également prescrits par un spécialiste en dermatologie, 3,6% par un médecin généraliste et 0,6% par un autre prescripteur. Après juin 2015, ces proportions sont passées à 93,1%, 6,3% et 0,7%, respectivement. Les résultats étaient relativement similaires entre les cures initiales et les cures suivantes.

**Tableau 5 : Caractéristiques liées aux prescripteurs des cures d'isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021**

	Toutes cures (N=703 588)		Cures initiales (N=522 221)		Cures suivantes (N=151 367)	
	Avant juin 2015 N=114 963	Après juin 2015 N=588 625	Avant juin 2015 N=107 850	Après juin 2015 N=444 371	Avant juin 2015 N=7 113	Après juin 2015 N=144 254
Type de prescripteur, N (%)						
Dermatologue libéral	92 230 (80,2)	479 812 (81,5)	87 216 (80,9)	373 586 (84,1)	5 014 (70,5)	106 226 (73,6)
Médecin hospitalier	8 016 (7,0)	46 179 (7,8)	7 390 (6,8)	34 329 (7,7)	626 (8,8)	11 850 (8,2)
Autre spécialiste libéral	1 421 (1,2)	7 400 (1,3)	1 287 (1,2)	5 048 (1,1)	134 (1,9)	2 352 (1,6)
Médecin généraliste libéral	12 626 (11,0)	44 873 (7,6)	11 355 (10,5)	23 764 (5,4)	1 271 (17,9)	21 109 (14,6)
Inconnu	670 (0,6)	10 361 (1,8)	602 (0,6)	7 644 (1,7)	68 (0,9)	2 717 (2,0)
Mode de conventionnement, N (%)						
Conventionné secteur 1	63 718 (55,4)	296 882 (50,4)	59 945 (55,6)	224 240 (50,5)	3 773 (53,1)	72 642 (50,3)
Conventionné secteur 1 avec droit à dépassement	431 (0,4)	1 519 (0,3)	407 (0,4)	1 103 (0,2)	24 (0,3)	416 (0,3)
Conventionné secteur 2	41 622 (36,2)	229 760 (39,0)	39 037 (36,2)	174 420 (39,2)	2 585 (36,3)	55 340 (38,4)
Non conventionné	628 (0,6)	4 510 (0,8)	581 (0,5)	3 055 (0,7)	47 (0,7)	1 455 (1,0)
Statut inconnu	8 564 (7,4)	55 954 (9,5)	7 880 (7,3)	41 553 (9,4)	684 (9,6)	14 401 (10,0)
Indice de continuité (%), moyenne ± ET						
Prescripteur	94,2 ± 13,5	92,2 ± 15,6	94,0 ± 13,6	91,5 ± 15,9	96,5 ± 11,7	94,3 ± 14,4
Officine	59,4 ± 24,6	57,6 ± 25,8	58,4 ± 24,1	53,7 ± 24,0	74,2 ± 26,6	69,6 ± 27,6
Renouvellement des traitements initiés par un spécialiste en dermatologie, moyenne ± ET <sup>1,2</sup>	N=83 664	N=425 091	N=80 765	N=350 809	N=2 899	N=74 282
Par un spécialiste en dermatologie	95,8 ± 14,6	93,1 ± 19,8	95,8 ± 14,6	93,0 ± 19,6	96,0 ± 6,2	93,4 ± 20,5
Par un médecin généraliste	3,6 ± 13,7	6,3 ± 19,0	3,6 ± 13,7	6,4 ± 18,9	3,3 ± 14,7	5,8 ± 19,5
Par un autre prescripteur	0,6 ± 5,3	0,7 ± 5,8	0,6 ± 5,2	0,7 ± 5,6	0,7 ± 6,9	0,7 ± 6,6
Renouvellement des traitements initiés par un médecin généraliste, moyenne ± ET <sup>1,2</sup>	N=8 475	N=25 762	N=7 904	N=15 465	N=571	N=10 297
Par un spécialiste en dermatologie	18,0 ± 35,2	28,4 ± 41,1	18,3 ± 35,4	35,0 ± 43,1	13,1 ± 31,2	18,4 ± 35,7
Par un médecin généraliste	81,4 ± 35,6	70,7 ± 41,6	81,1 ± 35,9	63,9 ± 43,5	86,3 ± 31,8	80,7 ± 36,4
Par un autre prescripteur	0,6 ± 6,0	1,0 ± 7,9	0,6 ± 6,0	1,1 ± 7,9	0,7 ± 6,7	0,8 ± 7,8

Abréviation : ET : écart-type ; <sup>1</sup>Proportion des prescriptions suivantes (hors premières prescriptions) réalisées par chaque type de prescripteur parmi les cures avec au moins deux prescriptions ; <sup>2</sup>Autre prescripteur comprenait : spécialiste libéral, autre spécialité et spécialité/statut inconnu(e).

**Résultats clés** : La grande majorité des cures était déjà prescrite par un dermatologue libéral ou un médecin hospitalier avant juin 2015, et davantage pour les cures initiales que les cures suivantes. Comparativement à avant la mise en place de la mesure, les séries temporelles ont mis en évidence une augmentation immédiate du nombre de cures initiales respectant la mesure de juin 2015 de l'ANSM, et une augmentation progressive de ce nombre parmi les cures suivantes. De plus, parmi les cures initiées par un spécialiste en dermatologie, il a été constaté une augmentation de la proportion des prescriptions renouvelées par un médecin généraliste après juin 2015.

## 10.5.2 Prescription de l'isotrétinoïne orale en seconde intention après une antibiothérapie systémique et/ou un traitement topique indiqués dans le traitement de l'acné

Sur la période 2014-2021, environ un tiers des cures initiales étaient précédées dans les 3 mois d'au moins une dispensation d'un antibiotique systémique indiqué dans le traitement de l'acné. Cette proportion augmentait à 47,1% dans les 6 mois et à 63,2% dans les 12 mois avant le début de la cure. Ces proportions de cures précédées d'une antibiothérapie systémique étaient globalement stables avant et après la mise à jour des recommandations de la SFD en juin 2015.

Un total de 20,9% des cures initiales étaient précédées dans les 3 mois d'une dispensation d'un traitement topique indiqué dans le traitement de l'acné. Ce pourcentage augmentait à 34,1% dans les 6 mois et à 49,1% dans les 12 mois avant le début de la cure.

Un total de 14,0% des cures initiales étaient précédées dans les 3 mois d'au moins une dispensation d'antibiotique systémique et d'un traitement topique. Cette proportion augmentait à 25,7% dans les 6 mois et à 41,7% dans les 12 mois précédant le début de la cure.

Seuls 19,2% des cures initiales et 11,6% des cures suivantes étaient précédées d'une antibiothérapie systémique bien menée dans les 12 mois précédant le début de la cure.

Enfin, 12,9% des cures initiales et 7,2% des cures suivantes étaient précédées d'une antibiothérapie systémique bien menée et d'au moins une dispensation de traitement topique dans les 12 mois avant le début de la cure (Tableau 6).

**Tableau 6 : Prescription des cures d'isotrétinoïne orale en seconde intention après une antibiothérapie systémique et/ou un traitement topique indiqués dans le traitement de l'acné**

	Cures initiales			Cures suivantes <sup>1</sup>
	Période 2014-2021 N=552 221	Avant juin 2015 N=107 850	Après juin 2015 N=444 371	Période 2014-2021 N=46 106
Antibiothérapie systémique, N (%)				
3 mois avant la cure	180 157 (32,6)	36 151 (33,5)	144 006 (32,4)	9 845 (21,4)
6 mois avant la cure	259 920 (47,1)	50 538 (46,9)	209 382 (47,1)	14 334 (31,1)
12 mois avant la cure	348 733 (63,2)	66 229 (61,4)	282 504 (63,6)	18 957 (41,1)
Traitement topique, N (%)				
3 mois avant la cure	115 527 (20,9)	23 855 (22,1)	91 672 (20,6)	6 576 (14,3)
6 mois avant la cure	188 059 (34,1)	37 973 (35,2)	150 086 (33,8)	10 806 (23,4)
12 mois avant la cure	271 356 (49,1)	54 124 (50,2)	217 232 (48,9)	15 704 (34,1)
Antibiothérapie systémique et traitement topique, N (%)				
3 mois avant la cure	77 582 (14,0)	16 580 (15,4)	61 002 (13,7)	3 800 (8,2)
6 mois avant la cure	141 981 (25,7)	29 248 (27,1)	112 733 (25,4)	6 999 (15,2)
12 mois avant la cure	230 329 (41,7)	45 791 (42,5)	184 538 (41,5)	11 186 (24,3)
Antibiothérapie systémique bien menée, N (%) <sup>2</sup>	106 125 (19,2)	18 776 (17,4)	87 349 (19,7)	5 362 (11,6)
Antibiothérapie systémique bien menée et traitement topique <sup>3</sup> , N (%)	71 507 (12,9)	13 372 (12,4)	58 135 (13,1)	3 306 (7,2)

<sup>1</sup>Parmi les cures suivantes ayant débuté 12 mois après la cure précédente ; <sup>2</sup>Définie comme au moins trois dispensations d'un antibiotique systémique indiqué dans le traitement de l'acné dans une fenêtre de 180 jours glissants dans l'année précédant le début de la cure ; <sup>3</sup>Traitement topique dans les 12 mois précédant le début de la cure ; Antibiotiques systémiques : doxycycline, lymécycline, minocycline et/ou érythromycine ; Traitements topiques : érythromycine, clindamycine, peroxyde de benzoyle ou rétinoïde.

Le délai moyen entre la dernière dispensation de l'antibiotique systémique et le début de la cure initiale était de 119,3 jours. Les antibiotiques systémiques les plus utilisés dans les 12 mois précédant la cure initiale étaient la doxycycline (68,1%) et la lymécycline (30,3%). La répartition entre les antibiotiques prescrits a évolué entre avant et après juin 2015, avec une augmentation de la prescription de doxycycline et une diminution de la prescription de lymécycline. La spécialité du prescripteur de l'antibiothérapie systémique était identique à celle de la première prescription d'isotrétinoïne orale dans 57,7% des cas. La majorité des dispensations d'antibiotiques systémiques était prescrites par un spécialiste en dermatologie (cures initiales : 79,1% ; cures suivantes : 81,2%) (Tableau 7).

**Tableau 7 : Caractéristiques des traitements par antibiothérapie systémique indiqués dans le traitement de l'acné**

	Cures initiales <sup>1</sup>			Cures suivantes <sup>1,2</sup>
	Période 2014-2021 N=348 733	Avant juin 2015 N=66 229	Après juin 2015 N=282 504	Période 2014-2021 N=18 957
Délai entre la dernière dispensation de l'antibiotique systémique et le début de la cure, moyenne ± ET	119,3 ± 96,1	115,0 ± 95,8	120,3 ± 96,1	117,0 ± 94,5
Antibiotique systémique, N (%)				
Doxycycline	237 610 (68,1)	38 947 (58,8)	198 663 (70,3)	13 484 (71,1)
Combinaisons	258 (0,0)	66 (0,1)	192 (0,1)	9 (0,1)
Lymécycline	105 501 (30,3)	25 838(39,0)	79 663 (28,2)	5 210 (27,5)
Minocycline	585 (0,2)	210 (0,3)	375 (0,1)	27 (0,1)
Erythromycine	4 779 (1,4)	1 168 (1,8)	3 611 (1,3)	227 (1,2)
Prescripteur identique entre la dernière prescription de l'antibiotique systémique et la première prescription d'isotrétinoïne, N (%)	201 360 (57,7)	41 019 (61,9)	160 341 (56,8)	10 991 (58,0)
Type de prescripteur de la dernière dispensation d'antibiotique systémique, N (%)				
Dermatologue libéral	254 579 (73,0)	50 178 (75,8)	204 401 (72,4)	13 947 (73,6)
Médecin hospitalier	21 128 (6,1)	3 790 (5,7)	17 338 (6,1)	1 437 (7,6)
Médecin généraliste	65 470 (18,8)	11 118 (16,8)	54 352 (19,2)	3 037 (16,0)
Autres spécialités libérales	4 061 (1,2)	751 (1,1)	3 310 (1,2)	288 (1,5)
Statut inconnu	3 495 (1,0)	392 (0,6)	3 103 (1,1)	248 (1,3)

<sup>1</sup>Parmi les cures précédées dans les 12 mois d'au moins une dispensation d'antibiotique systémique ; <sup>2</sup>Parmi les cures suivantes ayant débuté au moins 12 mois après la cure précédente.

Les traitements topiques les plus utilisés dans les 12 mois précédant la cure initiale étaient le peroxyde de benzoyle (55,3%), l'adapalène (39,7%) et le trétinoïne (20,5%). Ces proportions étaient relativement similaires avant et après juin 2015 et pour les cures suivantes (Tableau 8).

**Tableau 8: Caractéristiques des traitements topiques indiqués dans le traitement de l'acné**

	Cures initiales <sup>1</sup>			Cures suivantes <sup>1,2</sup>
	Période 2014-2021 N=271 356	Avant juin 2015 N=54 124	Après juin 2015 N=217 232	Période 2014-2021 N=15 704
Traitement topique, N (%) <sup>3</sup>				
isotrétinoïne	143 (0,0)	5 (0,0)	138 (0,1)	10 (0,0)
trétinoïne	55 744 (20,5)	13 297 (24,6)	42 447 (19,5)	2 989 (19,0)
adapalène	107 644 (39,7)	20 517 (37,9)	87 127 (40,1)	5 619 (35,8)
peroxyde de benzoyle	150 073 (55,3)	29 360 (54,2)	120 713 (55,6)	7 438 (47,4)
clindamycine	604 (0,2)	33 (0,1)	571 (0,3)	34 (0,2)
érythromycine	121 330 (44,7)	25 569 (47,2)	95 761 (44,1)	7 181 (45,7)
acide azélaïque	295 (0,1)	7 (0,0)	288 (0,1)	22 (0,1)

<sup>1</sup>Parmi les cures précédées dans les 12 mois d'au moins une dispensation d'un traitement topique ; <sup>2</sup>Parmi les cures suivantes ayant débuté au moins 12 mois après la cure précédente ; <sup>3</sup>Une même cure pouvait avoir plusieurs traitements topiques.

**Résultats clés** : Seulement 63% des cures initiales étaient précédées dans les 12 mois par une antibiothérapie systémique et la moitié par un traitement topique.

### 10.5.3 Renouvellement de la prescription pour chaque dispensation

La proportion moyenne des dispensations pour lesquelles la prescription avait été renouvelée était de 86,4% ( $\pm$  21,3) pour toutes les cures, de 86,2% ( $\pm$  20,9) pour les cures initiales et de 87,1% ( $\pm$  22,7) pour les cures suivantes.

## 10.5.4 Programme de Prévention des Grossesses parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans

### 10.5.4.1 Description de la population d'étude

Parmi les 552 221 patients de la population d'étude, 272 723 femmes étaient âgées de 11 à 50 ans pendant toute la durée de la cure. A l'initiation du traitement par isotrétinoïne orale, la moyenne d'âge était de 24,5 ans ( $\pm 8,5$  ans), 60,4% étaient âgées de 11 à 24 ans, 25,3% entre 25 et 34 ans et 14,3% entre 35 et 50 ans. Concernant les caractéristiques socio-économiques et médicales, 10,0% étaient bénéficiaires de la CMU-c ou de l'ACS, 25,5% vivaient dans un territoire avec un désavantage social faible et 13,7% vivaient dans un territoire avec un désavantage social élevé. Enfin, 1,9% des patientes avaient un antécédent d'hystérectomie, ovariectomie bilatérale ou ligature/ablation des trompes dans les 5 ans précédant l'initiation, et étaient donc non concernées par les recommandations du PPG à l'exception du renouvellement de la prescription à chaque dispensation (Tableau 9).

**Tableau 9 : Caractéristiques de la population d'étude**

Caractéristiques	Population d'étude N=272 723
Age à l'initiation (année), moyenne $\pm$ ET	24,5 $\pm$ 8,5
Age à l'initiation, N (%)	
11 – 24 ans	164 676 (60,4)
25 – 34 ans	69 056 (25,3)
35 – 50 ans	38 991 (14,3)
Bénéficiaires de la CMU-c ou de l'ACS, N (%) <sup>1</sup>	27 206 (10,0)
Indice de désavantage social (FDep), N (%) <sup>1</sup>	
Q1	69 445 (25,5)
Q2	56 996 (20,9)
Q3	50 012 (18,3)
Q4	40 661 (14,9)
Q5	37 332 (13,7)
Inconnu	18 277 (6,7)
Antécédent d'hystérectomie, ovariectomie bilatérale ou ligature/ablation des trompes dans les 5 ans précédant l'initiation, N (%)	5 237 (1,9)

*Abréviations : ET : écart-type ; CMU-c : Couverture Maladie Universelle complémentaire ; ACS : Aide Complémentaire Santé ; FDep : French Deprivation Index ; Q : quintile ; <sup>1</sup>Mesurés à l'initiation du traitement.*

L'augmentation des initiations observée entre 2019 et 2021 s'expliquait essentiellement par une augmentation des initiations chez les patientes âgées de 11 à 24 ans, qui était de 21,7% (

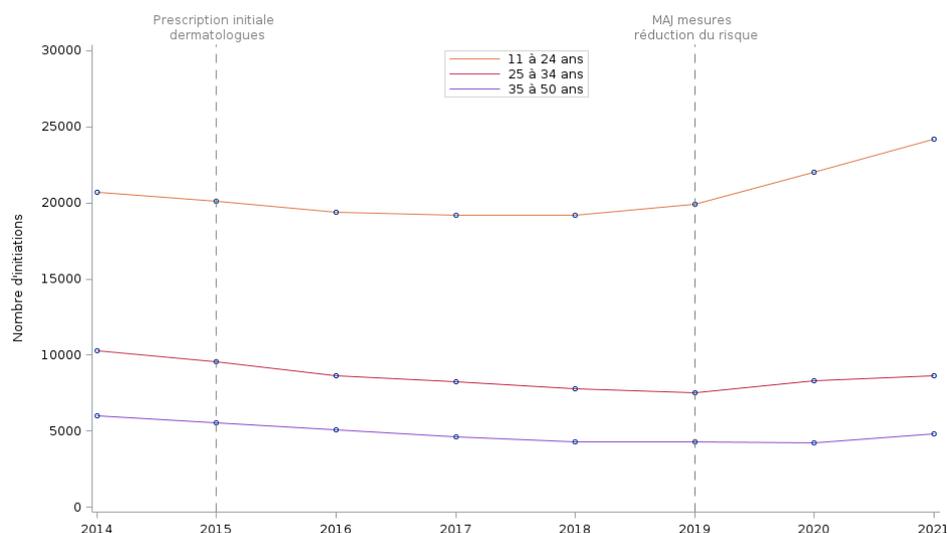


Figure 8).

**Figure 8 : Nombre d'initiations d'isotrétinoïne orale réalisées parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021**

**Résultats clés :** Entre 2014 et 2021, 272 723 femmes concernées par le PPG ont initié un traitement par isotrétinoïne orale, parmi lesquelles 60,4% étaient âgées de 11 à 24 ans. Par ailleurs, chez ces patientes il existait une augmentation des initiations de 21,7% entre 2019 et 2021.

#### 10.5.4.2 Description des caractéristiques des traitements par isotrétinoïne orale

Entre 2014 et 2021, les femmes âgées de 11 à 50 ans ont initié en moyenne 1,2 cures ( $\pm 0,7$  cures) et 84,0% (N=228 973) d'entre elles ont initié une seule cure. La majorité des cures étaient terminées au 31 décembre 2021 (90,8%) et le délai entre deux cures était de 438,3 jours ( $\pm 468,1$  jours). Les patientes étaient suivies en moyenne 358,9 jours ( $\pm 392,3$  jours) de la date d'initiation de leur première cure à la fin de leur dernière cure (Tableau 10).

**Tableau 10 : Caractéristiques des traitements par isotrétinoïne orale et durée de suivi des patients dans l'étude**

Caractéristiques	Population d'étude N=272 723
Nombre de cures par patiente, moyenne $\pm$ ET	1,2 $\pm$ 0,7
Nombre de cures par patientes, N (%)	
1 cure	228 973 (84,0)
2 cures	33 146 (12,1)
3 cures	6 736 (2,5)
4 cures et plus	3 868 (1,4)
Cures terminées au 31 décembre 2021, N (%)	
Oui	247 575 (90,8)
Non	25 148 (9,2)
Délai entre deux cures (jours), moyenne $\pm$ ET <sup>1</sup>	N=61 255 438,3 $\pm$ 468,1
Durée de suivi (jours), moyenne $\pm$ ET	358,9 $\pm$ 392,3

Abréviation : ET : écart-type ; <sup>1</sup>Parmi les cures suivantes.

Entre 2014 et 2021, 333 978 cures ont été identifiées chez les femmes âgées de 11 à 50 ans dont 272 723 cures initiales et 61 255 cures suivantes. La durée moyenne des cures était plus élevée pour les cures initiales que pour les cures suivantes (199,8 jours versus 125,2 jours). La spécialité d'isotrétinoïne la plus fréquemment dispensée à l'initiation des cures était Curacné® (environ 64%). La posologie journalière à l'initiation était en moyenne de 25,6 mg, et était supérieure pour les cures suivantes que pour les cures initiales (28,3 mg versus 25,0 mg). Les posologies étaient majoritairement augmentées (65,6%) pendant la cure.

La proportion de cures initiales avec une adhésion optimale était de 87,1% alors qu'elle n'était plus que de 71,5% pour les cures suivantes. Concernant les traitements concomitants, il y avait rarement des antibiotiques systémiques (2,0% des cures), et des traitements topiques pour environ 16% des cures (Tableau 11).

**Tableau 11 : Caractéristiques des cures d'isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021**

Caractéristiques	Toutes cures N=333 978	Cures initiales N=272 723	Cures suivantes N=61 255
Durée de traitement (jours), moyenne ± ET <sup>1</sup>	N=308 891 186,1 ± 103,4	N=252 195 199,8 ± 98,5	N=56 696 125,2 ± 102,4
Spécialité d'Isotrétinoïne à l'initiation, N (%)			
Curacné®	212 871 (63,7)	173 066 (63,5)	39 805 (65,0)
Procuta®	57 259 (17,2)	48 094 (17,6)	9 165 (15,0)
Contraacné®	33 953 (10,2)	27 261 (10,0)	6 692 (10,9)
Isotrétinoïne Acnétrait®	20 421 (6,1)	16 440 (6,0)	3 981 (6,5)
Plusieurs spécialités	9 472 (2,8)	7 860 (2,9)	1 612 (2,6)
Isotrétinoïne BGA®	2 (0,0)	2 (0,0)	0 (0,0)
Quantité totale délivrée (en mg), moyenne ± ET <sup>1</sup>	N=308 891 5 436,1 ± 3 277,9	N=252 195 5 880,6 ± 3 159,6	N=56 696 3 459,1 ± 3 056,9
Posologie journalière (en mg), moyenne ± ET	25,6 ± 11,2	25,0 ± 10,3	28,3 ± 14,1
Adaptation posologique, N (%) <sup>2</sup>			
Maintien	67 471 (26,2)	55 052 (24,5)	12 419 (38,1)
Augmentation	168 521 (65,6)	151 502 (67,5)	17 019 (52,2)
Diminution	21 075 (8,2)	17 899 (8,0)	3 176 (9,7)
Adhésion thérapeutique <sup>2</sup>			
Taux d'adhésion, moyenne ± ET	N=257 067 90,0 ± 10,4	N=224 453 90,7 ± 9,7	N=32 614 85,3 ± 13,8
Adhésion optimale (≥80%), N (%)	218 779 (85,1)	195 470 (87,1)	23 309 (71,5)
Co-médications, N (%)			
Antibiotiques systémiques <sup>3</sup>	6 596 (2,0)	5 676 (2,1)	920 (1,5)
Traitements topiques <sup>4</sup>	51 869 (15,5)	44 948 (16,5)	6 921 (11,3)

Abréviation : ET : écart-type ; <sup>1</sup>Parmi les cures terminées au 31 décembre 2021 ; <sup>2</sup>Parmi les cures d'au moins 90 jours ; <sup>3</sup>doxycycline, limécycline, minocycline et érythromycine ; <sup>4</sup>érythromycine, clindamycine, peroxyde de benzoyle ou rétinoïde.

**Résultats clés** : La durée moyenne des cures était d'environ 186 jours. Pour près de 85% des cures, l'adhésion thérapeutique était optimale.

La majorité des prescriptions initiales étaient réalisées par un dermatologue libéral ou un médecin hospitalier (91,1%) et ce résultat était supérieur pour les cures initiales en comparaison aux cures suivantes (92,3% versus 85,8%).

En moyenne, 91,4% des prescriptions étaient réalisées par le prescripteur le plus fréquent (indice de continuité) et la proportion était légèrement supérieure pour les cures suivantes (93,5%) que pour les cures initiales (91,0%). En moyenne, 53,6% des dispensations étaient réalisées dans l'officine la plus fréquente (indice de continuité) et la proportion était bien supérieure pour les cures suivantes (64,1%) que pour les cures initiales (51,3%).

Parmi les cures initiées par un spécialiste en dermatologie, 92,0% des renouvellements étaient également prescrits par un spécialiste en dermatologie, 7,3% par un médecin généraliste et 0,7% par un autre prescripteur. Les résultats étaient similaires entre les cures initiales et les cures suivantes. Parmi les cures initiées par un

médecin généraliste, 68,1% des renouvellements étaient également prescrits par un médecin généraliste, 30,9% par spécialiste en dermatologie et 1,0% par un autre prescripteur. En comparaison aux cures initiales, les cures suivantes initiées par un médecin généraliste étaient davantage renouvelées par ce type de prescripteur et moins renouvelées par un spécialiste en dermatologie (Tableau 12).

**Tableau 12 : Caractéristiques liées au prescripteur des cures d'isotrétinoïne orale sur la période 2014-2021**

Caractéristiques	Toutes cures N=333 978	Cures initiales N=272 723	Cures suivantes N=61 255
Type de prescripteur, N (%)			
Dermatologue libéral	279 282 (83,6)	231 649 (85,0)	47 633 (77,8)
Médecin hospitalier	24 895 (7,5)	20 007 (7,3)	4 888 (8,0)
Autre spécialiste libéral	3 943 (1,2)	3 059 (1,1)	884 (1,4)
Médecin généraliste libéral	20 584 (6,2)	13 914 (5,1)	6 670 (10,9)
Inconnu	5 274 (1,6)	4 094 (1,5)	1 180 (1,9)
Mode de conventionnement du prescripteur, N (%)			
Conventionné secteur 1	167 690 (50,2)	137 278 (50,3)	30 412 (49,6)
Conventionné secteur 1 avec droit à dépassement	764 (0,2)	630 (0,2)	134 (0,2)
Conventionné secteur 2	132 749 (39,7)	108 860 (39,9)	23 889 (39,0)
Non conventionné	2 912 (0,9)	2 100 (0,8)	812 (1,3)
Statut inconnu	29 863 (8,9)	23 855 (8,7)	6 008 (9,8)
Indice de continuité (%), moyenne ± ET			
Prescripteur	91,4 ± 15,9	91,0 ± 16,0	93,5 ± 14,9
Officine	53,6 ± 23,6	51,3 ± 22,1	64,1 ± 27,1
Renouvellement des traitements initiés par un spécialiste en dermatologie, moyenne ± ET <sup>1,2</sup>	N=260 331	N=224 729	N=35 602
Par un spécialiste en dermatologie	92,0 ± 21,0	92,1 ± 20,7	91,7 ± 23,1
Par un médecin généraliste	7,3 ± 20,4	7,3 ± 20,1	7,5 ± 22,2
Par un autre prescripteur	0,7 ± 5,6	0,7 ± 5,4	0,8 ± 6,8
Renouvellement des traitements initiés par un médecin généraliste, moyenne ± ET <sup>1,2</sup>	N=13 413	N=10 037	N=3 376
Par un spécialiste en dermatologie	30,9 ± 41,8	33,7 ± 42,5	22,8 ± 38,6
Par un médecin généraliste	68,1 ± 42,3	65,4 ± 42,9	76,3 ± 39,3
Par un autre prescripteur	1,0 ± 7,6	1,0 ± 7,5	0,9 ± 7,6

*Abréviation : ET : écart-type ; <sup>1</sup>Proportion des prescriptions suivantes (hors premières prescriptions) réalisées par chaque type de prescripteur parmi les cures avec au moins deux prescriptions. <sup>2</sup>Autre prescripteur comprenait : spécialiste libéral, autre spécialité et spécialité/statut inconnu(e).*

**Résultats clés :** La grande majorité des cures était prescrite par un dermatologue libéral ou un médecin hospitalier, et davantage pour les cures initiales que les cures suivantes. Parmi les cures initiées par un spécialiste en dermatologie, 92,0% des renouvellements étaient également prescrits par un spécialiste en dermatologie.

#### 10.5.4.3 Respect du PPG

- **Renouvellement de la prescription à chaque dispensation**

La proportion moyenne des dispensations pour lesquelles la prescription avait été renouvelée était de 98,3% ( $\pm 7,5$ ) pour toutes les cures, de 98,3% ( $\pm 7,2$ ) pour les cures initiales et de 98,2% ( $\pm 8,7$ ) pour les cures suivantes.

- **Contraception remboursée avant ou pendant un traitement par isotrétinoïne orale**

Un total de 36,7% des cures initiales n'était accompagné d'aucun moyen de contraception remboursé, et cette proportion était bien supérieure pour les cures suivantes que les cures initiales.

La proportion de cures initiales avec au moins un remboursement d'une méthode de contraception de courte ou moyenne durée d'action - de type pilule ou injection dans les 2 mois précédant le début de la cure - avait légèrement augmenté après juin 2015 (avant juin 2015 : 45,9% ; après juin 2015 et avant janvier 2019 : 47,1%) puis était repassée à 45,8% après janvier 2019. La proportion des cures initiales avec au moins une dispensation d'une méthode de contraception à longue durée d'action - de type dispositif intra-utérin ou implant dans les 5 ans précédant le début de la cure - avait légèrement augmenté entre 2014 et 2021 (avant juin 2015 : 14,3% ; après janvier 2019 : 15,1%). La proportion de cures initiales avec au moins une dispensation de contraception mixte - i.e., courte/moyenne durée d'action et longue durée d'action - a augmenté de 3,8% avant juin 2015 à 4,4% après janvier 2019.

Quel que soit le type de cure, très peu de cures ont été associées à une dispensation de préservatifs, mais leur prescription semble avoir légèrement augmenté après la mesure de janvier 2019 (**Erreur ! Référence non valide pour un signet.**).

**Tableau 13 : Remboursement d'une méthode de contraception avant ou pendant une cure d'isotrétinoïne orale**

	Toutes cures N=333 978	Cures initiales N=272 723			Cures suivantes N=61 255		
	2014-2021	Avant juin 2015 (N=50 935)	Après juin 2015 et avant janvier 2019 (N=117 836)	Après janvier 2019 (N=103 952)	Avant juin 2015 (N=2 427)	Après juin 2015 et avant janvier 2019 (N=26 187)	Après janvier 2019 (N=32 641)
Méthode de contraception, N (%)							
Aucune méthode remboursée	122 649 (36,7)	18 352 (36,0)	39 499 (33,5)	36 070 (34,7)	1 245 (51,3)	12 466 (47,6)	15 017 (46,0)
Courte ou moyenne durée d'action	146 780 (43,9)	23 375 (45,9)	55 443 (47,1)	47 600 (45,8)	727 (30,0)	8 767 (33,5)	10 868 (33,3)
Longue durée d'action	50 325 (15,1)	7 273 (14,3)	17 467 (14,8)	15 742 (15,1)	363 (15,0)	3 987 (15,2)	5 493 (16,8)
Mixte	14 224 (4,3)	1 935 (3,8)	5 427 (4,6)	4 540 (4,4)	92 (3,8)	967 (3,7)	1 263 (3,9)
Remboursement de préservatifs, N (%)	2 874 (0,9)	0 (0,0)	50 (0,0)	2 386 (2,3)	0 (0,0)	6 (0,0)	432 (1,3)

*Ce tableau décrit uniquement les moyens de contraception remboursés par l'Assurance Maladie.*

**Résultats clés :** Les prescriptions étaient renouvelées pour une très grande majorité des dispensations. Seulement deux tiers des cures étaient associés à un moyen de contraception remboursé, et le recours à la contraception de longue durée d'action était légèrement supérieur lors des cures suivantes par rapport aux cures initiales. Entre 2014 et 2021, la proportion de cures sans aucun moyen de contraception remboursé associé tendait à diminuer et de manière plus marquée pour les cures suivantes.

- **Réalisation des tests de grossesse**

Dans les résultats ci-dessous, le respect du PPG à l'initiation et pendant la cure était basé uniquement sur la réalisation des tests de grossesse avant chaque dispensation et le respect du PPG en fin de cure sur la réalisation d'un test de grossesse après la fin du traitement.

La proportion de cures initiales respectant le PPG à la première dispensation variait de 57,1% avant juin 2015 à 63,1% après janvier 2019. La proportion de dispensations respectant le PPG pendant les cures initiales est passée de 68,5% avant juin 2015 à 72,9% après janvier 2019. La proportion de cures initiales respectant le PPG en fin de cure variait de 9,8% avant juin 2015 à 11,2% après janvier 2019. Quel que soit le moment de la cure (i.e. à l'initiation, pendant la cure ou à la fin de la cure), le respect du PPG était davantage respecté lors des cures initiales que lors des cures suivantes (Tableau 14).

Il était possible que les femmes n'ayant eu qu'une seule dispensation, n'aient pas initié le traitement ou ne l'aient pris que quelques jours, ce qui pourrait entraîner un moindre respect du PPG en fin de cure parmi les cures avec une durée de moins de 30 jours. Ainsi, une stratification de l'analyse concernant le respect du PPG en fin de cure a été conduite selon la durée de la cure (30 jours et moins versus plus de 30 jours). La proportion de dispensations respectant le PPG en fin de cure variait de 11,1% avant juin 2015 à 11,0% après janvier 2019 pour les cures d'une durée de plus de 30 jours, et variait de 3,7% avant juin 2015 à 3,9% après janvier 2019 pour les cures d'une durée de 30 jours et moins.

**Tableau 14 : Respect du PPG à la première dispensation, pendant la cure et en fin de cure parmi les femmes de 11 à 50 ans**

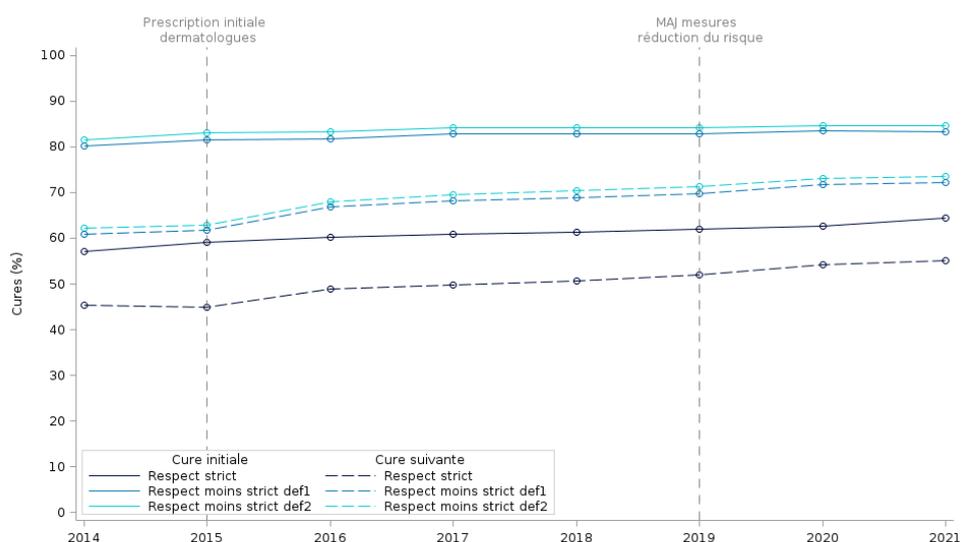
	Dispensations des cures initiales			Dispensations des cures suivantes		
	Avant juin 2015	Après juin 2015 et avant janvier 2019	Après janvier 2019	Avant juin 2015	Après juin 2015 et avant janvier 2019	Après janvier 2019
A la 1 <sup>ère</sup> dispensation, N (%)	N=50 935	N=117 836	N=103 952	N=2 427	N=26 187	N=32 641
Respect strict <sup>1</sup>	29 079 (57,1)	71 582 (60,7)	65 599 (63,1)	1 014 (41,8)	12 980 (49,6)	17 572 (53,8)
Respect moins strict <sup>2</sup>	40 658 (79,8)	97 419 (82,7)	86 574 (83,3)	1 407 (58,0)	17 713 (67,6)	23 278 (71,3)
Respect moins strict déf <sup>3</sup>	41 388 (81,3)	99 036 (84,0)	87 904 (84,6)	1 433 (59,0)	18 058 (69,0)	23 718 (72,7)
Pendant la cure, N (%)	N=196 235	N=602 252	N=571 124	N=2 633	N=58 807	N=102 278
Respect strict <sup>1</sup>	134 510 (68,5)	429 445 (71,3)	416 294 (72,9)	1 529 (58,1)	38 468 (65,4)	69 740 (68,2)
Respect moins strict <sup>2</sup>	167 581 (85,4)	520 793 (86,5)	497 071 (87,0)	1 993 (75,7)	47 021 (80,0)	83 730 (81,9)
Respect moins strict déf <sup>3</sup>	168 459 (85,8)	523 133 (86,9)	499 118 (87,4)	2 007 (76,2)	47 284 (80,4)	84 128 (82,3)
En fin de cure, N (%) <sup>4</sup>	N=31 090	N=118 284	N=97 827	N=1 740	N=23 069	N=30 051
Respect strict <sup>5</sup>	3 035 (9,8)	13 679 (11,6)	10 950 (11,2)	116 (6,7)	1 293 (5,6)	1 930 (6,4)
Respect moins strict <sup>6</sup>	7 090 (22,8)	30 536 (25,8)	24 607 (25,2)	271 (15,6)	3 575 (15,5)	4 894 (16,3)

<sup>1</sup>Test de grossesse dans les 3 jours précédant la prescription (y compris le jour même) et dispensation survenant dans les 7 jours suivant la prescription (y compris le jour même) ; <sup>2</sup>Test de grossesse dans les 10 jours précédant la prescription ou le jour même ; <sup>3</sup>Test de grossesse dans les 10 jours précédant la dispensation (y compris le jour même) ou dans les 3 jours suivants (y compris le jour même) ; <sup>4</sup>Réalisé sur les cures ayant au moins 6 semaines de suivi après la fin de la cure ; <sup>5</sup>Test de grossesse entre 4 et 6 semaines après la fin du traitement ; <sup>6</sup>Test de grossesse dans les 6 semaines après la fin du traitement.

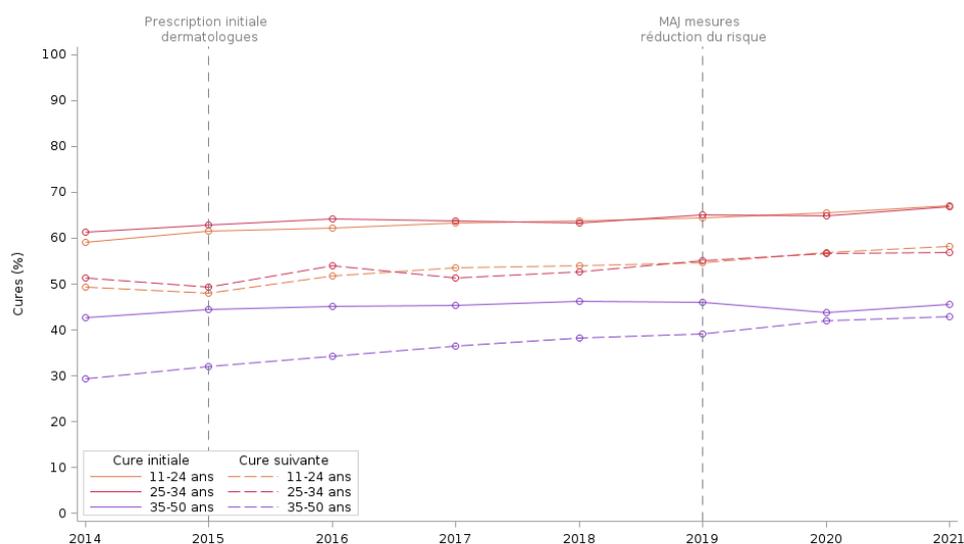
- **A l'initiation**

Concernant les cures initiales, la proportion de cures respectant les critères stricts PPG variait de 57,1% (N=21 169) en 2014 à 64,4% (N=24 241) en 2021. Les proportions de cures respectant les critères moins stricts entre 2014 et 2021 variaient respectivement de 80,1% (N=29 691) à 83,4% (N=31 419) avec la définition 1 et de 81,6% (N=30 214) à 84,7% (N= 31 902) avec la définition 2. Concernant les cures suivantes, la proportion de cures respectant les critères stricts PPG variait de 45,2% (N=541) en 2014 à 55,1% (N=6 463) en 2021. Les proportions de cures respectant les critères moins stricts du PPG entre 2014 et 2021 évoluaient respectivement de 61,0% (N=729) à 72,2% (N=8 473) avec la définition 1 et de 62,1% (N=743) à 73,5% (N=8 623) avec la définition 2 (Figure 9). Comparées aux patientes âgées de 11 à 34 ans, les patientes âgées de 35 à 50 ans respectaient moins bien les critères stricts du PPG à l'initiation, d'autant plus pendant les cures suivantes (Figure 10).

La mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015 était associée à une augmentation immédiate de 2,4% de la proportion de cures initiales respectant les critères stricts du PPG ( $p < 0,001$ ), et une faible tendance à la hausse de 0,04% de la proportion de cures initiales respectant les critères stricts du PPG a été observée suite à la mesure comparativement à avant la mesure ( $p = 0,023$ ). De plus, la mesure ANSM de restriction de la prescription était associée à une augmentation immédiate de 7,3% de la proportion de cures suivantes respectant les critères stricts du PPG ( $p < 0,001$ ), et une tendance à la hausse d'environ 1,0% de la proportion de cures suivantes respectant les critères stricts du PPG a été observée suite à la mesure comparativement à avant la mesure ( $p = 0,005$ ). La mise à jour des MARR par l'ANSM en janvier 2019 n'a pas eu d'effet significatif sur le respect du PPG à l'initiation pour les cures initiales et les cures suivantes ( $p \geq 0,186$ ) (Annexe 5).



**Figure 9 : Pourcentage de cures respectant les critères du PPG à l'initiation parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021**



**Figure 10 : Pourcentage de cures respectant les critères stricts du PPG selon l'âge de la femme au début de la cure sur la période 2014-2021**

D'après les résultats des modèles multivariés parmi les cures initiales, le risque de non-respect des critères stricts du PPG diminuait significativement au cours de la période d'étude ( $p < 0,001$ ), avec l'utilisation d'une contraception longue durée d'action ( $p < 0,001$ ), lorsque l'accessibilité aux médecins généralistes ( $p < 0,001$ ) et aux dermatologues augmentaient ( $p < 0,001$ ) et pour les densités de laboratoires intermédiaires (quartiles 2 et 3) ( $p < 0,001$ ).

Le risque de non-respect des critères stricts du PPG augmentait significativement pendant l'hiver, le printemps et l'été comparativement à l'automne ( $p < 0,001$ ), chez les femmes âgées de 35 à 50 ans comparativement aux femmes âgées de 11 à 24 ans ( $p < 0,001$ ), avec l'indice de désavantage social ( $p < 0,001$ ), lorsque le prescripteur était un médecin généraliste ou un autre prescripteur comparativement aux spécialistes en dermatologie ( $p < 0,001$ ) et lorsque la densité en laboratoire était la plus élevée ( $p < 0,001$ ) (Tableau 15).

**Tableau 15 : Déterminants du non-respect du PPG à l'initiation (critères stricts) parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021<sup>1</sup>**

Déterminant	N <sub>Non-respect du PPG</sub>	N <sub>Respect du PPG</sub>	RR	IC95%	Valeur de p
Année	98 795	155 635	0,99	0,99-0,99	<0,001
Saison					
Automne	37 090	63 835	Référence		
Hiver	30 455	47 535	1,04	1,03-1,05	<0,001
Printemps	19 592	27 837	1,07	1,06-1,08	<0,001
Eté	11 658	16 428	1,07	1,06-1,08	<0,001
Age					
11-24 ans	55 248	96 713	Référence		
25-34 ans	23 402	42 228	1,01	1,00-1,03	0,099
35-50 ans	20 145	16 694	1,33	1,31-1,35	<0,001
CMU-c/ACS					
Non	89 102	140 894	Référence		
Oui	9 693	14 741	0,99	0,98-1,01	0,247
Indice de désavantage social (FDep)					
Q1	25 992	43 451	Référence		
Q2	21 113	35 880	1,01	1,00-1,02	0,180
Q3	19 854	30 156	1,05	1,04-1,06	<0,001
Q4	16 248	24 405	1,05	1,03-1,06	<0,001
Q5	15 588	21 743	1,07	1,05-1,08	<0,001
Spécialité du prescripteur					
Spécialiste en dermatologie	87 789	147 175	Référence		
Médecin généraliste	8 068	4 620	1,42	1,40-1,44	<0,001
Autres <sup>2</sup>	2 938	3 840	1,11	1,09-1,14	<0,001
Contraception longue durée d'action					
Non	83 773	132 581	Référence		
Oui	15 022	23 054	0,94	0,93-0,96	<0,001
APL aux médecins généralistes					
q1	25 014	38 533	Référence		
q2	25 151	38 510	0,99	0,98-1,01	0,279
q3	24 706	38 312	0,98	0,97-0,99	<0,001
q4	23 924	40 280	0,95	0,94-0,97	<0,001
APL aux officines					
q1	24 897	38 641	Référence		
q2	24 170	39 250	0,99	0,98-1,00	0,058
q3	24 740	39 065	1,00	0,99-1,01	0,893
q4	24 988	38 679	1,01	1,00-1,02	0,185
Densité de dermatologues					
q1	23 515	33 476	Référence		
q2	25 935	40 686	0,98	0,97-0,99	0,002
q3	22 636	39 816	0,92	0,91-0,94	<0,001
q4	26 709	41 657	0,94	0,92-0,95	<0,001
Densité de laboratoires					
q1	23 582	34 379	Référence		
q2	22 083	37 237	0,95	0,94-0,96	<0,001
q3	23 431	40 180	0,98	0,96-0,99	<0,001
q4	29 699	43 839	1,07	1,05-1,09	<0,001

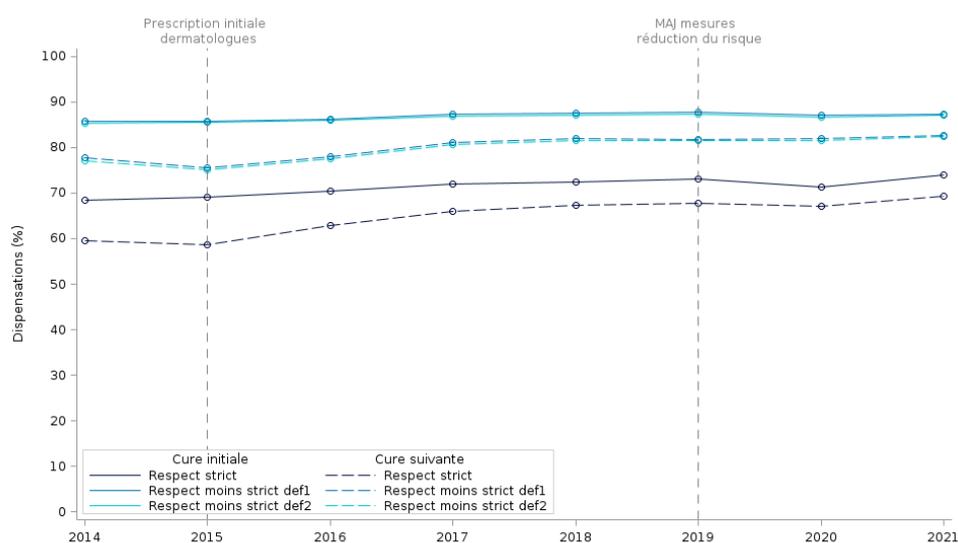
Abréviations : RR : Risque Relatif ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95% ; CMU-c : Couverture Maladie Universelle complémentaire ; ACS : Aide Complémentaire Santé ; APL : Accessibilité Potentielle Localisée ; Q : Quintile ; q : quartile, <sup>1</sup>Utilisation de modèles log-binomiaux multivariés tenant compte de l'interaction entre l'âge et la contraception ; <sup>2</sup> « Autres » correspondaient aux autres spécialités en libéral et aux spécialités ou modes d'exercice inconnus.

- **Pendant la cure**

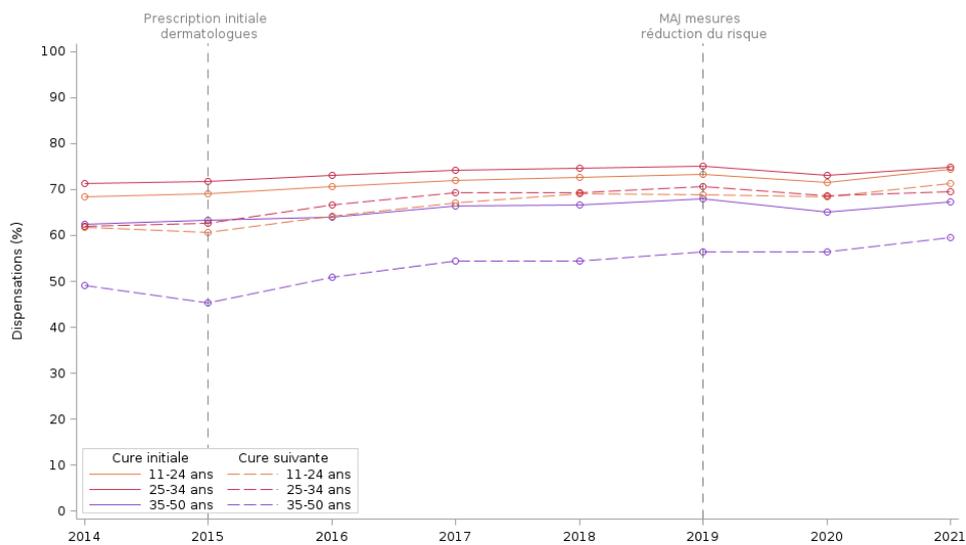
Concernant les cures initiales, la proportion de dispensations respectant les critères stricts du PPG variait de 68,4% (N=70 339) en 2014 à 73,9% (N=163 913) en 2021. Les proportions de dispensations respectant les critères moins stricts entre 2014 et 2021 variaient respectivement de 85,4% (N= 87 793) à 87,1% (N=193 119) avec la définition 1 et de 85,9% (N= 88 256) à 87,4% (N=193 829) avec la définition 2. Concernant les cures suivantes, la proportion de dispensations respectant les critères stricts du PPG variait de 59,6% (N=566) en 2014 à 69,3% (N=28 794) en 2021. Les proportions de dispensations respectant les critères moins stricts entre 2014 et 2021 évoluaient respectivement de 77,1% (N=732) à 82,4% (N=34 201) avec la définition 1 et de 77,8% (N=739) à 82,7% (N=34 355) avec la définition 2 (Figure 11). Comparées aux patientes âgées de 11 à 34 ans, les patientes âgées de 35 à 50 ans respectaient moins bien les critères stricts du PPG pendant la cure, d'autant plus pendant les cures suivantes (Figure 12).

Suite à la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015, une faible tendance à la hausse de 0,09% du nombre de dispensations respectant les critères stricts du PPG pour les cures initiales et de 0,25% pour les cures suivantes a été observée ( $p < 0,001$ ).

La mise à jour des MARR par l'ANSM en janvier 2019 était associée à une diminution immédiate de 1,28% de la proportion de dispensations respectant les critères stricts du PPG pendant les cures initiales ( $p = 0,039$ ), et une faible tendance à la baisse de 0,23% de la proportion de dispensations respectant les critères stricts du PPG pendant les cures suivantes a été observée suite à la mise à jour ( $p = 0,002$ ) (Annexe 6).



**Figure 11: Pourcentage de dispensations respectant les critères du PPG pendant la cure parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021**



**Figure 12 : Pourcentage de dispensations respectant les critères stricts du PPG pendant la cure selon l'âge de la femme au début de la cure sur la période 2014-2021**

D'après les résultats des modèles multivariés parmi les cures initiales, le risque de non-respect des critères stricts du PPG diminuait significativement au cours de la période d'étude ( $p < 0,001$ ), chez les femmes âgées de 25 à 34 ans comparativement aux femmes âgées de 11 à 24 ans ( $p = 0,005$ ), avec l'utilisation du Contracné® et du Procuta® comparativement aux autres spécialités d'isotrétinoïne orale ( $p \leq 0,001$ ), lors de l'utilisation d'une contraception longue durée d'action ( $p < 0,001$ ), lorsque l'accessibilité aux médecins généralistes ( $p \leq 0,004$ ) et aux dermatologues augmentaient ( $p < 0,001$ ) et pour les densités de laboratoires intermédiaires (quartiles 2 et 3 ;  $p \leq 0,001$ ).

Le risque de non-respect des critères stricts du PPG augmentait significativement pendant l'été comparativement à l'automne ( $p < 0,001$ ), chez les femmes âgées de 35 à 50 ans comparativement aux femmes âgées de 11 à 24 ans ( $p < 0,001$ ), avec l'indice de désavantage social ( $p < 0,001$ ) et chez les bénéficiaires de la CMU-c ( $p < 0,001$ ), lorsque le prescripteur était un médecin généraliste ou un autre prescripteur comparativement aux spécialistes en dermatologie ( $p < 0,001$ ), lorsque l'accessibilité aux officines et la densité en laboratoire était la plus élevée ( $p = 0,004$  et  $p < 0,001$ ) et lorsque l'indice de continuité des officines étaient compris entre 50 et 100% ( $p < 0,001$ ) (Tableau 16).

**Tableau 16 : Déterminants de non-respect du PPG pendant la cure (critères stricts) parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021<sup>1</sup>**

Déterminant	Ntotal de dispensations <sup>2</sup>	NNon-respect du PPG <sup>2</sup>	Taux de non-respect	RR	IC95%	Valeur de p
Année	1 280 206	363 634	0,284	0,98	0,97-0,98	<0,001
Saison						
Automne	514 303	144 539	0,281	Référence		
Hiver	142 995	41 930	0,293	1,01	1,00-1,02	0,065
Printemps	385 318	109 475	0,284	1,01	1,00-1,02	0,050
Eté	237 590	67 690	0,285	1,04	1,03-1,05	<0,001
Age						
11-24 ans	807 178	228 064	0,283	Référence		
25-34 ans	330 279	86 725	0,263	0,98	0,97-0,99	0,005
35-50 ans	142 749	48 845	0,342	1,23	1,21-1,24	<0,001
CMU-c/ACS						
Non	1 174 351	332 292	0,283	Référence		
Oui	105 855	31 342	0,296	1,03	1,02-1,04	<0,001
Indice de désavantage social (FDep)						
Q1	347 055	93 159	0,268	Référence		
Q2	291 847	78 929	0,270	1,03	1,02-1,04	<0,001
Q3	252 410	73 741	0,292	1,10	1,09-1,11	<0,001
Q4	206 910	61 729	0,298	1,11	1,10-1,13	<0,001
Q5	181 984	56 076	0,308	1,13	1,12-1,15	<0,001
Spécialité du prescripteur						
Spécialiste en dermatologie	1 204 760	33 5595	0,279	Référence		
Médecin généraliste	45 535	18 983	0,417	1,43	1,41-1,45	<0,001
Autres <sup>3</sup>	29 911	9 056	0,303	1,09	1,07-1,11	<0,001
Spécialité d'isotrétinoïne <sup>4</sup>						
Curacné	133 528	36 914	0,276	Référence		
Contraacné	790 841	226 339	0,286	0,99	0,97-0,99	0,001
Isotretinoïne Acnétrait	79 907	22 174	0,277	0,99	0,97-1,00	0,098
Procuta	237 844	67 614	0,284	0,98	0,97-0,98	<0,001
Autres <sup>5</sup>	38 086	10 593	0,278	1,00	0,98-1,02	0,817
Contraception longue durée d'action						
Non	1 099 323	313 949	0,286	Référence		
Oui	180 883	49 685	0,275	0,92	0,91-0,93	<0,001
APL aux médecins généralistes						
q1	319 838	92 703	0,290	Référence		
q2	318 698	92 599	0,291	0,99	0,98-1,00	0,004
q3	317800	91 260	0,287	0,96	0,95-0,97	<0,001
q4	323 870	87 072	0,269	0,91	0,90-0,92	<0,001
APL aux officines						
q1	329 291	94 654	0,287	Référence		
q2	317 360	88 874	0,280	0,99	0,98-1,00	0,146
q3	312 491	88 217	0,282	1,00	0,99-1,01	0,560
q4	321 064	91 889	0,286	1,02	1,00-1,03	0,004
Densité de dermatologues						
q1	283 383	86 505	0,305	Référence		
q2	344 987	98 280	0,285	0,97	0,96-0,98	<0,001
q3	326 912	86 056	0,263	0,88	0,87-0,89	<0,001
q4	324 924	92 793	0,286	0,93	0,92-0,94	<0,001
Densité de laboratoires						
q1	309 236	91 846	0,297	Référence		
q2	301 868	83 187	0,276	0,95	0,94-0,96	<0,001
q3	317 574	85 613	0,270	0,98	0,97-0,99	0,001
q4	351 528	102 988	0,293	1,11	1,10-1,13	<0,001

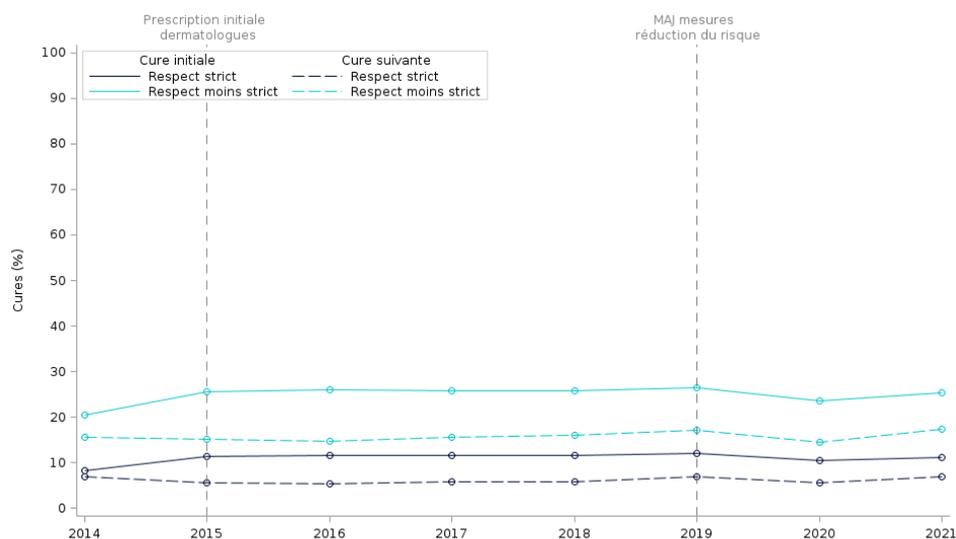
Indice de continuité prescripteur						
0-99	489 104	139 251	0,285	Référence		
100	791 102	224 383	0,284	0,99	0,98-1,00	0,102
Indice de continuité officine						
0-49	779 346	205 707	0,264	Référence		
50-100	500 860	157 927	0,315	1,17	1,16-1,18	<0,001

Abréviations : RR : Risque Relatif ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95% ; CMU-c : Couverture Maladie Universelle complémentaire ; ACS : Aide Complémentaire Santé ; APL : Accessibilité Potentielle Localisée ; Q : Quintile ; q : quartile ; <sup>1</sup>Utilisation de modèles de Poisson multivariés tenant compte de l'interaction entre l'âge et la contraception ; <sup>2</sup>Calculés parmi l'ensemble des dispensations hors premières dispensations ; <sup>3</sup>« Autres » correspondaient aux autres spécialités en libéral et aux spécialités ou modes d'exercice inconnus ; <sup>4</sup>Spécialités d'isotrétinoïne orale à l'initiation ; <sup>5</sup>« Autres » correspondaient à la spécialité Isotrétinoïne BGA® et aux associations de plusieurs spécialités.

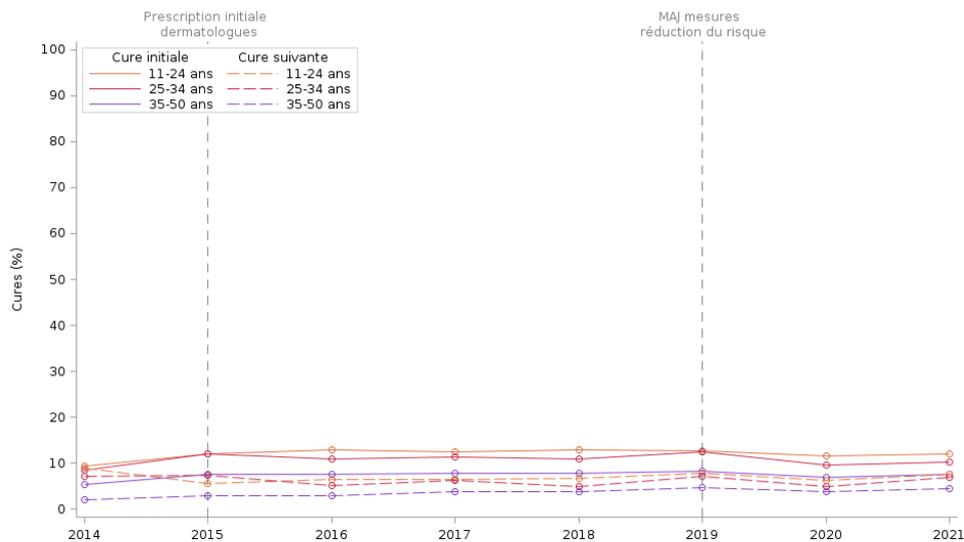
### • En fin de cure

Concernant les cures initiales, la proportion de cures respectant le critère strict du PPG en fin de cure variait de 8,3% (N=1 295) en 2014 à 11,1% (N=3 984) en 2021. La proportion de cures initiales respectant le critère moins strict variait de 20,4% (N=3 196) à 25,4% (N= 9 116) entre 2014 et 2021. Concernant les cures suivantes, la proportion de cures respectant le critère strict du PPG était de 6,8% en 2014 et en 2021 (respectivement (N=41 et N=746). La proportion de cures suivantes respectant le critère moins strict évoluait de 15,6% (N=94) à 17,3% (N=1 890) entre 2014 et 2021 (Figure 13). Dans les trois classes d'âges, le respect du critère strict du PPG en fin de cure était plus faible lors des cures suivantes que lors des cures initiales (Figure 14).

La mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015 était associée à une diminution immédiate de 1,61% de la proportion de cures suivantes respectant les critères stricts du PPG ( $p \geq 0,025$ ). La mise à jour des MARR par l'ANSM en janvier 2019 n'a pas eu d'effet significatif sur le respect du PPG en fin de cure que ce soient pour les cures initiales et les cures suivantes ( $p \geq 0,340$ ) (Annexe 7).



**Figure 13: Pourcentage de cures respectant le critère du PPG en fin de cure parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021**



**Figure 14: Pourcentage de cures respectant le critère strict du PPG à la fin de la cure selon l'âge de la femme au début de la cure sur la période 2014-2021**

D'après les résultats des modèles multivariés parmi les cures initiales, le risque de non-respect du critère moins strict du PPG diminuait significativement dans le premier quartile du FDep ( $p=0,002$ ), avec la spécialité Procuta® comparativement à aux autres spécialités d'isotrétinoïne orale ( $p<0,001$ ) et lorsque l'accessibilité aux médecins généralistes et aux dermatologues augmentaient ( $p\leq 0,001$ ).

Le risque de non-respect du critère moins strict du PPG augmentait significativement pendant l'été et le printemps comparativement à l'automne ( $p=0,01$  et  $p<0,001$ ), chez les femmes âgées de 25 à 34 ans et 35-50 ans comparativement aux femmes âgées de 11 à 24 ans ( $p=0,04$  et  $p<0,001$ ), chez les bénéficiaires de la CMU-c ( $p<0,001$ ), avec la spécialité Contracné® et les autres spécialités ( $p<0,001$  et  $p=0,01$ ), lorsque le prescripteur était un médecin généraliste ou un autre prescripteur comparativement aux spécialistes en dermatologie ( $p<0,001$ ), avec l'accessibilité aux officines, la densité de laboratoire et lorsque l'indice de continuité des officines étaient compris entre 50 et 100% ( $p<0,001$ ) (Tableau 17).

**Tableau 17: Déterminants de non-respect du PPG en fin de cure (critère moins strict) parmi les femmes âgées de 11 à 50 ans sur la période 2014-2021<sup>1</sup>**

Déterminant	N <sub>Non-respect du PPG</sub>	N <sub>Respect du PPG</sub>	RR	IC95%	Valeur de p
Année	172 350	58 089	1,00	0,99-1,00	0,431
Saison					
Automne	32 852	11 587	Référence		
Hiver	59 751	19 814	1,01	1,00-1,01	0,058
Printemps	27 926	9 211	1,01	1,00-1,02	0,005
Été	51 821	17 477	1,02	1,01-1,02	<0,001
Age					
11-24 ans	95 108	35 638	Référence		
25-34 ans	47 627	15 951	1,01	1,00-1,02	0,043
35-50 ans	29 615	6 500	1,07	1,06-1,08	<0,001
CMU-c/ACS					
Non	154 932	53 397	Référence		
Oui	17 418	4 692	1,03	1,02-1,03	<0,001
Indice de désavantage social (FDep)					
Q1	47 637	15 227	Référence		
Q2	37 904	13 643	0,99	0,98-0,99	0,002
Q3	33 661	11 728	0,99	0,98-1,00	0,089
Q4	27 383	9 355	0,99	0,99-1,01	0,861
Q5	25 765	8 136	1,00	0,99-1,01	0,751
Spécialité du prescripteur					
Spécialiste en dermatologie	157 824	55 090	Référence		
Médecin généraliste	10 097	1 789	1,09	1,08-1,10	<0,001
Autres <sup>2</sup>	4 429	1 210	1,04	1,02-1,05	<0,001
Spécialité d'isotrétinoïne <sup>3</sup>					
Curacné	18 214	6 017	Référence		
Contracné	105 901	34 803	1,01	1,00-1,02	<0,001
Isotrétinoïne Acnétrait	10 416	3 732	1,00	0,99-1,01	0,469
Procuta	32 535	11 772	0,99	0,98-0,99	<0,001
Autres <sup>4</sup>	5 284	1 765	1,02	1,00-1,03	0,013
Contraception longue durée d'action					
Non	146 055	50 090	Référence		
Oui	26 295	7 999	1,00	0,99-1,01	0,558
APL aux médecins généralistes					
q1	43 288	14 485	Référence		
q2	43 395	14 185	1,00	0,99-1,01	0,909
q3	42 767	14 258	0,99	0,99-1,01	<0,001
q4	42 900	15 161	0,98	0,97-0,98	<0,001
APL aux officines					
q1	41 950	15 541	Référence		
q2	43 113	14 300	1,02	1,01-1,02	<0,001
q3	43 738	14 172	1,02	1,01-1,03	<0,001
q4	43 549	14 076	1,02	1,01-1,03	<0,001
Densité de dermatologues					
q1	38 913	12 957	Référence		
q2	44 341	15 881	0,99	0,98-0,99	0,001
q3	41 178	14 983	0,97	0,96-0,98	<0,001
q4	47 918	14 268	0,99	0,98-1,00	0,067
Densité de laboratoires					
q1	37 696	14 551	Référence		
q2	40 210	13 438	1,03	1,02-1,04	<0,001
q3	43 072	14 734	1,03	1,02-1,04	<0,001
q4	51 372	15 366	1,06	1,05-1,07	<0,001

Indice de continuité prescripteur					
0-99	52 233	17 956	Référence		
100	120 117	40 133	1,00	0,99-1,01	0,192
Indice de continuité officine					
0-49	85 944	34 214	Référence		
50-100	86 406	23 875	1,07	1,06-1,07	<0,001

*Abréviations : RR : Risque Relatif ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95% ; CMU-c : Couverture Maladie Universelle complémentaire ; ACS : Aide Complémentaire Santé ; APL : Accessibilité Potentielle Localisée ; Q : Quintile ; q : quartile ; <sup>1</sup>Utilisation de modèles log-binomiaux multivariés tenant compte de l'interaction entre l'âge et la contraception ; <sup>2</sup>« Autres » correspondaient aux autres spécialités en libéral et aux spécialités ou modes d'exercice inconnus ; <sup>3</sup>Spécialités d'isotrétinoïne orale à l'initiation ; <sup>4</sup>« Autres » correspondaient à la spécialité Isotrétinoïne BGA® et aux associations de plusieurs spécialités.*

**Résultats clés :** Entre 2014 et 2021 parmi l'ensemble des cures, 41% des cures ne respectaient pas le PPG à l'initiation, 29% des dispensations ne respectaient pas le PPG pendant les cures et 90% des cures ne respectaient pas le PPG en fin de cure.

La mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en 2015 était associée à un meilleur respect des critères stricts du PPG à l'initiation et pendant les cures, alors qu'elle était associée à une diminution du respect strict du PPG en fin de cure parmi les cures suivantes. La mise à jour des MARR par l'ANSM en 2019 n'a pas eu d'effet significatif sur le respect strict du PPG à l'initiation et en fin de cure, et était associée à une diminution du respect strict du PPG pendant les cures.

Les modèles multivariés ont montré qu'à l'initiation, pendant la cure et en fin de cure, le risque de non-respect du PPG augmentait en été par rapport à l'automne, chez les femmes âgées de 35 à 50 ans par rapport à celles âgées de 11 à 24 ans, lorsque le prescripteur était un médecin généraliste par rapport à un dermatologue. Le risque de non-respect du PPG augmentait également chez les femmes vivant dans les zones les plus défavorisées, uniquement à l'initiation et pendant la cure, et chez les femmes bénéficiant de la CMU-c, uniquement pendant la cure et en fin de cure. En revanche, à l'initiation et pendant la cure, le risque de non-respect du PPG diminuait au cours de la période d'étude, chez les femmes utilisant une contraception de longue durée d'action et chez les femmes vivant dans des zones où l'accessibilité aux médecins généralistes et aux dermatologues était élevée.

### 10.5.5 Recours aux bilans lipidique et hépatique

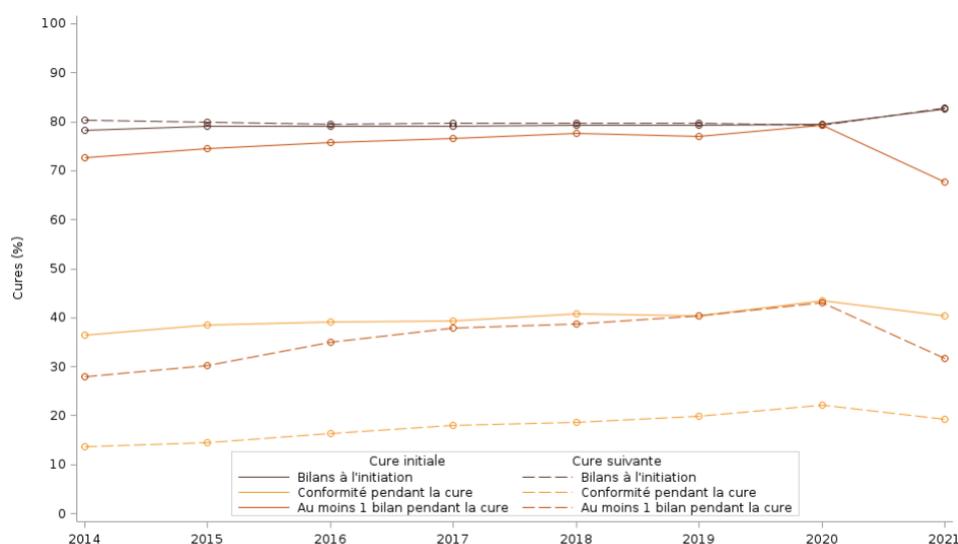
Le recours aux bilans lipidique et hépatique dans le mois précédant ou le jour d'initiation pour les cures initiales est passé de 78,3% en 2014 à 82,5% en 2021.

Un total de 39,6% des cures initiales était conforme pendant la cure - i.e., avec un bilan lipidique et hépatique dans le premier mois puis un bilan tous les 3 mois à partir du deuxième mois de cure - et cette proportion était deux fois plus faible parmi les cures suivantes. Un total de 75,5% des cures initiales avait eu au moins un bilan lipidique et hépatique pendant la cure et cette proportion était de 37,3% parmi les cures suivantes (Tableau 18). Le pourcentage de cures initiales conformes pendant la cure - i.e., avec un bilan lipidique et hépatique dans le premier mois puis un bilan tous les 3 mois à partir du deuxième mois de cure - est passé de 36,4% en 2014 à 40,4% en 2021 et le pourcentage de cures initiales avec au moins un bilan lipidique et hépatique pendant la cure est passé de 72,6% en 2014 à 67,7% 2021 (Figure 15).

**Tableau 18 : Recours aux bilans lipidique et hépatique**

Caractéristiques	Toutes cures N=703 588	Cures initiales N=552 221	Cures suivantes N=151 367
Avant l'initiation ou le jour de l'initiation	560 644 (79,7)	439 249 (79,5)	121 395 (80,2)
Pendant la cure <sup>1</sup> :	N=655 709	N=513 827	N=141 882
Conformité <sup>2</sup>	230 224 (35,1)	203 669 (39,6)	26 555 (18,7)
Avoir au moins un bilan	440 882 (67,2)	387 894 (75,5)	52 988 (37,3)

<sup>1</sup>Parmi les cures d'au moins 30 jours et non censurées au 31 décembre 2022 ; <sup>2</sup>Définie par un bilan dans le premier mois puis un bilan tous les 3 mois à partir du deuxième mois de cure.



**Figure 15 : Pourcentage de cures respectant le recours aux bilans lipidique et hépatique sur la période 2014-2021**

**Résultats clés :** Près de 80% des cures étaient concernées par un recours aux bilans lipidique et hépatique dans le mois précédant ou le jour d'initiation de la cure. Près de 40% des cures initiales étaient conformes pendant la cure - i.e., qu'elles avaient eu un bilan lipidique et hépatique dans le premier mois puis un bilan tous les 3 mois à partir du deuxième mois de cure - et cette proportion était deux fois plus faible parmi les cures suivantes.

## 10.6 Initiation d'un traitement hypolipémiant

Il a été constaté une initiation de traitement hypolipémiant dans moins de 1% des cures.

## 11. Discussion et conclusion

- **Nombre d'initiations d'un traitement par isotrétinoïne orale et caractéristiques de la population d'étude**

La tendance à la baisse du nombre d'initiations de traitements par isotrétinoïne orale observée entre janvier 2014 et mai 2015 s'est accentuée d'environ 30% suite à la mise en place de la restriction de prescription initiale de juin 2015. Cependant, à partir de 2019, le nombre d'initiations a augmenté de 51% du fait de l'augmentation inattendue des initiations chez les patients âgés de 11 à 24 ans, en particulier chez les femmes. D'autre part, la restriction de la prescription initiale aux dermatologues s'est accompagnée d'un meilleur respect du PPG au prix d'une augmentation des prescriptions chez les femmes en âge de procréer.

Enfin, durant la pandémie COVID-19, le port du masque obligatoire et les modifications de l'hygiène de vie, et le fait que les individus aient pu porter davantage d'attention à leur santé ont pu favoriser l'augmentation du recours à l'isotrétinoïne orale. Une étude ancillaire va être conduite afin d'analyser plus précisément la dynamique des initiations de traitement sur la période 2019-2021 et notamment pendant la pandémie COVID-19, ainsi que le recours à la téléconsultation.

Entre 2014 et 2015, l'isotrétinoïne orale était plus fréquemment initiée chez les hommes que chez les femmes, comme dans une précédente étude menée en France à partir des données de l'Assurance Maladie entre 2007 et 2013 (24). Toutefois, notre étude a montré une inversion du rapport hommes/femmes à partir de 2016 avec un nombre d'initiations supérieur chez les femmes, alors que la majorité d'entre elles étaient contraintes aux recommandations du PPG.

- **Adéquation aux différentes recommandations d'utilisation de l'isotrétinoïne orale**

- **Spécialité du prescripteur à l'initiation et aux renouvellements**

Avant juin 2015, la proportion de cures d'isotrétinoïne orale dont la prescription initiale était réalisée par un spécialiste en dermatologie était déjà élevée, et a augmenté de façon significative suite à la mesure de juin 2015. Entre 2014 et 2021, 89,0% des cures étaient initiées par un dermatologue libéral ou un médecin hospitalier et 8,2% par un médecin généraliste libéral. Ces résultats sont concordants avec la précédente étude menée par l'ANSM à partir des données de l'Assurance Maladie entre 2007 et 2013, rapportant que 86,0% des initiations avaient été effectuées par des dermatologues et 13,5% par des médecins généralistes (24).

Sur toute la période d'étude, les renouvellements de prescription étaient pour la majorité d'entre eux réalisés par le même prescripteur que lors de l'initiation (indice de continuité du prescripteur de l'ordre de 93%) ; ce constat avait également été fait sur la période 2007-2013 (24).

Suite à la mesure de juin 2015, il a également été noté qu'une proportion plus importante des traitements initiés par les spécialistes en dermatologie étaient ensuite renouvelés par un médecin généraliste, ce qui reflète une bonne adéquation avec cette mesure recommandant l'initiation du traitement par un spécialiste en dermatologie et le renouvellement par tout type de prescripteur.

Etant donné que la spécialité médicale à l'hôpital n'est pas renseignée avec suffisamment de précision dans le SNDS, dans cette étude comme dans l'étude précédente les spécialistes en dermatologie correspondaient aux dermatologues libéraux et aux médecins hospitaliers, induisant un potentiel biais de classement.

- **Utilisation de l'isotrétinoïne en seconde intention**

Sur la période 2014-2021, seulement un tiers des patients traités par isotrétinoïne orale avait reçu un antibiotique systémique dans les 3 mois et 63,2% dans les 12 mois, 19% avait reçu une antibiothérapie bien menée et 13% une antibiothérapie bien menée associée à un traitement topique dans les 12 mois précédant la cure. Sur la période 2007-2013, il avait été rapporté que 63,4% des initiateurs d'isotrétinoïne avaient eu au moins une délivrance d'un antibiotique systémique indiqué dans l'acné dans l'année précédant l'initiation, ce qui est concordant avec notre résultat (24).

Dans la présente étude, il est probable qu'une partie de ces patients, atteints d'acné très sévère, ait utilisé l'isotrétinoïne orale en première intention, en conformité avec les recommandations de la SFD mises à jour en

2015. Le niveau de sévérité de l'acné n'étant pas disponible dans le SNDS, il n'était pas possible d'estimer la proportion de patients pour lesquels l'isotrétinoïne orale pouvait être indiquée en première intention ; il était toutefois peu probable que cela puisse expliquer que plus d'un tiers des patients n'aient reçu aucune antibiothérapie systémique dans l'année précédant l'initiation de l'isotrétinoïne, car l'acné très sévère ne représente qu'une faible proportion des formes d'acné. Le délai moyen entre la dernière dispensation de l'antibiotique systémique et l'initiation de l'isotrétinoïne était d'environ de 4 mois, et ce même délai avait été rapporté sur la période 2007-2013 (24).

Un autre résultat notable était que l'érythromycine a été dispensée à près de 50% des patients ayant reçu un traitement topique en première intention, alors que l'utilisation d'antibiotiques locaux est normalement limitée dans le traitement de l'acné du fait de l'émergence de bactéries pathogènes résistantes aux traitements antibiotiques. D'autre part depuis 2012, la minocycline est dispensée uniquement à l'hôpital et n'est plus indiquée dans le traitement de l'acné en raison notamment des réactions allergiques cutanées parfois graves. Dans cette étude seulement 0,2% des cures initiales étaient précédées dans les 12 mois par cet antibiotique systémique, dont 0,1% en 2021. De même, malgré des cas d'hypertension intracrânienne bénigne rapportés lors de l'utilisation concomitante d'isotrétinoïne et de tétracyclines, encore 2% des cures par isotrétinoïne orale comportaient au moins une dispensation d'une tétracycline. Cependant, il est possible que certains patients aient eu une dispensation de tétracycline alors qu'ils avaient arrêté leur traitement par isotrétinoïne orale.

- **Renouvellement de la prescription à chaque dispensation**

La recommandation concernant le renouvellement de la prescription à chaque dispensation était quant à elle bien suivie que ce soit pour les cures initiales et les cures suivantes, et parmi les cures des femmes âgées de 11 à 50 ans, près de 98% des dispensations avaient une nouvelle prescription.

- **Respect du PPG**

Dans la présente étude, les femmes en âge de procréer avaient en moyenne 24,5 ans, le Curacné® était la spécialité la plus utilisée (63,7%), le spécialiste en dermatologie était le prescripteur le plus fréquent à l'initiation du traitement (91,1%), la durée moyenne des cures était de 186 jours et la quantité moyenne totale délivrée de 5,4 g. Ces résultats étaient similaires avec la précédente étude menée par l'ANSM sur les données de 2007 à 2013 (25).

Concernant l'utilisation d'une méthode de contraception pendant les cures d'isotrétinoïne, les résultats sont à interpréter avec précaution du fait du non remboursement par l'Assurance Maladie d'un certain nombre de pilules contraceptives de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération, dont des pilules avec un profil anti-acnéique (e.g. Belara®, Jasminelle®, Jasmine®, Yaz®)(26), ainsi que les patchs et les anneaux vaginaux. De plus, le risque thromboembolique associé aux pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération et à Diane 35® et ses génériques a induit une évolution des pratiques de prescription pendant la période d'étude. En effet, dès octobre 2012, l'ANSM recommandait de prescrire en première intention une pilule de 2<sup>ème</sup> génération plutôt qu'une pilule de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération et leva en janvier 2014 les suspensions d'AMM de Diane 35® et ses génériques après un an de restriction (27–29). Aussi, les premiers préservatifs n'ont été remboursés par l'Assurance Maladie qu'à partir de 2018. Il est donc certain que la couverture contraceptive est sous-estimée à partir des données de remboursement de soins. Le recours aux méthodes de contraception de longue durée d'action peut quant à lui être mesuré avec moins de risque de biais de mesure dans le SNDS, car tous les DIU ou implants sont remboursés par l'Assurance Maladie. Dans la présente étude, il a été constaté que la proportion de cures sans aucun moyen de contraception remboursé associé était plus importante pour les cures suivantes que pour les cures initiales.

Concernant la réalisation des tests de grossesse, bien que le nombre de cures d'isotrétinoïne orale respectant le PPG entre 2014 et 2021 ait augmenté, le PPG n'était pas encore suffisamment respecté après janvier 2019 avec deux tiers des dispensations respectant le PPG à l'initiation, 73% pendant la cure et seulement 11% en fin de cure. Sur la période 2007-2013, il avait été rapporté que 63% des femmes avaient eu un test de grossesse à l'initiation et 12% en fin de cure (critères stricts du PPG ; (25)). Ces résultats mettent en lumière le besoin de renforcer le suivi du PPG chez les femmes en âge de procréer, et plus particulièrement en fin de cure. A noter

que dans la présente étude plus de 40 000 cures avaient une durée inférieure ou égale à 30 jours (16%), parmi lesquelles 96% ne respectaient pas le PPG en fin de cure. Il est fort probable que ces patientes n'aient pas débuté l'isotrétinoïne, et par conséquent n'aient pas eu besoin de réaliser un test de grossesse.

La réalisation de modèles multivariés a permis d'identifier un certain nombre de déterminants associés au non-respect du PPG à l'initiation du traitement, pendant et en fin de cure. Premièrement, le non-respect du PPG à l'initiation augmentait significativement lorsque la prescription était réalisée par un médecin généraliste libéral ou un autre prescripteur, comparativement à un spécialiste en dermatologie. Les précédents travaux menés par l'ANSM entre 2007 et 2013 avait également montré cette association (25)). Les résultats étaient similaires pendant et en fin de cure. Il est probable que les dermatologues, habitués à prescrire l'isotrétinoïne, aient une meilleure connaissance de ses effets indésirables et de ses conditions d'utilisation, ainsi une meilleure information et sensibilisation des médecins généralistes pourrait être à nouveau réalisée pour améliorer le suivi des recommandations lors des renouvellements.

Deuxièmement, le risque de non-respect du PPG était supérieur en été, comparé à l'automne. Ce dernier résultat rappelle la nécessité d'éviter la prescription d'isotrétinoïne orale pendant les périodes d'exposition aux UV en raison du risque de photosensibilité, et pendant les périodes de vacances estivales qui semblent être peu propices au suivi des recommandations.

Troisièmement, les femmes âgées de 35 à 50 ans avaient un surrisque de non-respect du PPG à l'initiation, pendant la cure et en fin de cure en comparaison aux femmes âgées de 11 à 24 ans, et ce indépendamment du recours à une contraception longue. Une des hypothèses serait que parmi ces femmes plus âgées, une proportion d'entre elles étaient ménopausées et n'avaient donc pas à être compliantes aux recommandations. A noter qu'aucune association n'avait été trouvée entre l'âge et le non-respect du PPG dans la précédente étude de l'ANSM (25)).

Enfin, une des forces de cette étude était d'avoir pris en compte des facteurs d'accessibilité aux soins et des facteurs socio-économiques dans l'étude des déterminants du non-respect du PPG. Il a été montré que le risque de non-respect du PPG augmentait chez les patientes vivant dans des zones avec un indice de désavantage social élevé (FDep) à l'initiation et pendant la cure, et chez les patientes bénéficiaires d'une CMU-c/ACS pendant la cure et en fin de cure. Aucune association entre le FDep et le non-respect n'a été rapportée dans la précédente étude de l'ANSM (25). Un autre résultat intéressant était que le non-respect du PPG à l'initiation, pendant la cure et en fin de cure diminuait lorsque les patientes résidaient dans des territoires avec une bonne accessibilité aux médecins généralistes libéraux et aux dermatologues.

#### **Autres limites de l'étude**

Cette étude était basée sur les remboursements d'isotrétinoïne orale et il n'était donc pas possible de savoir si l'isotrétinoïne orale était réellement consommée par les patients. Ainsi, pour pallier cette limite, certaines analyses de sensibilité ont été effectuées en excluant les patients avec un traitement d'une durée inférieure à 30 jours.

Afin d'améliorer la mesure du statut socio-économique des patients, très peu détaillé dans les bases du SNDS, l'indice de défavorisation du territoire (FDep) a été décrit et pris en compte dans l'étude des déterminants du non-respect du PPG car il a été rapporté dans la littérature que les facteurs socioéconomiques et territoriaux étaient associés au niveau d'accès aux soins et aux comportements de santé (30,31).

Les tests de grossesse en vente libre dans les officines ne faisant pas l'objet de remboursement n'ont pas pu être identifiés et la réalisation des tests de grossesse reposait uniquement sur le remboursement du dosage de l'hormone  $\beta$ HCG sérique et urinaire en laboratoire.

#### **Conclusion**

La mise en place de la restriction de la primo-prescription de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues de juin 2015 était associée à une diminution du nombre d'initiations d'isotrétinoïne orale, à une augmentation du nombre de cures avec une prescription initiale réalisée par un spécialiste en dermatologie, et à un meilleur respect des recommandations du PPG relatif à la réalisation des tests de grossesse. A l'inverse, depuis 2019, une importante

augmentation du nombre d'initiations d'isotrétinoïne orale a été observée. La mise à jour des MARR par l'ANSM en 2019 n'a pas eu de réel effet sur le respect du PPG.

Cette étude souligne que le respect du PPG concernant la réalisation des tests de grossesse était non optimal sur la période 2014-2021, d'autant plus en fin de cure. Toutefois, la prescription initiale par un spécialiste en dermatologie et une meilleure accessibilité aux médecins étaient associés à une augmentation de la réalisation des tests de grossesse. Une attention particulière doit être portée aux femmes âgées de 35 à 50 ans, aux populations vivant dans des territoires défavorisés et à la saison lors de l'initiation.

## 12. Annexes

### Annexe 1 : Indice territorial de désavantage social (FDep) (32)

Le concept de désavantage social a été initialement défini par Townsend comme un « *état observable et démontrable de désavantage relatif face à la communauté locale ou à l'ensemble de la société à laquelle appartient l'individu, la famille ou le groupe* » (33).

L'indice FDep ou un indice de défavorisation sociale est constitué de 4 variables issues du recensement de la population (Insee) et les données de déclarations d'impôt :

- Taux de chômage dans la population active de 15 à 64 ans
- Taux d'ouvriers dans la population active de 15 à 64 ans
- Taux de bacheliers dans la population non scolarisée des plus de 15 ans
- Revenu médian déclaré par Unité de Consommation.

L'indice a tout d'abord été calculé à l'échelle des communes, puis a été agrégé aux échelles des cantons et des régions en calculant la moyenne pondérée par les populations des communes. Le territoire a par la suite été divisé en quintiles de FDep, représentant chacun environ 20% de la population.

La méthode de construction de l'indice proposé permet de résumer l'hétérogénéité socioéconomique du territoire sans lien a priori avec la mortalité.

## Annexe 2 : Codes ATC, LPPR, NABM et CCAM d'intérêt

<b>Antécédent d'hystérectomie, ovariectomie bilatérale ou ligature/ablation des trompes</b>	
Codes CCAM	JKFA001, JKFA012, JKFA014, JKFA024, JKFA029, JKFA032, JKFC002, JKFC006 JKFA002, JKFA004, JKFA005, JKFA006, JKFA007, JKFA013, JKFA015, JKFA018, JKFA021, JKFA025, JKFA026, JKFA028, JKFC003, JKFC005, JNFA001 JJPA003, JJPA004, JJPC003, JJPC004, JJPE001 JJFC009, JJFA005 JJFA004, JJFC010 JKFA020, JKFA023, JKFA027 JKND001, JKNE001, JLMA001, JLMA002, JLMA003, JLMA004, JLMA005, JLMC001
<b>Antibiotiques systémiques indiqués dans le traitement de l'acné</b>	
Codes ATC	J01AA02, J01AA04, J01AA08, J01FA01
<b>Traitements topiques indiqués dans le traitement de l'acné</b>	
Codes ATC	D10AB02 D10AD01, D01AD03, D10AD04, D10AD53, D10AD03 D10AE01 D10AF01, D10AF02, D10AF51 D10AX03
<b>Test de grossesse</b>	
Codes NABM	7402 7317 7401
<b>Contraception</b>	
Codes ATC	G02BA03 G02BB01 G03AA05, G03AA06, G03AA07, G03AA09, G03AA10, G03AA11, G03AA12, G03AA13, G03AA14, G03AA15 G03AB03, G03AB04, G03AB06, G03AB08, G03AB09 G03AC01, G03AC03, G03AC06, G03AC07, G03AC08, G03AC09, G03AC10 G03DB03, G03DB04, G03DB06, G03DB07, G03DB08 G03HA01, G03HB01
Codes CCAM	JKGA001 JKGC001 JKGD001, JKGD004 JKGE001 JKKD001 JKLD001 JLLD001 QZGA002 QZLA004
Codes LPPR	1101186, 1170684, 1195170 1103802 1101938, 1103848, 1106752, 1111760, 1120717, 1121125, 1122283, 1125749, 1128370, 1132519, 1132531, 1133915, 1134760, 1135890, 1146770, 1152960, 1158536, 1167363, 1171407, 1173062, 1187615, 6172819, 6184840, 6186566, 6186572
<b>Suivi biologique</b>	
Codes NABM	0580, 2001, 0590, 0996 0517, 0522, 0516

---

**Traitements hypolipémiants**

---

Codes ATC

C10AA01, C10AA03, C10AA04, C10AA05, C10AA07, C10AA08,  
C10AB02, C10AB04, C10AB05, C10AB08  
C10AC01, C10AC02  
C10AD02  
C10AX03, C10AX06, C10AX09, C10AX12, C10AX13, C10AX14  
C10BA02, C10BA05, C10BA06  
C10BX02, C10BX03

---

**Annexe 3 : Résultats du modèle ARIMA évaluant l'effet de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015 et de la mise à jour des MARR par l'ANSM en janvier 2019 sur le nombre d'initiations d'isotrétinoïne orale**

	Fonction d'intervention	Coefficient	Intervalle de confiance à 95%	Valeur de p
<b>Mesure de juin 2015</b>	Step 1	-205,0	-950,3 ; 540,3	0,589
	Ramp 1	-29,57	-54,9 ; -4,2	0,022
<b>Mesure de janvier 2019</b>	Step 2	322,93	-533,5 ; 1179,4	0,450
	Ramp 2	50,92	8,0 ; 93,81	0,020

**Annexe 4 : Résultats du modèle ARIMA évaluant l'effet de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015 sur le nombre de cures avec une prescription initiale par un dermatologue libéral ou un médecin hospitalier**

	Fonction d'intervention	Coefficient	Intervalle de confiance à 95%	Valeur de p
<b>Cures initiales</b>	Step	2,932	1,710 ; 4,153	<0,001
	Ramp	-0,070	-0,231 ; 0,091	0,392
<b>Cures suivantes</b>	Step	2,401	-0,031 ; 4,833	0,053
	Ramp	0,342	0,058 ; 0,627	0,018

**Annexe 5 : Résultats du modèle ARIMA évaluant l'effet de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015 et de la mise à jour des MARR par l'ANSM en janvier 2019 sur la proportion de cures respectant les critères stricts du PPG à l'initiation**

		Fonction d'intervention	Coefficient	Intervalle de confiance à 95%	Valeur de p
<b>Cures initiales</b>	Mesure de juin 2015	Step 1	2,445	1,315 ; 3,576	<0,001
		Ramp 1	0,042	0,00578 ; 0,078	0,023
	Mesure de janvier 2019	Step 2	-0,088	-1,368 ; 1,192	0,893
		Ramp2	0,037	-0,018 ; 0,092	0,186
<b>Cures suivantes</b>	Mesure de juin 2015	Step 1	7,326	3,693 ; 10,959	<0,001
		Ramp 1	0,998	0,294 ; 1,701	0,005
	Mesure de janvier 2019	Step 2	-0,486	-2,777 ; 1,805	0,677
		Ramp 2	-0,029	-0,111 ; 0,053	0,489

**Annexe 6: Résultats du modèle ARIMA évaluant l'effet de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015 et de la mise à jour des MARR par l'ANSM en janvier 2019 sur le nombre de dispensations respectant les critères stricts du PPG pendant la cure**

		Fonction d'intervention	Coefficient	Intervalle de confiance à 95%	Valeur de p
<b>Cures initiales</b>	Mesure de juin 2015	Step 1	1,032	-0,160 ; 2,223	0,089
		Ramp 1	0,090	0,052 ; 0,129	<0,001
	Mesure de janvier 2019	Step 2	-1,277	-2,492 ; -0,061	0,039
		Ramp2	-0,062	-0,127 ; 0,002	0,058
<b>Cures suivantes</b>	Mesure de juin 2015	Step 1	-0,573	-3,598 ; 2,452	0,710
		Ramp 1	0,245	0,163 ; 0,327	<0,001
	Mesure de janvier 2019	Step 2	-1,302	-4,325 ; 1,721	0,399
		Ramp 2	-0,226	-0,368 ; -0,083	0,0019

**Annexe 7 : Résultats du modèle ARIMA évaluant l'effet de la mesure ANSM de restriction de la prescription initiale aux dermatologues en juin 2015 et de la mise à jour des MARR par l'ANSM en janvier 2019 sur la proportion de cures respectant le critère strict du PPG en fin de cure**

		<b>Fonction d'intervention</b>	<b>Coefficient</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>Cures initiales</b>	Mesure de juin 2015	Step 1	1,727	-0,290 ; 3,743	0,093
		Ramp 1	0,023	-0,048 ; 0,094	0,524
	Mesure de janvier 2019	Step 2	0,597	-1,599 ; 2,793	0,594
		Ramp2	-0,065	-0,198 ; 0,068	0,340
<b>Cures suivantes</b>	Mesure de juin 2015	Step 1	-1,610	-3,015 ; -0,204	0,025
		Ramp 1	0,027	-0,012 ; 0,066	0,171
	Mesure de janvier 2019	Step 2	-0,145	-1,435 ; 1,145	0,826
		Ramp 2	-0,006	-0,073 ; 0,061	0,857

## 13. Références

1. Dréno B. Données récentes sur l'épidémiologie de l'acné. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2010;137 Suppl 2:S49-51.
2. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 1 avr 2020;10:5754.
3. Dagnelie MA, Poinas A, Dréno B. What is new in adult acne for the last 2 years: focus on acne pathophysiology and treatments. *Int J Dermatol*. 2022;61(10):1205-12.
4. ANSM - Programme de prévention des risques de l'isotrétinoïne. 2 mars 2021; Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/content/download/192779/2522659/version/1/file/20210310\\_Presentations\\_isotretinoine\\_audition\\_publique.pdf](https://archiveansm.integra.fr/content/download/192779/2522659/version/1/file/20210310_Presentations_isotretinoine_audition_publique.pdf)
5. Société Française de Dermatologie. Algorithme de recommandations de prise en charge de l'acné - Actualisation octobre 2015 [Internet]. 2020 [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-acn%C3%A9>
6. Dessinioti C, Zouboulis CC, Bettoli V, Rigopoulos D. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. 2020;13.
7. ANSM. Traitement contre l'acné sévère avec isotrétinoïne orale : l'ANSM informe d'un risque potentiel de troubles neuro-développementaux en cas d'exposition pendant la grossesse [Internet]. 2021 [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-contre-lacne-severe-avec-isotretinoine-orale-lansm-informe-dun-risque-potentiel-de-troubles-neuro-developpementaux-en-cas-dexposition-pendant-la-grossesse>
8. ANSM. Restriction de la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale aux dermatologues [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Restriction-de-la-prescription-initiale-de-l-isotretinoine-orale-aux-dermatologues-Point-d-Information>
9. Rouzès A, Jonville-Béra AP. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi. *Therapies*. janv 2014;69(1):53-63.
10. ANSM. Rétinoïdes: mise à jour des informations sur la tératogénicité et les troubles psychiatriques [Internet]. 2018 [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/retinoïdes-mise-a-jour-des-informations-sur-la-teratogenicite-et-les-troubles-psychiatriques>
11. ANSM. Isotrétinoïne - Mesures additionnelles de réduction du risque validées par l'ANSM et diffusées par le(s) laboratoire(s) exploitant(s) le(s) médicament(s) [Internet]. 2019 [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/isotretinoine>
12. Risques associés à l'isotrétinoïne, médicament contre l'acné sévère : l'ANSM réunit un comité d'experts pour renforcer l'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Actualite/Risques-associes-a-l-isotretinoine-medicament-contre-l-acne-severe-l-ANSM-reunit-un-comite-d-experts-pour-renforcer-l-information>
13. Isotrétinoïne : trop de grossesses encore exposées [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/63842/0/NewsDetails.aspx?page=1>
14. Weill A, Dalichamp M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 10 mai 2016;353:i2002.

15. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* août 2017;26(8):954-62.
16. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health.* 22 janv 2009;9:33.
17. Vollmer WM, Xu M, Feldstein A, Smith D, Waterbury A, Rand C. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. *BMC Health Serv Res.* 12 juin 2012;12:155.
18. Dima AL, Dediu D. Computation of adherence to medication and visualization of medication histories in R with AdhereR: Towards transparent and reproducible use of electronic healthcare data. *PLoS One.* 2017;12(4):e0174426.
19. Breslau N, Reeb KG. Continuity of care in a university-based practice. *J Med Educ.* oct 1975;50(10):965-9.
20. Barlet, M, Coldefy, M, Collin, C, Lucas-Gabrielli, V. L'accessibilité potentielle localisée (APL) : une nouvelle mesure de l'accessibilité aux soins appliquée aux médecins généralistes libéraux en France. 2012.
21. Drees. Accessibilité Potentielle Localisée (APL) aux pharmaciens libéraux [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://data.drees.solidarites-sante.gouv.fr/explore/dataset/accessibilite-potentielle-localisee-apl-aux-pharmaciens-liberaux/>
22. Schaffer AL, Dobbins TA, Pearson SA. Interrupted time series analysis using autoregressive integrated moving average (ARIMA) models: a guide for evaluating large-scale health interventions. *BMC Med Res Methodol.* 22 mars 2021;21(1):58.
23. Hyndman RJ, Khandakar Y. Automatic Time Series Forecasting: The forecast Package for R. *J Stat Softw.* 29 juill 2008;27:1-22.
24. ANSM. Etude des prescriptions d'isotrétinoïne orale en France [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9af2d137d2a58cc7cb3d38815aebd5fd.pdf](https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9af2d137d2a58cc7cb3d38815aebd5fd.pdf)
25. ANSM. Etude sur le respect des recommandations relatives aux tests de grossesse du programme de prévention des grossesses de l'isotrétinoïne orale en France [Internet]. 2015 mars. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7bf2b95ea048e3da0843d14187bb8019.pdf](https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7bf2b95ea048e3da0843d14187bb8019.pdf)
26. Contraception hormonale orale : dispensation en officine [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1720982/fr/contraception-hormonale-orale-dispensation-en-officine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1720982/fr/contraception-hormonale-orale-dispensation-en-officine)
27. ANSM. Quelles ont été les principales étapes de la ré-évaluation des pilules estroprogestatives ? [Internet]. [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-ont-ete-les-principales-etapes-de-la-re-evaluation-des-pilules-estroprogestatives/\(offset\)/2](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelles-ont-ete-les-principales-etapes-de-la-re-evaluation-des-pilules-estroprogestatives/(offset)/2)
28. ANSM. Contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse : prescription des pilules de 2e génération contenant du lévonorgestrel en première intention - Point d'information. [Internet]. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Contraceptifs-oraux-combines-et-risque-de-thrombose-veineuse-prescription-des-pilules-de-2e-generation-contenant-du-levonorgestrel-en-premiere-intention-Point-d-information>
29. ANSM. Diane 35 et ses génériques [Internet]. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/diane-35-et-ses-generiques>

30. Santé Publique France. Les inégalités sociales et territoriales de santé [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-inegalites-sociales-et-territoriales-de-sante>
31. Braveman P, Gottlieb L. The social determinants of health: it's time to consider the causes of the causes. *Public Health Rep Wash DC* 1974. 2014;129(Suppl 2):19-31.
32. Rey, G, Rican S, Jouglu E. Mesure des inégalités de mortalité par cause de décès. Approche écologique à l'aide d'un indice de désavantage social. Numéro thématique. Inégalités sociales de santé. BEH 8-9 [Internet]. 8 mars 2011 [cité 12 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/mesure-des-inegalites-de-mortalite-par-cause-de-deces.-approche-ecologique-a-l-aide-d-un-indice-de-desavantage-social.-numero-thematique.-inegalite>
33. Townsend P. Deprivation. *J Soc Policy*. 1987;16:125-46.