

MONOGRAPHIE

PrRETIN-A*

Crème et gel de trétinoïne, Ph. Eur.

Comédolytique

Valeant Canada S.E.C.
4787, rue Levy
Montréal (Québec) H4R 2P9
Canada

Numéro de contrôle : 153970

DATE DE RÉDACTION :
21 mars 2012

* Marque déposée utilisée sous licence.

MONOGRAPHIE

PrRETIN-A*

Crème et gel de trétinoïne, Ph. Eur.

Comédolytique

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Des études chez l'animal ont démontré que la trétinoïne répond aux mêmes besoins physiologiques que la vitamine A, sauf ceux qui concernent la vue et la reproduction. Les animaux qu'on avait soumis à un régime alimentaire dans lequel la vitamine A avait été remplacée par la vitamine A acide ne présentaient aucune accumulation dans le foie. On peut donc croire que l'acide est la forme assimilée par les tissus et est importante pour la croissance épithéliale et la santé générale, alors que la forme alcool ou l'ester est nécessaire pour la vue et la reproduction.

L'application répétée de vitamine A acide sur la peau durant plusieurs jours a entraîné des modifications cutanées détectables. Initialement, cela se présente comme un érythème léger, suivi de la desquamation de la couche cornée, qui est associée à un amincissement marqué de la couche cornée et au renouvellement cellulaire accru de la peau.

On a noté que l'application locale de vitamine A réduit la kératinisation anormale des orifices folliculaires, et que la vitamine A acide serait plus puissante que l'alcool de vitamine A ou ses esters, quand elle est appliquée localement sous forme d'onguent sur la peau humaine.

Bien que le mode d'action exact de la trétinoïne ne soit pas connu, les observations recueillies jusqu'à présent font penser que la trétinoïne topique réduit la cohésion des cellules folliculaires, entraînant une diminution de la formation de microcomédons. De plus, la trétinoïne stimule l'activité mitotique et augmente le renouvellement des cellules épithéliales folliculaires, entraînant l'extrusion des comédons.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RETIN-A (trétinoïne) est indiqué pour l'application topique dans le traitement de l'acné.

CONTRE-INDICATIONS

RETIN-A (trétinoïne) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à ce médicament.

MISES EN GARDE

Généralités :

Éviter l'usage excessif de RETIN-A (trétinoïne). Pour limiter le risque d'irritation supplémentaire de la peau, éviter tout contact du produit avec les yeux, les paupières, les ailes du nez, la bouche, les muqueuses et toute autre région ne devant pas être traitée. La trétinoïne peut causer l'irritation des régions péribuccales et autres régions cutanées sensibles. Ne pas appliquer la trétinoïne sur la peau gravement enflammée ou des plaies ouvertes.

Éviter si possible l'emploi simultané de produits abrasifs puissants et d'autres traitements cutanés, y compris des lampes solaires.

Une irritation cutanée temporaire peut apparaître chez certains patients, plus particulièrement durant les premières semaines du traitement. Si la réaction est excessive et si la peau devient extrêmement rouge, enflée ou croûteuse, interrompre immédiatement l'utilisation de la trétinoïne.

Une exacerbation peut apparaître, en raison de l'effet médicamenteux sur les lésions profondes déjà existantes. Il s'agit là d'un effet prévisible du traitement. Continuer le traitement.

Utilisation durant la grossesse :

Les femmes en âge de procréer ne doivent utiliser la trétinoïne topique qu'après avoir consulté un médecin et obtenu des conseils sur la contraception. Il est recommandé que les femmes enceintes n'utilisent pas la trétinoïne topique.

On a signalé quelques cas de malformations congénitales chez les enfants nés de femmes exposées à la trétinoïne **topique** pendant la grossesse. On ne dispose pas pour l'instant d'études prospectives satisfaisantes et bien contrôlées ayant été réalisées auprès de femmes enceintes, et le taux sanguin tératogène de trétinoïne n'a pas été établi. Cependant, une étude de cohorte, rétrospective et bien réalisée, portant sur les bébés de femmes exposées à la trétinoïne topique pendant le premier trimestre de grossesse n'a pas indiqué plus de malformations congénitales chez ces enfants que chez les enfants de femmes relevant de la même cohorte qui n'avaient pas été exposées à l'agent.

Des doses de trétinoïne orale correspondant à 1 000 fois et 500 fois la dose topique prescrite chez l'homme et administrées à des rates se sont révélées tératogènes et fœtotoxiques, respectivement.

Neuf études de tératologie sur dix portant sur la trétinoïne topique et réalisées chez des rates et des lapines avec plusieurs formes posologiques n'ont révélé aucun signe de tératogénicité. Dans 1 étude sur 10, les chercheurs ont noté une augmentation des anomalies fœtales, bien qu'ils n'aient pas pu établir de rapport causal clair entre la trétinoïne topique et leurs observations. Quand cette étude a été répétée, les chercheurs n'ont pas observé d'anomalies fœtales. La trétinoïne topique peut entraîner certains effets chez le fœtus (retard de l'ossification et augmentation des côtes surnuméraires). La dose n'entraînant pas d'effet observable chez le fœtus est de 1 mg/kg/jour (200 fois la dose clinique recommandée). [Voir TOXICOLOGIE - Reproduction et tératologie.]

Mères qui allaitent :

On ignore si RETIN-A passe dans le lait maternel. On devra donc faire un choix entre l'interruption du traitement et celle de l'allaitement, en se basant sur l'importance du médicament pour la mère. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, on fera preuve de prudence quand il s'agit d'administrer RETIN-A (trétinoïne) à une femme qui allaite.

PRÉCAUTIONS

Généralités :

RETIN-A (trétinoïne) est strictement réservé à un usage externe.

On peut utiliser des cosmétiques, mais il faut nettoyer à fond les parties traitées avant d'appliquer le médicament. On évitera les produits astringents.

Les patients peuvent éliminer tout poil superflu selon leurs méthodes habituelles (p. ex. épilation, électrolyse, dépilatoires), mais devraient éviter de procéder à ces interventions le soir, avant d'appliquer RETIN-A (trétinoïne), étant donné que cela pourrait entraîner une irritation cutanée.

Les solutions de permanentes, les préparations de cire, et les savons et shampooings médicamenteux peuvent parfois irriter même les peaux normales. On devra bien veiller à ce que ces produits n'entrent pas en contact avec la peau traitée par RETIN-A (trétinoïne).

L'exposition aux rayons solaires et aux lampes solaires à rayons ultraviolets peut accroître l'irritation. Une telle

exposition doit donc être évitée ou réduite au minimum durant le traitement par la trétinoïne. Les personnes qui sont très exposées au soleil en raison de leur travail et celles qui présentent une sensibilité naturelle au soleil doivent faire preuve d'une prudence toute particulière. Quand on ne peut pas éviter l'exposition au soleil, il est recommandé d'utiliser des écrans solaires et des vêtements protecteurs sur les régions traitées.

On a, à l'occasion, signalé des cas d'hyperpigmentation ou d'hypopigmentation quand le produit est utilisé au point de causer une irritation grave. Cette réaction est réversible si l'utilisation du médicament est interrompue.

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les enfants.

LES GELS SONT INFLAMMABLES. Il est à noter que le gel de trétinoïne doit être tenu à l'écart de la chaleur et de toute flamme. Le tube doit rester fermé hermétiquement.

Irritation locale :

Il n'est pas recommandé d'instaurer le traitement par RETIN-A (trétinoïne) ou de poursuivre son utilisation en présence d'une irritation cutanée (p. ex. érythème, desquamation, prurit, coup de soleil, etc.), tant que ces symptômes n'ont pas disparu.

Chez certaines personnes sensibles, RETIN-A (trétinoïne) peut entraîner un érythème local grave, une enflure, un prurit, une sensation de chaleur, de brûlure ou de picotement, la formation de cloques ou de croûtes et (ou) une desquamation là où elle est appliquée. Si le degré d'irritation locale le justifie, on demandera au patient d'appliquer le médicament moins fréquemment ou d'arrêter de l'utiliser temporairement.

On a signalé que la trétinoïne cause une irritation grave de la peau atteinte d'eczéma et doit être utilisée avec la plus grande prudence chez les sujets présentant ce problème. Si un patient présente une irritation grave ou persistante, on lui conseillera d'arrêter complètement l'application de RETIN-A (trétinoïne) et, si nécessaire, de consulter un médecin.

Les conditions climatiques rigoureuses, comme le vent, le froid et la faible humidité, peuvent être irritantes pour la peau traitée par RETIN-A (trétinoïne) et peuvent en augmenter la sécheresse.

Interactions médicamenteuses :

L'emploi concomitant de médicaments topiques, de savons ou de nettoyants médicamenteux ou abrasifs, de savons et de cosmétiques très desséchants, ainsi que de produits à forte teneur en alcool, en astringents, en épices ou en chauds doit se faire avec précaution, en raison d'interactions possibles avec la trétinoïne. On doit agir avec une prudence particulière si on utilise en même temps que RETIN-A (trétinoïne) des préparations contenant du soufre,

du résorcinol ou de l'acide salicylique. Il est également conseillé de laisser « reposer » la peau du patient après l'utilisation de ces produits, avant de commencer un traitement par la trétinoïne.

EFFETS INDÉSIRABLES

Un certain degré d'irritation locale est à prévoir. Les effets indésirables signalés le plus souvent sont les suivants : sécheresse de la peau, sensations de brûlure, de picotement et de chaleur, érythème, prurit, éruption cutanée, desquamation et hypo- ou hyperpigmentation temporaires. La formation de cloques et de croûtes sur la peau, l'irritation oculaire et l'œdème sont des effets indésirables qui ont été signalés de façon exceptionnelle. Ces effets étaient habituellement légers ou modérés, généralement bien tolérés et disparaissaient d'eux-mêmes; ils survenaient au début du traitement et diminuaient en général avec le temps, sauf pour ce qui est de la sécheresse de la peau qui avait tendance à persister.

L'allergie de contact réelle à la trétinoïne topique est rare.

On peut prévoir des modifications cutanées indiquant un net effet du médicament. Parmi ces modifications, on note l'érythème bénin et la desquamation de la couche cornée. Chez certains patients très sensibles, la peau peut devenir très érythémateuse, œdémateuse, vésiculeuse ou croûteuse. Dans de tels cas, on doit interrompre l'application de trétinoïne jusqu'au rétablissement complet de la peau. Par la suite, administrer une dose que le patient peut tolérer. Tous les effets indésirables observés sont réversibles quand le traitement est interrompu.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Si le médicament est appliqué de façon excessive, les résultats ne seront ni plus rapides ni meilleurs, et un érythème marqué, une desquamation ou un inconfort peuvent s'installer. RETIN-A (trétinoïne) est destiné uniquement à l'usage topique. En cas d'ingestion accidentelle récente, on doit évacuer le contenu de l'estomac immédiatement en procédant à un lavage gastrique ou en provoquant les vomissements. Tout autre traitement devra être symptomatique. L'ingestion du médicament par voie orale peut entraîner les mêmes effets indésirables que la vitamine A ingérée à dose excessive, y compris des effets tératogènes chez les femmes en âge de procréer. On doit donc procéder à des tests de grossesse chez les femmes en âge de procréer. En cas de réactions indésirables, réduire la quantité ou la fréquence des applications.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Éviter l'usage excessif de RETIN-A (trétinoïne).

Adultes :

Appliquer quotidiennement, de préférence au coucher, sur les régions atteintes préalablement lavées à l'eau et avec un

savon doux non médicamenteux. Les régions traitées ne devront pas être lavées plus de 2 fois par jour. Après lavage, la peau devra être séchée complètement et délicatement, sans être frottée. On devra attendre 20 à 30 minutes avant d'appliquer le médicament. On ne devra appliquer qu'une quantité du médicament suffisante pour recouvrir légèrement les régions atteintes, à l'aide d'une compresse, d'un tampon de coton ou du bout des doigts propres. On évitera la saturation excessive étant donné que l'excédent de médicament pourrait couler dans les yeux, les ailes du nez ou tout autre endroit ne devant pas être traité.

Interrompre le traitement en cas d'inflammation locale grave. Reprendre le traitement quand la réaction a disparu et appliquer la préparation tous les deux jours ou moins souvent. En cas d'inconfort persistant, interrompre complètement le traitement.

La dose d'entretien doit être déterminée d'après le plus petit nombre d'applications capable de prévenir la rechute. Le traitement d'entretien doit être administré quotidiennement pour obtenir les meilleurs résultats possible.

L'application de RETIN-A (trétinoïne) peut entraîner une sensation passagère de chaleur ou de léger picotement. Quand il est administré selon les recommandations, RETIN-A (trétinoïne) peut produire un léger érythème rappelant un léger coup de soleil. Si on doit arrêter temporairement le traitement ou réduire la fréquence des applications, on reprendra le traitement ou on augmentera la fréquence des applications dès que le patient peut tolérer le traitement.

L'application excessive de RETIN-A (trétinoïne) ne donnera pas de résultats plus rapides ni meilleurs. En fait, un érythème marqué, une desquamation ou une certaine gêne peuvent s'ensuivre. En cas d'application excessive accidentelle ou due à un enthousiasme trop marqué, on arrêtera le traitement par RETIN-A (trétinoïne) pendant plusieurs jours avant d'envisager de le reprendre.

Les effets thérapeutiques peuvent être visibles après 2 à 3 semaines d'utilisation, mais il faut parfois attendre plus de 6 semaines de traitement avant d'observer des effets bénéfiques évidents. Pendant les premières semaines de traitement, on peut noter une exacerbation apparente des lésions inflammatoires, due à l'action du médicament sur les lésions profondes, passées jusqu'alors inaperçues. Cette exacerbation ne justifie pas l'arrêt du traitement. Une fois qu'on a obtenu une réponse satisfaisante, on peut la maintenir avec des applications moins fréquentes.

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les enfants.

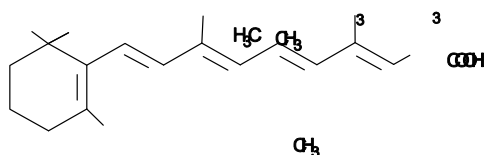
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom commun : trétinoïne

Nom chimique : acide 3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8,-nonatétraénoïque

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{20}H_{28}O_2$

Poids moléculaire : 300,44

Description : La trétinoïne est une poudre cristalline jaune à orange pâle, extrêmement sensible à la lumière et à l'oxygène. Elle est insoluble dans l'eau, et faiblement soluble dans l'alcool et le chloroforme. Sur le plan chimique, la trétinoïne est apparentée à la vitamine A; elle en diffère uniquement par le groupe carboxyle terminal de la chaîne latérale.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver dans un contenant fermé lorsqu'elle n'est pas utilisée, entre 15 et 25 °C.

PRÉSENTATIONS

RETIN-A (trétinoïne) est offert en gel aux concentrations de 0,025 % et 0,01 %, dans des tubes de 30 g.

RETIN-A (trétinoïne) est également offert en crème aux concentrations de 0,1 %, 0,05 %, 0,025 % et 0,01 %, dans des tubes de 30 g, dans une base neutre hydrophile.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

QU'EST-CE QUE L'ACNÉ?

L'acné est une maladie courante. Elle touche d'une façon ou d'une autre 90 % des gens à un moment quelconque de leur vie. Il ne s'agit pas seulement d'une maladie de l'adolescence. Certains sujets peuvent en être atteints pour la première fois dans la vingtaine, voire plus tard. Chez certains, elle se prolonge jusqu'à l'âge adulte. Chez la plupart des personnes, l'acné disparaît toutefois avec le temps.

L'acné est une maladie des glandes sébacées. On trouve le plus grand nombre de glandes sébacées sur le visage, la poitrine et le dos; l'acné peut donc siéger dans toutes ces régions ou dans l'une ou l'autre d'entre elles.

L'acné se manifeste d'abord par la formation d'un bouchon à l'embouchure de la glande sébacée, appelé comédon. Le comédon est formé de cellules cutanées superficielles, de sébum et de bactéries. Il n'est nullement dû à la saleté ou au manque de propreté. Il peut prendre l'aspect d'un point noir ou d'un point blanc.

MICROCOMÉDON



Après la formation du comédon, une partie du sébum sécrété par la glande passe dans la peau avoisinante, ce qui entraîne une inflammation qui prend la forme d'une enflure rouge appelée papule, pustule ou kyste.

PAPULE



QUELLES SONT LES CAUSES DE L'ACNÉ?

L'acné est causée par différents facteurs.

L'hérédité est le facteur plus important. Que vos parents aient ou non soufferts d'acné, vous pouvez hériter de glandes

sébacées sujettes à l'acné.

L'acné n'est pas due à un déséquilibre hormonal. Vos hormones normales stimulent les glandes sébacées et contribuent à l'acné.

Les bactéries jouent aussi un rôle important. L'acné n'est pas une infection. Toutefois, les bactéries au niveau des glandes sébacées produisent des substances qui, à leur tour, causent l'inflammation caractéristique de l'acné.

Pour obtenir d'autres renseignements sur les causes de l'acné, consultez votre médecin.

COMMENT AMÉLIORER VOTRE ÉTAT

Alimentation

La plupart des dermatologues s'entendent pour dire que l'acné n'est pas causée par l'alimentation. Il est toutefois sage d'éviter les iodures (consommation excessive de sel, de varech, d'algues) qui peuvent aggraver l'acné.

Cosmétiques

Éviter les crèmes cosmétiques, les crèmes hydratantes, les crèmes solaires et le maquillage à base d'huile: tous peuvent aggraver l'acné. Utiliser de la poudre ou du maquillage liquide à base d'eau, sans huile.

Nettoyage

Éviter de trop laver ou de frotter trop vigoureusement la peau pour ne pas aggraver l'acné. Laver doucement et fréquemment pour garder la peau sèche, mais sans l'irriter.

Ne pas toucher

Éviter de gratter ou de toucher les régions atteintes, pour ne pas aggraver l'acné.

PRÉCISIONS SUR LA CRÈME ET LE GEL RETIN-A

DE QUOI S'AGIT-IL?

Le gel et la crème RETIN-A contiennent de la vitamine A acide. Ils sont efficaces contre les points noirs, les points blancs et les lésions inflammatoires acnéiques bénignes telles que les papules et les pustules.

EFFETS INDÉSIRABLES

La desquamation, des démangeaisons, une sensation de brûlure ou de piqûre, une rougeur cutanée et une irritation oculaire peuvent se manifester durant les 2 premières semaines de traitement chez certaines personnes. On peut

facilement réduire ces réactions en suivant bien les instructions. Si les effets deviennent très incommodants, suspendre le traitement et consulter son médecin.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

1. **Les femmes en âge de procréer ne doivent utiliser la trétinoïne topique qu'après avoir consulté un médecin et obtenu des conseils sur la contraception. Les femmes enceintes doivent cesser d'utiliser la trétinoïne topique.**
2. La crème ou le gel RETIN-A vous a été prescrit pour votre usage personnel. Ne pas laisser d'autres personnes l'utiliser.
3. La crème et le gel RETIN-A sont réservés à l'usage topique.
4. Ne pas appliquer le gel ou la crème RETIN-A sur les régions de la peau présentant d'autres affections comme l'eczéma, une inflammation cutanée grave ou des lésions ouvertes.
5. Le gel et la crème RETIN-A peuvent rendre la peau plus sensible et accroître la possibilité de coup de soleil. Éviter ou réduire au minimum l'exposition au soleil et aux lampes solaires, car RETIN-A augmente la sensibilité de la peau aux effets défavorables des rayons solaires. Porter des vêtements protecteurs pour sortir au soleil, même les jours couverts. Utiliser aussi un écran solaire sur les régions traitées avec le gel ou la crème RETIN-A.
6. Éviter l'exposition excessive au vent et au froid, car la peau traitée avec la crème ou le gel RETIN-A peut être plus sensible aux extrêmes de température.
7. N'utiliser d'autres médicaments contre l'acné que sur les conseils de son médecin et bien suivre ses instructions.
8. Essayer d'éviter l'utilisation de produits topiques à concentration élevée d'alcool, d'épices ou de chaux, qui pourraient piquer et brûler inutilement la peau traitée.
9. L'application excessive de médicament ne donne pas de meilleurs résultats, et peut entraîner une rougeur marquée, une desquamation et une gêne. Chaque matin, après la toilette, il est recommandé d'appliquer un hydratant avec ou sans écran solaire qui ne risque pas d'aggraver l'acné (non comédogène).
10. **LES GELS SONT INFLAMMABLES.** Il est à noter que le gel RETIN-A doit être tenu à l'écart de la chaleur et de toute flamme. Le tube doit rester hermétiquement fermé.

MODE D'EMPLOI

1. Laver la peau avec un savon doux et sécher délicatement.
2. Attendre 20 minutes avant d'appliquer le médicament, pour laisser à la peau le temps de bien sécher.
3. Appliquer la crème ou le gel RETIN-A une fois par jour, au coucher (ou selon les indications du médecin).
4. Presser une petite quantité (environ la grosseur d'un pois) de RETIN-A sur le bout du doigt. L'étendre sur

- les lésions d'acné. En appliquer suffisamment pour couvrir légèrement toute la région atteinte.
5. Éviter d'appliquer le médicament sur les ailes du nez, la bouche, les yeux ou les muqueuses ou tout autre endroit ne devant pas être traité. Étaler le médicament en s'éloignant de ces régions.
 6. Garder le contenant fermé quand il n'est pas utilisé.
 7. La crème ou le gel devrait devenir invisible presque immédiatement. S'il est toujours visible ou s'écaille après une minute, c'est qu'on en applique trop.
 8. Ne pas appliquer le gel ou la crème RETIN-A au même moment de la journée qu'un autre produit de traitement topique contre l'acné prescrit par le médecin (p. ex. peroxyde de benzoyle ou antibiotique topique).
 9. Après 3 à 6 semaines de traitement, une nouvelle apparition de l'acné peut se produire chez certains patients. À ce stade, il est très important de poursuivre l'usage du gel ou de la crème RETIN-A. Ne pas espérer une guérison du jour au lendemain. On note une amélioration graduelle durant 8 à 12 semaines d'application du gel ou de la crème RETIN-A.

PHARMACOLOGIE

De la vitamine A et de l'acide rétinoïque radiomarqués ont été introduits dans le duodénum de rats.

La vitamine A marquée au C¹⁴ a été retrouvée en grande partie dans la lymphe, tandis que l'acide rétinoïque marqué au C¹⁴ a été retrouvé principalement dans la bile.

Après l'hydrolyse de l'ester, le rétinol est en partie transporté vers d'autres tissus, partiellement conjugué à la β -glucosiduronate, et partiellement oxydé en acide rétinoïque. L'acide rétinoïque peut être partiellement décarboxylé et dégradé davantage, ou former un β -glucuronide, qui est sécrété dans la bile. Une portion des glucuronides est réacheminée au foie par la circulation entérohépatique, mais la principale partie est excrétée dans les fèces. Une petite partie est également éliminée dans l'urine.

Johnson a mené une étude visant à mesurer le degré d'absorption percutanée de l'acide rétinoïque radiomarqué d'application topique chez des personnes en bonne santé et chez des patients atteints de psoriasis ou d'acné. Le degré d'absorption a été évalué en mesurant la quantité de substance radioactive (a) dans l'urine, (b) dans les fèces, (c) dans le plasma, (d) dans le dioxyde de carbone à l'expiration, et (e) demeurant au siège d'application. Les données concernant l'élimination urinaire ont été considérées comme l'indicateur le plus fiable de l'absorption, en raison des faibles taux de radioactivité mesurés dans les autres échantillons examinés. Deux présentations du médicament ont été évaluées, l'une consistant en une concentration de 0,11 % d'acide rétinoïque dans une base de gelée de pétrole, et l'autre consistant en une concentration de 0,11 % d'acide rétinoïque dans une solution contenant un excipient de polyéthylène glycol et d'éthanol. Les deux présentations ont été les mêmes que celles préparées pour les évaluations cliniques sans radioactivité.

L'élimination urinaire de la substance radiomarquée après l'application de l'onguent ou de la solution d'acide rétinoïque a été comparée à celle observée avec l'onguent chez des sujets en bonne santé. De plus, l'absorption totale a été calculée à l'aide des données de Maibach après l'administration i.v. de l'acide rétinoïque. Les résultats suggèrent qu'après une seule application de l'onguent, l'absorption était plus importante (quadruplée) chez les patients atteints de psoriasis que chez les sujets en bonne santé. Une application répétée pendant 10 jours peut augmenter l'absorption jusqu'à 12 fois (comparativement aux sujets en bonne santé), jusqu'à une absorption maximale moyenne de 8 % de la dose administrée.

TOXICOLOGIE

REMARQUE : Le terme « solution d'acide rétinoïque » désigne la préparation antiacnéique à base de vitamine A acide active.

Des études de toxicité aiguë sur l'administration orale ont été menées chez le chien, le rat et la souris afin de comparer les effets d'une solution d'acide rétinoïque à 0,1 % (p/p) à ceux de l'excipient de la préparation antiacnéique à base de vitamine A acide.

Chez le rat, par exemple, la solution d'acide rétinoïque à 0,1 % a été liée à une DL₅₀ aiguë par voie orale de 20,3 mL/kg, et l'excipient, à une DL₅₀ de 20,3 mL/kg.

Les valeurs de la DL₅₀ du produit et de son excipient, après une administration i.v. à la concentration de 0,10 %, ont été de 5,2 mL/kg et 5,0 mL/kg chez la souris, respectivement, et de 8,7 mL/kg et 8,8 mg/kg chez le rat. Il semble donc que l'acide rétinoïque ne contribue pas au potentiel léthal du produit.

Des effets émétiques marqués ont été observés lorsqu'on a administré à des chiens des doses de 5 mL/kg et 10 mL/kg de l'une ou l'autre des présentations à la concentration de 0,1 %.

Les résultats concernant les vomissements ont été disparates à la dose de 1 mL/kg, et les chiens n'ayant pas eu de vomissements à cette dose n'ont présenté subséquemment aucun effet indésirable.

Autant la préparation active que l'excipient ont causé une irritation de la conjonctive légère ou modérée lors de l'instillation dans les yeux de lapins. Aucun effet sur la cornée ou l'iris n'a été observé.

L'effet irritant du médicament sur la peau a été évalué chez le lapin à l'aide d'un test épicutané standard, conformément aux directives émises dans le document « Principles and Procedures for Evaluating the Toxicity of Household Substances ». La solution d'acide rétinoïque (0,1 %) a été associée à un indice d'irritation primaire de 1,40. On la

considère donc comme un irritant primaire léger.

Une étude de toxicité cutanée aiguë a été réalisée chez le lapin, avec des doses uniques allant jusqu'à 9,4 mL/kg de solution d'acide rétinoïque (0,1 %) appliquées pour une exposition de 24 heures sur des régions cutanées abrasées ou intactes. Aucun signe de toxicité générale n'a été observé durant ou après le test.

Une étude de toxicité dermique subaiguë de six semaines a été menée chez le lapin. Durant cette période, des doses de 0,1, 0,5 et 1,0 mL/kg/jour de solution d'acide rétinoïque (0,1 %) ont été appliquées sur des régions cutanées abrasées ou intactes des animaux. On a estimé que les doses quotidiennes administrées étaient de 3 à 30 fois plus élevées que la dose clinique maximale calculée. Les réactions locales observées comprenaient un érythème marqué, une hyperkératose, une momification, une perte d'élasticité et des gerçures cutanées. Ces réactions étaient liées à la dose et ont atteint leur intensité maximale après environ trois semaines. Les animaux ayant reçu la dose élevée et ayant été lavés ont présenté un taux de réactions locales moins important que les animaux ayant reçu la dose élevée qui n'ont pas été lavés. Les réactions locales avaient disparu chez les animaux évalués quatre semaines après l'arrêt de l'application de la solution d'acide rétinoïque. Peu de signes d'irritation persistaient à la fin de la période d'observation.

D'autres observations ont été considérées comme indirectement attribuables à l'irritation produite par les produits testés. Ces effets, liés à la dose, comprenaient un retard de croissance, une baisse des taux d'érythrocyte, d'hémoglobine et d'hématocrite, et une augmentation de la vitesse de sédimentation. Une fréquence accrue des lésions macroscopiques a été observée à l'autopsie dans tous les groupes de traitement. Les examens ophtalmologiques et radiologiques ainsi que les analyses biochimiques n'ont révélé aucun signe de toxicité. L'examen histopathologique des tissus n'a révélé que des modifications cutanées. Aucun signe de toxicité générale directement attribuable à l'application topique de la solution d'acide rétinoïque n'a été observé. Les modifications constatées ont été considérées comme liées aux propriétés irritantes locales connues de l'acide rétinoïque.

Des études menées chez la souris albinos glabre suggèrent que la trétinoïne accélère le pouvoir tumorigène des rayonnements ultraviolets. La signification de cette observation pour l'humain n'est pas claire.

Une étude de 18 mois a évalué quatre groupes de 60 souris glabres. Les groupes II, III et IV ont été exposés quotidiennement à des rayonnements solaires ultraviolets. Les souris ont été exposées à ces rayonnements 2 heures par jour pendant 196 jours consécutifs, à raison de 180 J/m²/jour (dose érythémale efficace, soit environ la moitié de la dose érythémale de rayonnements ultraviolets chez l'humain). Après chaque exposition aux rayonnements ultraviolets, on a effectué une application topique des produits en recouvrant la peau des animaux de chacun des groupes de 100 mL de l'excipient seul (méthanol), ou de l'acide rétinoïque à 0,001 % (AR) ou de l'AR à 0,01 % dans du méthanol. Les animaux du groupe I ont reçu l'excipient seul sans rayonnements ultraviolets. À partir de 20 semaines, on a observé dans les groupes III et IV exposés à des rayonnements ultraviolets et recevant l'AR un nombre considérable de tumeurs; aucune tumeur n'a été observée dans le groupe I. La période latente moyenne avant l'apparition des tumeurs dans le groupe II

ayant reçu l'excipient et exposé aux rayonnements ultraviolets a été plus longue que celle observée dans les groupes recevant l'AR. On ignore le mécanisme par lequel l'AR augmente la photocarcinogénèse.

Dans des tests distincts, les investigateurs n'ont observé aucun signe de phototoxicité liée à l'AR lors d'un examen cutané *in vivo* des souris ou de l'analyse *in vitro* des cellules de levure.

Des études de toxicité cutanées menées chez l'humain ont montré que la solution d'acide rétinoïque (0,1 %) n'a entraîné une sensibilité de contact, une phototoxicité ou une photosensibilisation chez aucun des sujets à l'étude. D'autres études ont permis d'observer les effets locaux prévus, dont un érythème, une sensibilité et une accumulation de sang. Aucun signe de toxicité générale n'a toutefois été observé.

Kligman et ses collègues ont étudié les caractéristiques histologiques d'échantillons de peau normale traités par la vitamine A acide à 0,1 % dans un excipient d'alcool, et ont rapporté les observations suivantes : « Lorsque l'inflammation clinique initiale apparaît, l'épiderme s'épaissit (acanthose) et les cellules cornées conservent leurs noyaux (parakératose). Un changement très caractéristique observé est l'accumulation intercellulaire de fluide causant le repoussement des membranes cellulaires.

Cet œdème intercellulaire notable n'est habituellement pas accompagné de signes de lésions cellulaires. Fait surprenant, l'infiltrat de cellules inflammatoires est limité dans le derme; ces changements sont liés à une inflammation légère.

À des concentrations élevées, on peut observer des lésions graves de l'épiderme avec vésiculation. Au cours de la phase chronique, après une application de plusieurs semaines ou plusieurs mois, les observations typiques sont une acanthose modérée, un épaississement marqué de la couche granuleuse ainsi qu'une couche cornée mince et lâche fréquemment inobservable à la section en coupe. Les modifications dermiques liées à l'inflammation étaient à peine visibles. »

Les études sur l'application topique d'acide rétinoïque chez l'humain n'ont révélé aucun signe d'effets toxiques autres qu'une irritation locale. Un investigateur ayant procédé à l'application topique d'une crème grasse d'acide rétinoïque à 0,1 % chez 53 patients de façon continue pendant jusqu'à 1 an a rapporté une irritation cutanée occasionnelle disparaissant rapidement.

Des études ont été réalisées afin de déterminer la quantité de trétinoïne qui pénètre la peau chez l'humain lors d'une application topique. Ces études ont évalué l'application topique de trétinoïne marquée au C¹⁴ chez des volontaires ayant une peau normale, et d'autres atteints de psoriasis ou d'acné et dont la peau avait présenté des signes d'irritation après des applications répétées de trétinoïne, avant que les études utilisant les substances radiomarquées soient entreprises.

Chez les sujets ayant une peau normale, l'absorption de la solution a été supérieure (de 1,8 fois) à celle de l'onguent. Chez

les patients atteints d'acné, l'absorption a été 6 fois plus importante après une administration unique, et 37 fois plus marquée après une application répétée (durant 10 jours), avec une absorption maximale moyenne de 26 % de la dose administrée.

D'après la radioactivité mesurée au siège d'application, l'absorption maximale moyenne avec l'onguent a été de 4 % chez les sujets ayant une peau normale, de 6 % chez les patients atteints de psoriasis après une administration unique, et de 14 % chez ces mêmes patients après une application répétée (durant 10 jours). L'absorption maximale moyenne avec la solution a été de 14 % chez les sujets ayant une peau normale, de 20 % chez les patients atteints d'acné après une administration unique, et de 1 % chez ces mêmes patients après une application répétée durant 10 jours. Ces résultats fournissent des estimations raisonnables de l'absorption maximale possible; toutefois, ils peuvent surestimer le degré réel d'absorption, puisque l'estimation de la quantité de médicament prélevée sur la peau 6 heures après l'administration était liée à certains problèmes techniques.

Cette étude montre que dans les délais précisés, le degré maximal moyen d'absorption de l'acide rétinoïque administré sous forme d'onguent à base de gelée de pétrole à des patients atteints de psoriasis est d'environ 8 % de la dose, et ne dépasse pas 14 % de la dose administrée. Le degré maximal moyen d'absorption de l'acide rétinoïque administré sous forme de solution à des patients atteints d'acné est d'environ 26 % de la dose administrée, et ne dépasse pas 31 % (en moyenne) de la dose administrée. Sachant que la quantité la plus importante absorbée chez un sujet était de 58 %, que la moyenne élevée d'absorption était de 31 %, et que la quantité maximale appliquée de façon topique était de 1,6 g (valeur arrondie), il est possible de calculer les facteurs d'innocuité de la façon qui suit :

Dose appliquée	1,6 g	1,6 g
Poids des patients	50 kg	50 kg
Concentration du médicament	0,05 %	0,05 %
Degré d'absorption	31 %	58 %
Quantités absorbées	0,005 mg/kg	0,009 mg/kg
Dose sans effet (chez le rat)*	1,0 mg/kg	1,0 mg/kg
Facteurs d'innocuité	200:1	111:1

* L'espèce la plus sensible aux effets tératogènes.

Bien que les données précédentes soient fondées sur l'application éventuelle la plus étendue (tout le visage, le dos et la poitrine) et sur les degrés d'absorption les plus élevés observés de façon expérimentale, il est intéressant de noter que même si 100 % de la dose était absorbée, le facteur d'innocuité serait tout de même de plus de 62 fois cette dose, puisqu'on a déterminé que la dose de 1 mg/kg administrée par voie générale est sûre chez les rates gravides. Si la concentration de trétinoïne était doublée à 0,1 %, le facteur d'innocuité dépasserait encore plus de 31 fois cette dose, avec une absorption de 100 %. À une concentration de 0,1 %, on obtiendrait un facteur d'innocuité de 55:1 calculé en fonction de l'absorption maximale évaluée lors de l'application sur une peau lésée.

Reproduction et tératologie : Dans une étude sur le pouvoir tératogène menée chez le rat, les animaux ont reçu, en gel topique, des doses de trétinoïne de 0,1 ou 1,0 mL/kg/jour à la concentration de 0,05 %, ce qui correspond à 0,05 ou 0,5 mg/kg/jour de médicament pur administré pendant toute la durée de l'organogenèse. On n'a observé aucun signe de toxicité chez la mère, l'embryon ou le fœtus, ni aucun effet tératogène. À la dose la plus élevée, on a observé une hausse des anomalies anatomiques, dont une ossification incomplète des os pariétal, interpariétal et supraoccipital du crâne. Ces observations n'ont pas été considérées comme des effets tératogènes.

L'administration topique d'acide tout-trans-rétinoïque à des rates gravides à des doses de 1, 2,5 ou 5 mg/kg/jour durant l'organogenèse (jours 6 à 16 de la gestation) n'a pas exercé d'effet tératogène, même à des doses toxiques pour la mère ($\geq 2,5$ mg/kg). On a observé des signes de toxicité chez le fœtus à la dose de 5 mg/kg; une augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires a été signalée, de même qu'une diminution du poids corporel.

Une étude sur l'administration dermique menée chez le lapin a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir tératogène et embryotoxique de trois préparations de trétinoïne à 0,1 % (onguent, crème et solution à base d'alcool). Le médicament a été appliqué sur une région rasée du dos des animaux aux doses suivantes : 150 et 600 mg/kg dans le cas de l'onguent, 50 et 200 mg/kg dans le cas de la crème, et 0,4 et 1,6 mL/kg dans le cas de la solution. Un érythème bien défini a été signalé chez tous les animaux ayant reçu la dose élevée de l'onguent et de la crème, et ce, du deuxième au dernier jour de traitement. Un érythème plus léger a été observé chez les animaux ayant reçu la solution à la dose de 1,6 mL/kg. Un léger œdème n'a été observé, à l'examen réalisé à la fin de la période de traitement, que chez les animaux ayant reçu l'onguent à la dose élevée. Dans tous les cas, l'effet indésirable s'est résorbé rapidement et n'était plus visible à la fin de la gestation. L'application quotidienne sur le dos de lapins blancs de Nouvelle-Zélande des jours 6 à 18 de la gestation de doses d'acide rétinoïque allant jusqu'à 600 mg/kg dans le cas de l'onguent, 200 mg/kg dans le cas de la crème et 1,6 mL/kg dans le cas de la solution n'ont produit aucune activité tératogène ni aucun effet indésirable au sevrage. La crème et la solution aux doses élevées ont entraîné une légère augmentation de l'embryotoxicité, mais cet effet est peu susceptible d'être observé en pratique clinique.

Dans une étude distincte sur le pouvoir tératogène menée chez le lapin, les animaux ont reçu, en gel topique, des doses de trétinoïne de 0,1 ou 1,0 mL/kg/jour à la concentration de 0,05 %, ce qui correspond à 0,05 ou 0,5 mg/kg/jour de médicament pur administré pendant toute la durée de l'organogenèse. Une irritation modérée ou grave liée à la dose a été observée chez les mères. On a observé une légère augmentation de la résorption dans le groupe recevant la dose élevée, et une augmentation liée au traitement des cas d'ossification incomplète de l'os pariétal, tel que noté précédemment chez le rat. On n'a observé aucun signe de tératogénicité.

Une étude menée chez le lapin et utilisant des doses topiques de 0,05 et 0,5 mg/kg/jour de trétinoïne (RENOVA à raison de 1 mL/kg/jour aux concentrations de 0,005 % et 0,05 %, respectivement) a été réalisée afin d'évaluer la toxicité embryofœtale et le pouvoir tératogène. RENOVA ne s'est pas avéré tératogène aux doses toxiques pour la mère allant

jusqu'à 0,5 mg/kg (100 fois la dose clinique). Une toxicité marquée a été observée chez la mère (irritation cutanée grave, diminution du poids corporel) aux doses de 0,05 et 0,5 mg/kg/jour. À la dose élevée (0,5 mg/kg/jour de trétinoïne), on a observé une incidence accrue d'avortements spontanés et de toxicité fœtale (diminution du poids corporel et augmentation de la résorption probablement secondaire à la toxicité maternelle).

Une étude menée chez le rat et portant sur une présentation topique expérimentale de trétinoïne aux doses de 0,2, 0,5 et 1,0 mg/kg/jour a été effectuée afin d'évaluer la toxicité embryofœtale et le pouvoir tératogène. On a observé des effets toxiques chez la mère dans tous les groupes de traitement. Aucun effet indésirable sur la viabilité embryofœtale, le poids corporel du fœtus ou la morphologie fœtale n'a été observé aux doses évaluées.

Une étude menée chez le lapin et portant sur l'administration topique de la même présentation expérimentale de trétinoïne aux doses de 0,2, 0,5 et 1,0 mg/kg/jour a été réalisée afin d'évaluer la toxicité embryofœtale et le pouvoir tératogène. Les lapins ont porté des collets élisabéthains durant la période de traitement. On a observé des effets toxiques chez la mère dans tous les groupes de traitement. L'évaluation de l'incidence de certains effets précis chez le fœtus a révélé un lien avec les doses de 0,5 et 1,0 mg/kg/jour. Ces effets comprenaient une dilatation légère ou modérée du ventricule cérébral latéral ou du troisième ventricule cérébral et une hydrocéphalie, et, chez ces fœtus, une fissure palatine, une hémorragie cérébrale ou des déformations des membres et (ou) des côtes. Un lien de cause à effet entre le traitement topique et ces effets n'a pas pu être établi, puisque les observations chez le fœtus n'étaient pas uniformément liées à la dose, que l'exposition par voie orale ou par inhalation n'a pu être écartée, et que l'hydrocéphalie est un phénomène spontané connu chez le lapin. Une étude de suivi a donc été planifiée pour faire la lumière sur les causes de ces altérations fœtales.

Dans l'étude de suivi menée chez le lapin, les animaux ont été exposés à des doses topiques de 0,5 et 1,0 mg/kg/jour de la présentation expérimentale de trétinoïne à raison de 6 h/jour, ou de 1,0 mg/kg/jour à raison de 24 h/jour. Les animaux exposés pendant 6 h/jour ont été maintenus en contention durant la période d'exposition au médicament, mais non les animaux exposés pendant 24 h/jour. Des effets toxiques ont été observés chez la mère dans tous les groupes de traitement. Aucune anomalie fœtale n'a été constatée dans les groupes exposés au médicament. Il est donc possible que les altérations fœtales observées dans l'étude précédente aient été des événements spontanés, ou qu'elles aient été attribuables à l'ingestion orale du produit pendant l'étude.

L'administration orale de trétinoïne à des rates gravides aux doses de 1,0 ou 2,5 mg/kg/jour durant l'organogenèse n'a entraîné aucun effet maternel toxique. La dose la plus élevée n'a été associée qu'à une augmentation modeste de la mortalité intra-utérine. On a observé un accroissement lié au traitement, mais non à la dose, des anomalies anatomiques telles qu'une augmentation des côtes ou une sternèbre. Ces deux doses de trétinoïne n'ont pas nui à l'implantation ou au poids fœtal, et n'ont pas entraîné d'effets tératogènes.

Dans une autre étude, des rates gravides ont reçu par voie orale une suspension d'acide tout-trans-rétinoïque à des doses de 1, 2,5, 5 ou 10 mg/kg/jour des jours 6 à 15 de la gestation. On a observé une augmentation des cas de fente palatine à la dose de 10 mg/kg.

L'administration orale de trétinoïne durant la gestation a entraîné des anomalies liées à la dose et au stade de développement du fœtus chez de nombreuses espèces. Dans des études de tératologie (segment II) menées chez le rat Wistar ayant reçu le médicament par voie orale ou cutanée, des malformations fœtales manifestes ont été observées uniquement après l'administration orale de 10 mg/kg de trétinoïne, un fœtus de chacune des trois portées ayant présenté une fente palatine. Aucune malformation fœtale n'a été rapportée après l'administration par voie orale ou cutanée de trétinoïne aux doses de 1, 2,5 ou 5 mg/kg. Les doses par voie orale ou cutanée > 2,5 mg/kg de trétinoïne ont entraîné une augmentation de l'incidence des modifications du squelette chez le fœtus (plus importante avec la prise orale), p. ex. des côtes vestigiales. Les modifications du squelette, même si elles sont liées au traitement, ne sont pas considérées comme des effets tératogènes, mais plutôt comme des variations segmentaires des schémas de formation embryonnaire, et ne sont donc pas incompatibles avec un développement normal. Même si la prise orale de trétinoïne a entraîné une incidence plus élevée d'effets sur le fœtus que l'administration cutanée de trétinoïne, dans l'ensemble la dose sans effet observable sur le fœtus est de 1 mg/kg pour l'administration par voie orale ou cutanée (200 fois la dose clinique estimée). Les résultats des deux études susmentionnées sont cohérents avec les résultats de nombreuses études antérieures.

RÉFÉRENCES

1. Leyden JJ, Shalita AR. Rational therapy for acne vulgaris: An update on topical treatment. *J Am Acad Dermatol* 1986; 907-15.
2. Mandy SH. Tretinoin in the preoperative and postoperative management of dermabrasion. *J Am Acad Dermatol* 1986; 878-9.
3. Mills Jr OH, Kligman AM. Assay of Comedolytic Activity in Acne Patients. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1983; 63(1):68-71.
4. Thomas III JR, Doyle JA. The therapeutic uses of topical vitamin A acid. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4(5):505-12.
5. Brookes DB, Moffitt RM, Sheil LP, Flowers IM, Poulter GA. *Br J Clin Pract* 1978; 32(12):349-52
6. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Vitamin A Acid: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in the Topical Treatment of Acne Vulgaris. *Drugs* 1977; 14:401-19.
7. Krishnan, G. Comparison of Two Concentrations of Tretinoin Solution in the Topical Treatment of Acne Vulgaris. *Practitioner* 1976; 216:106-9.
8. Shalita AR. Acne vulgaris: not curable but treatable. *Mod Mec* 1975; 66-76.
9. Mandy SH. The Art of Tretinoin Therapy in Acne. *Ther Clin* Dec 1974; 14:855-7.
10. Bradford LG, Montes, LF. Topical Application of Vitamin A Acid in Acne Vulgaris. *South Med J* June 1974; 67(6):683-7.
11. Kligman AM, Mills OH, Leyden JJ. Acne Vulgaris. A Treatable Disease. *Postgrad Med* 1974; 55(2):99-105.
12. Shroff HJ, Shroff JC. Retinoic Acid in the Treatment of Acne Vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol* 1974; 40(2):51-3.
13. Simpson JR, Trusted HW, Watts AB, Wilkinson DS. Clinical experience with 0.025% retinoic acid solution ('Retin-A') in the topical treatment of acne. *Curr Med Res Opin* 1973; 1(8):485-8.
14. Pedace FJ, Stoughton R. Topical Retinoic Acid in Acne Vulgaris. *Br J Derm* 1971; 84:465-9.
15. Fry L, MacDonald A, McMinn RHM. Effect of Retinoic Acid in Psoriasis. *Br J Derm* 1970; 83:391.
16. Kligman AM, Fulton JE, Plewig G. Topical Vitamin A Acid in Acne Vulgaris. *Arch Derm* 1969; 99:469.
17. Frost P, Weinstein GD. Topical Vitamin A Acid for scaling dermatoses. *Clin Res (National Meeting Abstracts)* 1968; 16(2):255
18. Zilem M, De Luca HF. Retinoic Acid: Some aspects of growth-promoting activity in the albino rat. *J Nutrition* 1968; 94:302.
19. Nath K, Olson JA. Natural occurrence and biological activity of Vitamin A derivatives in rat bile. *J Nutrition* 1967; 93(4):461.
20. Giroud A. Vitamin A and teratogenicity. *Bull Schweiz Akad Med Wiss.* 1964 20:440-50.

21. Howell JMcC, Thompson JN, Pitt GAJ. Histology of the lesions produced in the reproductive tract of animals fed a diet deficient in Vitamin A alcohol but containing Vitamin A acid. II. The female rat. *J Reprod Fertil* 1964; 7:251.
22. Juneja HS, Murthy SK, Ganguly J. Effect of retinoic acid on the reproductive performances of male and female rats. *Indian J Exp Biol* 1964; 2(3):153.
23. Thompson HN, Howell J McC, Pitt GAJ. Vitamin A and reproduction in rats. *Proc Royl Soc* 1964; 159B:510
24. Howell JMcC, Thompson JN, Pitt GAJ. Histology of the lesions produced in the reproductive tract of animals fed a diet deficient in Vitamin A alcohol but containing Vitamin A acid. 1. The male rat. *J Reprod Fertil* 1963; 5:159.
25. Beer P. Investigations on the effect of Vitamin A acid. *Dermatologica* 1962 124:192.
26. Murray TK. Potency of Vitamin A acid in the vaginal smear assay. *Proc Soc Exptl Biol Med* 1962; 111:609.
27. Stuttgart Von G. Local treatment of keratoses with Vitamin A acid. *Dermatologica* 1962; 124:65.
28. Dowling JE. The biologic activities of Vitamin A acid. *Am J Clin Nutr* 1961; 9:23.
29. Giroud A, Martinet M. Ocular malformations with fibrosis of the vitreous body in rabbit embryos subjected to hypervitaminosis A. *Bulletin de la Société d'ophtalmologie de Paris*. 1959; 3:191-201.
30. Giroud A, Martinet M. Teratogenesis produced by hypervitaminosis A in rats, mice, guinea pigs, and rabbits. *Arch Françaises de pédiatrie*, 1959; 16:971-75.
31. Giroud A, Martinet M. Repercussions of hypervitaminosis A in rabbit embryos. *Comptes rendus des séances*, 1958; 152:931.
32. More T. Vitamin A acid. Vitamin A. *Elsevier Publ Co*, N.Y. 1957; 282-3.
33. Fulton J, Gross PR, Cornelius CE, Kligman AM. Darier's disease - Treatment with topical Vitamin A acid. Dept. of Dermatology, Hospital of the University of Pennsylvania, Duhring Laboratories, Philadelphia, Pa.