

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrVITAMIN A ACID

Gel de trétinoïne, norme du fabricant
0,01 % p/p, à 0,025 % p/p et à 0,05 % p/p

Traitement topique de l'acné

Bausch Health, Canada Inc.
2150 St-Elzear Blvd. West
Laval, Québec
H7L 4A8

Date de révision:
29 septembre 2020

Numéro de contrôle #: 238421

NOM DU MÉDICAMENT

PrVITAMIN A ACID

Gel de trétinoïne, norme du fabricant
0,01 % p/p, à 0,025 % p/p et à 0,05 % p/p

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Traitement topique de l'acné

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

On s'intéresse à la vitamine A administrée par voie orale pour le traitement de l'acné depuis une trentaine d'années à la suite de la publication d'un rapport par Straumfjord¹ et de travaux de science fondamentale qui sont venus étayer le bien-fondé théorique de son emploi dans la réduction de l'hyperkératose. Hunter et Pinkus² ont montré que le traitement oral à l'aide de la vitamine A entraînait chez l'humain une baisse du nombre de kératinocytes dans la couche cornée. Fell et Mellanby³ ont observé qu'à des doses excessives, la vitamine A entraînait une suppression de la kératinisation dans les cultures de tissu. Ces constatations ont mené à la formulation d'une hypothèse selon laquelle la vitamine A serait antikératinisante.

Comme moyen de réduire les effets toxiques de la vitamine A prise par voie orale, on a proposé de recourir à la voie topique, et un certain nombre de formes topiques de vitamine A ont été mises à l'essai. VITAMIN A ACID s'est révélé la forme la plus efficace en raison de son effet exfoliant supérieur.

VITAMIN A ACID possède un effet kératolytique très marqué selon Von Beer⁴ et Von Stuttgen⁵, d'où son emploi pour traiter un certain nombre de troubles dermatologiques. Il a été mis à l'essai avec succès par Kligman et coll.⁶ dans le traitement de l'acné juvénile, l'hyperkératose folliculaire étant considéré comme un stade initial de l'acné.

INDICATION ET USAGE CLINIQUE

Le gel VITAMIN A ACID est indiqué pour le traitement topique de l'acné juvénile, surtout des stades I, II et III, où il y a prédominance de comédons, de papules et de pustules.

CONTRE-INDICATION

On doit cesser l'emploi du gel si on observe des réactions d'hypersensibilité à l'un ou l'autre de ses ingrédients.

MISES EN GARDE

Emploi durant la grossesse : La femme en âge de procréer ne doit employer VITAMIN A ACID qu'après avoir été conseillée en matière de contraception. On recommande à la femme enceinte de ne pas utiliser VITAMIN A ACID par voie topique. On a signalé à de rares occasions des malformations congénitales chez des nourrissons dont les mères avaient reçu un traitement topique par la trétinoïne durant la grossesse. Toutefois, il n'existe aucune étude prospective bien conçue sur l'emploi topique de la trétinoïne durant la grossesse. Les résultats d'une étude rétrospective menée chez des mères ayant reçu de la trétinoïne par voie topique au cours du premier trimestre de grossesse n'ont démontré aucune augmentation de la fréquence des malformations congénitales. Les résultats des études tératologiques portant sur le rétinoïde administré par voie topique à des rats et à des lapins ne sont pas concluants. Comme pour tous les rétinoïdes, la trétinoïne administrée à fortes doses par voie orale est tératogène.

Quand on applique VITAMIN A ACID, on prendra soin d'éviter le contour des yeux, de la bouche, les ailes du nez et les muqueuses. L'emploi topique peut entraîner une rougeur locale marquée et l'exfoliation au lieu d'application. Selon le degré d'irritation locale, on utilisera le produit moins souvent, on cessera de l'employer temporairement ou définitivement, et on consultera son médecin.

PRÉCAUTIONS

On utilisera avec prudence de façon concomitante d'autres médicaments topiques, en particulier les agents exfoliants. Si on veut substituer à d'autres agents exfoliants VITAMIN A ACID, il est conseillé d'attendre que l'effet exfoliant de ces produits ait pris fin.

En raison d'une plus grande sensibilité au soleil des patients présentant des coups de soleil, on ne conseille pas l'emploi de VITAMIN A ACID tant que l'irritation attribuable aux coups de soleil n'a pas disparu. On évitera ou limitera le plus possible l'exposition au soleil et aux lampes solaires pendant le traitement par VITAMIN A ACID (trétinoïne) en raison de l'accroissement de la sensibilité aux rayons UV que provoque l'emploi de la trétinoïne.

Lorsque l'exposition au soleil est inévitable, il est recommandé d'utiliser un produit contre les coups de soleil offrant un facteur de protection solaire (FPS) d'au moins 15 et de porter un vêtement protégeant les régions traitées.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Chez certains sujets très sensibles, la peau peut devenir très érythémateuse, œdémateuse et se couvrir de vésicules ou d'une croûte. Dans ces cas, on cessera l'application de VITAMIN A ACID jusqu'à ce que la peau ait retrouvée son apparence normale. Par la suite, il faudra adapter la quantité de produit appliqué à la tolérance du patient. Une hyperpigmentation ou une hypopigmentation temporaire peut survenir à la suite de l'application répétée de VITAMIN A ACID. On a signalé une plus grande sensibilité au soleil en relation avec l'emploi du produit. Toutes les réactions indésirables semblent disparaître lorsqu'on interrompt le traitement.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

L'utilisation d'une quantité excessive de VITAMIN A ACID peut entraîner un érythème marqué, une exfoliation grave de la peau ou des malaises, et ce, sans nécessairement entraîner de résultats supérieurs ou plus rapides. La quantité du produit et la fréquence d'application doivent être réduites si des réactions indésirables surviennent.

L'ingestion par inadvertance de VITAMIN A ACID peut entraîner les mêmes effets indésirables que ceux que l'on associe à la prise orale d'une quantité excessive de vitamine A, y compris la tératogénèse chez la femme en âge de procréer. Par conséquent, il faut procéder s'il y a lieu à un test de grossesse chez cette dernière.

En présence d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On appliquera VITAMIN A ACID tous les jours, de préférence au coucher, sur les lésions acnéiques, en utilisant suffisamment du gel non gras pour recouvrir légèrement la région atteinte. Une exacerbation des lésions inflammatoires peut survenir au cours des premières semaines d'application. Elle est due à l'action de VITAMIN A ACID sur les papules et les comédons profonds et jusque-là invisibles. Des résultats thérapeutiques devraient être notés après 2 à 4 semaines de traitement; on doit parfois attendre de 6 à 8 semaines pour obtenir des résultats optimaux. Une fois que les lésions acnéiques ont été traitées de façon satisfaisante, des applications moins fréquentes permettront de conserver à la peau son état.

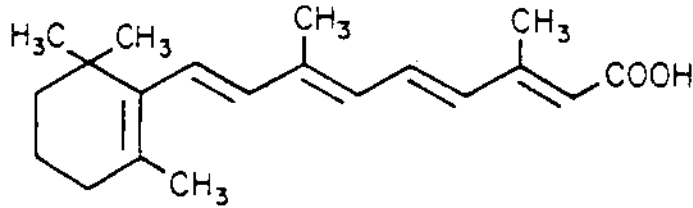
Si on note un érythème marqué au début du traitement, on peut réduire la fréquence de l'application et la quantité du médicament, puis les augmenter de façon progressive.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Trétinoïne

Formule développée :



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

Masse moléculaire : 300,44 g/mol

Dénomination chimique : Acide 3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-én-1-yl) nona-2,4,6,8-tétraénoïque

Propriétés physicochimiques

Description : La trétinoïne est une poudre cristalline dont la couleur va du jaune à l'orange clair. On l'appelle également acide rétinoïque ou VITAMIN A ACID.

COMPOSITION

Le gel VITAMIN A ACID contient 0,01 % p/p, 0,025 % p/p ou 0,05 % p/p de trétinoïne USP.

Agent de conservation : Méthylparabène et propylparaben.

Ingrédients non médicinaux : Alcool à 95 %, alcool isopropylique, carboxypolyméthylène (Carbopol 980), eau purifiée, propylèneglycol, tétraacétate de tétrasodium d'éthylènediamine tétrahydrate, Solulan 98 et trolamine.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS POUR LA CONSERVATION

Le gel VITAMIN A ACID doit être conservé à la température ambiante (15 à 30 °C).

PRÉSENTATION

Le gel VITAMIN A ACID à 0,01 % p/p, à 0,025 % p/p et à 0,05 % p/p est offert en tubes de 25 grammes.

INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTS

CE À QUOI VOUS DEVRIEZ VOUS ATTENDRE

Votre médecin vous a recommandé le gel VITAMIN A ACID en application topique pour traiter l'acné dont vous souffrez.

VITAMIN A ACID est un médicament très efficace. Il ne faut cependant pas s'attendre à obtenir une guérison rapide. Vous devez envisager de suivre le traitement de 6 à 12 semaines; il faut compter quelques semaines avant l'obtention de résultats optimaux.

VITAMIN A ACID agit sous la surface de la peau. La disparition de l'acné prend habituellement de 6 à 12 semaines.

Ce traitement donne d'excellents résultats chez la plupart des personnes. Durant les premières semaines, son objectif principal est de permettre à la peau d'acquérir progressivement une tolérance au médicament, qui peut être irritant. Par la suite, la peau s'adapte au produit, et l'acné s'estompe. Pour tirer le meilleur parti de ce produit, n'oubliez pas qu'il donne de bons résultats à long terme, suivez les directives de votre médecin et poursuivez le traitement pendant 6 à 12 semaines.

- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous ne devez utiliser VITAMIN A ACID qu'après avoir reçu de votre médecin des conseils en matière de contraception. Si vous êtes enceinte, vous devez cesser d'employer VITAMIN A ACID.
- Le médecin n'a prescrit VITAMIN A ACID qu'à vous. Ne laissez personne d'autre l'utiliser.

Veillez lire ce qui suit :

1. Début de traitement

Avant de commencer le traitement par VITAMIN A ACID, il est recommandé d'arrêter tout autre traitement médicamenteux topique de l'acné, sauf indication contraire de votre médecin. Durant le traitement par VITAMIN A ACID, il est aussi conseillé d'éviter d'employer les savons et les nettoyants médicamenteux ou abrasifs, les savons et les cosmétiques très desséchants et les produits contenant une forte concentration d'alcool ou des astringents, comme les lotions de rasage.

2. Application

Lavez la zone affectée à l'eau tiède et séchez-la sans frotter. Attendez au moins 20 minutes avant d'appliquer le produit. Appliquez une petite quantité de VITAMIN A ACID du bout des doigts sur la zone affectée 1 fois par jour avant le coucher. Étalez le produit doucement du bout des doigts, en évitant de frotter pour le faire pénétrer dans la peau. Prenez garde de ne pas l'appliquer près des yeux, des lèvres et des narines, parties du visage très sensibles à l'irritation, ni près de plaies ouvertes.

3. Précaution

Vous n'obtiendrez pas de résultats plus rapides ni meilleurs en appliquant une couche épaisse du médicament. Une telle application pourrait, au contraire, provoquer une rougeur marquée, une desquamation (peau qui pèle) ou des malaises. Il vaut mieux commencer par une couche mince et en augmenter progressivement la quantité, plutôt que de procéder de la façon inverse. Une couche mince et uniforme donne de bons résultats après un certain temps.

4. Sensibilité

Votre peau peut devenir plus sensible au soleil, au vent et au froid. Évitez ou limitez l'exposition directe ou prolongée aux rayons du soleil et aux lampes solaires car VITAMIN A ACID accroît la sensibilité de la peau aux effets négatifs du soleil. Si l'exposition au soleil est inévitable, il est recommandé d'utiliser un produit contre les coups de soleil offrant un facteur de protection solaire (FPS) d'au moins 15 et de porter un vêtement protégeant les régions traitées.

5. Points à considérer

Pendant les premières semaines d'utilisation du produit, la peau peut présenter de la rougeur, une desquamation ou donner une sensation de brûlure, jusqu'à ce qu'elle se soit adaptée au médicament. En outre, l'acné peut sembler s'être aggravée au bout de 1 semaine ou 2 de traitement, car VITAMIN A ACID s'attaque aux lésions acnéiques encore invisibles. Cet effet est normal et indique que le médicament est efficace. Informez votre médecin de ces changements.

Si la rougeur, la sensation de brûlure ou la desquamation s'aggravent ou persistent, réduisez la fréquence d'application selon les directives de votre médecin.

Vous devez cesser l'utilisation de ce médicament si une réaction inhabituelle se produit et informer votre médecin de la situation.

Une fois que vous avez obtenu une amélioration notable de l'état de votre peau, vous pouvez, avec l'autorisation de votre médecin, poursuivre le traitement en réduisant la fréquence des applications du produit, ce qui empêchera l'apparition de nouvelles lésions acnéiques.

PHARMACOLOGIE

L'intérêt pour la vitamine A orale dans le traitement de l'acné remonte à la publication d'un article de Staumfjord selon lequel les changements histologiques observés en cas d'acné rappelaient beaucoup les lésions folliculaires attribuées à une carence en vitamine A. L'auteur a donc utilisé par voie orale des doses élevées de vitamine A pour réduire les modifications pathologiques primaires de l'acné, c'est-à-dire l'hyperkératose des follicules sébacées. Cette théorie a été étayée par des travaux de science fondamentale qui ont signalé :

- Chez l'humain, une baisse du nombre de kératinocytes dans la couche cornée pendant le traitement par la vitamine A administrée par voie orale;
- Une suppression de la kératinisation dans les cultures de tissu en cas d'utilisation excessive de vitamine A.

Ces résultats préliminaires, en plus de la chute des cheveux liée à la prise de posologies élevées de vitamine A, ont mené à la formulation de l'hypothèse selon laquelle la vitamine A posséderait un effet antikératinisant ou kératolytique.

Comme moyen de réduire les effets toxiques de la vitamine A administrée par voie orale, on a proposé de recourir à la voie topique. Kligman a mis à l'essai, avec succès, ce produit dans le traitement de l'acné, en raison de son effet exfoliant supérieur et de ses propriétés kératolytiques, l'hyperkératose folliculaire étant considérée comme un stade initial de l'acné.

Il existe de nombreuses preuves selon lesquelles VITAMIN A ACID prévient la formation et l'apparition des comédons et déloge les comédons déjà présents. Mills, Leyden et Kligman^{7,8} décrivent ces effets de la façon suivante :

« L'action de l'agent qui explique le mieux cet effet est son interférence sur la cohésion des cellules cornées. Un comédon se forme parce que les cellules cornées produites par l'épithélium folliculaire ne sont pas éliminées comme elles le devraient. Au contraire, elles se lient pour créer un bouchon corné dans le canal folliculaire. La trétinoïne favorise justement la désunion de ces cellules. »

« D'autres troubles liés à l'hyperkératose folliculaire pour lesquels la trétinoïne s'est révélée bénéfique incluent la pseudofolliculite de la barbe, les comédons de la vieillesse, certaines acnés, le trichostasis sinulosa, le nævus sur comédons et la maladie de Darier. Dans tous ces cas, l'effet clé du médicament est l'élimination du bouchon corné par la désunion des cellules cornées. »

Selon Kaidbey et Kligman⁹, VITAMIN A ACID est nettement le plus comédolytique des 5 agents exfoliants les plus courants, notamment l'acide salicylique, l'association soufre-résorcinol et le peroxyde de benzoyle.

TOXICOLOGIE

Des études sur la toxicité aiguë de VITAMIN A ACID ont été menées chez la souris et le rat. La DL₅₀ intrapéritonéale du produit était de 640 et de 600 mg/kg chez la souris et le rat respectivement. Quand on a administré l'acide de vitamine A par voie orale, on a constaté qu'il était très peu toxique. Chez le rat, aucun décès n'est survenu à la suite de l'administration d'une dose maximale de 2000 mg/kg; chez la souris, une dose de 5000 mg/kg n'a entraîné que 20 % de mortalité. (Chez les 2 espèces, les signes de toxicité aiguë comprenaient la marche sur le bout des pattes, un léger emprostotonos, des tremblements marqués du corps, des convulsions clonico-toniques intermittentes, une dépression marquée du système nerveux central, un larmolement, une ptosis et une diarrhée grave.)

Une étude de 90 jours sur la toxicité subaiguë de VITAMIN A ACID a été menée chez des lapins qui avaient reçu par voie dermique des doses correspondant à 2, 10 et 20 fois la dose maximale chez l'homme, qui est de 0,01 mg/kg.

Les animaux recevant VITAMIN A ACID ont présenté un érythème et des escarres de gravité proportionnelle à la dose. Les hémogrammes et les paramètres de la biochimie sanguine n'ont pas révélé de modification liée au traitement. On n'a pas observé d'anomalies de la croissance osseuse. Une étude histopathologique de la peau traitée a démontré l'existence d'une inflammation aiguë de la couche supérieure du derme avec des micro-abcès et, dans quelques cas, une folliculite, ce qui pourrait expliquer les modifications de nature atrophique et la destruction de certains follicules pileux. De plus, on a observé des modifications de l'épithélium, notamment acanthose, parakératose et hyperplasie basale. Ces résultats s'expliquent par les effets kératolytiques bien connus de VITAMIN A ACID.

L'absorption dermique de VITAMIN A ACID a été étudiée chez le rat et le lapin. Les résultats obtenus révèlent qu'il y avait absorption dermique du produit chez le lapin et peut-être chez le rat également.

Tératologie

La trétinoïne a couramment été utilisée chez différentes espèces pour provoquer de façon expérimentale des malformations. On ignore toujours son véritable mécanisme d'action, mais il semble que la trétinoïne et ses analogues agissent directement sur l'expression génique. Il a été démontré *in vitro* que la trétinoïne inhibe la différenciation chondrogène, réduit la synthèse de la matrice et modifie la composition de cette dernière.

Nombre de rapports publiés ont établi que des doses élevées de vitamine A absorbées par voie orale ont des effets tératogènes chez les animaux. On a signalé ce même effet tératogène avec VITAMIN A ACID. Comme il y a absorption dermique, on a dû vérifier l'activité tératogène de VITAMIN A ACID après application topique. Des études des effets tératogènes de VITAMIN A ACID appliqué par voie topique ont donc été menées chez le rat et le lapin à des doses représentant jusqu'à 20 fois la dose maximale chez l'humain. Dans ces 2 espèces, aucun effet tératogène n'a été observé dans les groupes expérimentaux ayant reçu l'application topique de VITAMIN A ACID.

Tout effet comédogène d'un traitement anti-acnéique topique aggravera vraisemblablement le problème au lieu de le traiter ou de le prévenir. Cela crée un cercle vicieux. Ainsi, VITAMIN A ACID peut accélérer la disparition des papules et des pustules, mais tout ingrédient comédogène dans le produit anti-acnéique peut favoriser la formation de nouveaux comédons, qui pourraient donner naissance à des lésions inflammatoires. Le caractère comédogène du gel VITAMIN A ACID a fait l'objet d'essais chez le lapin, et les résultats obtenus ont indiqué que le gel non gras n'est pas comédogène.

RÉFÉRENCES

1. STRAUMFJORD JV. Vitamin A: Its effects on acne. Northwest Med 1943; 42:210-225
2. HUNTER R, PINKUS H. The effects of oral Vitamin A on the number of keratin cells of human epidermis. J Invest Derm 1961; 37:459-460
3. FELL HB, MELLANBY E. Metaplasia produced in cultures of chick ectoderms by high Vitamin A. J Physiol 1953; 119:470-488
4. Von BEER P. Untersuchungen uber die wirkung der Vitamin A saure. Dermatologica 1962; 124:65-80
5. Von STUTTGEN C. Zer lokalbehandlung von keratosen mit Vitamin A saure. Dermatol 1962; 124:65-80
6. KLIGMAN AM et al. Topical Vitamin A acid in acne vulgaris. Arch Dermatol 1969; 99:459-476
7. MILLS OH, LEYDEN JJ, KLIGMAN AM. Tretinoin treatment of steroid acne. Arch Dermatol 1973; 108:381-384
8. MILLS OH, KLIGMAN AM. Topically applied tretinoin in the treatment of trichostasis spinulosa. Arch Dermatol 1973; 108:378-380
9. KAIDBEY KH, KLIGMAN AM. Effectiveness of peeling agents on experimental open comedones. Curtis 1975; 16:53-56
10. CHIZ J, MacFARLAND NH. The acute oral and intraperitoneal toxicities of retinoic acid in the mouse and rat. Bio-Research Laboratories, Project 5914, Report No. 1, July 13, 1974.
11. LEVINSKY HV, DUSSAULT P, KAHN DS, MacFARLAND NH. A three-month study of the subacute toxicity of retinoic acid in the albino rabbit. Bio-Research Laboratories, Project 5914, Report No. 4, March 15, 1974.
12. LEVINSKY HV, DUSSAULT P, MacFARLAND NH. A study of the dermal absorption of retinoic acid in the rat and rabbit. Bio-Research Laboratories, Project 5914, Report No. 2, December 18, 1974.
13. LEVINSKY HV, MACFARLAND NH. A study of the teratological effects of retinoic acid in the rat. Bio-Research Laboratories, Project 5914, Report No. 3, January 22, 1974.

14. OWSTON E, PROCTER B, CHAPPEL CI. A study of the teratological effects of retinoic acid in the rabbit. Bio-Research Laboratories, Project 5914, Report No. 6, December 31, 1975.
15. Proctor BG, RONA G. A study of the potential comedogenicity of a proposed new acne medication. Bio-Research Laboratories, Project 5507, Report, August 4, 1976.
16. PAPA CM. The cutaneous safety of topical tretinoin. Acta Dermatoverner (Stockholm) 1975; Suppl. 74.
17. ZIMMERMANN B. Effects of all-trans retinoic acid on chondrogenesis and endochondral mineralization in cartilage organoid culture. Teratology 1995; 51 (6):18A
18. JICK SJ, TERRIS BZ, JICK H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. Lancet 1993; 341:1181 - 82