En tant que bibliothèque, NLM donne accès à la littérature scientifique. L'inclusion dans une base de données NLM n'implique pas l'approbation ou l'accord avec le contenu par NLM ou les National Institutes of Health. En savoir plus sur notre clause de non-responsabilité.



J Affect Disord Rep. Manuscrit de l'auteur ; disponible dans PMC 2023 le 9 mai.
PMCID : PMC10168661
Publié sous sa forme finale éditée sous la forme :
ID NIHMS : NIHMS1891491
J Affect Disord Rep. 2021 décembre ; 6 : 100230.
PMID : 37168254
Publié en ligne le 10 septembre 2021. doi: 10.1016/j.jadr.2021.100230

Isotrétinoïne et effets secondaires neuropsychiatriques : une vigilance continue s'impose

J.Douglas Bremner

Abstrait

Arrière-plan:

L'isotrétinoïne (acide 13-cis-rétinoïque, commercialisé sous les noms Accutane, Roaccutane et autres) est un traitement efficace contre l'acné qui est sur le marché depuis plus de 30 ans, bien que des rapports d'effets secondaires neuropsychiatriques continuent d'être signalés. L'isotrétinoïne est un isomère de la forme active de la vitamine A, l'acide 13-trans-rétinoïque, qui a des effets secondaires psychiatriques connus lorsqu'il est administré à des doses excessives, et fait partie de la famille de composés appelés rétinoïdes, qui ont de multiples fonctions dans le système nerveux central. système.

Méthodes :

La littérature a été examinée dans pubmed et psychinfo pour la recherche liée à l'isotrétinoïne et aux effets secondaires neuropsychiatriques, notamment la dépression, les pensées suicidaires, le suicide, la manie, l'anxiété, l'impulsivité, la labilité émotionnelle, la violence, l'agressivité et la psychose.

Résultats:

Plusieurs séries de cas ont montré qu'un traitement réussi de l'acné avec l'isotrétinoïne entraîne des améliorations des mesures de la qualité de vie et de l'estime de soi. Cependant, des études montrent des cas individuels de dépression cliniquement significative et d'autres événements neuropsychiatriques qui, bien que peu courants, sont persistants dans la littérature. Depuis que les premiers cas de dépression ont été signalés à la Food and Drug Administration des États-Unis, de nombreux cas ont été signalés aux organismes de réglementation au Royaume-Uni, en France, en Irlande, au Danemark, en Australie, au Canada et dans d'autres pays, faisant de l'isotrétinoïne l'un des meilleurs cinq médicaments dans le monde associés à la dépression et à d'autres effets secondaires neuropsychiatriques. Il est conseillé aux cliniciens d'avertir les patients des risques d'effets secondaires neuropsychiatriques avec l'isotrétinoïne qui peuvent résulter du médicament lui-même,

Mots-clés : Isotrétinoïne, Vitamine a, Dépression, Suicide, Psychose, Agression

1. Introduction

L'isotrétinoïne (acide 13-cis-rétinoïque (13-cis-RA), Accutane, Roaccutane) est un traitement très efficace contre l'acné (Barankin, 2002). Approuvé à l'origine par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis (États-Unis) sous le nom de marque Accutane pour le traitement de l'acné kystique et nodulaire qui ne répond pas aux autres formes de traitement (Cunliffe et al., 1997 ; Goulden et al . , 1995 ; Orfanos et al., 1997), il est rapidement devenu utilisé pour le traitement de l'acné non kystique dans les cas où l'acné entraînait une détresse psychologique (Chu et Cunliff, 1999 ; Cunliffe et al., 1997 ; Goulden et al., 1995 ; Layton et al., 1997), qui s'est avéré être assez omniprésent. Une étude de 1999, par exemple, a rapporté que seulement 8% des patients traités à l'isotrétinoïne souffraient d'acné sévère, la majorité souffrant d'acné légère à modérée (Goulden et al., 1995). Dans cet environnement, l'isotrétinoïne a rapidement atteint un milliard de dollars de ventes aux États-Unis, ce qui en fait un médicament phare pour son fabricant d'origine. Avec une utilisation élargie, des rapports ont commencé à faire état d'effets secondaires neuropsychiatriques, notamment la dépression, les pensées suicidaires, le suicide, l'anxiété, la manie, l'impulsivité, la labilité émotionnelle, la violence, l'agressivité et la psychose (Bremner, 2003 ; Bremner, 2005 ; Bremner et al . , 2012 ; Byrne et al., 1998 ; Enders et Enders, 2003; Fea, 2008 ; Hull et D'Arcy, 2003 , 2005 ; Jacobs et al., 2001 ; Jick et al., 2000 ; Kontaxakis et al., 2009 ; Magin et al., 2005 ; Marqueling et Zane, 2005 ; Ng et Schweitzer, 2003 ; O'Donnell, 2003 ; Strahan et Raimer, 2006 ; Suuberg, 2019 ; Wysowski et al., 2001a). Cela a conduit la FDA en 1999 à mettre en place un avertissement pour suicide, dépression, violence, agression et psychose, liés à l'utilisation d'isotrétinoïne, et la mise en place du programme IPLEDGE aux États-Unis en 2005, qui exigeait l'enregistrement des fabricants, des patients, des médecins , et les pharmaciens, ainsi que la preuve d'un contrôle des naissances adéquat, entraînant une baisse spectaculaire des prescriptions. Au cours

des 30 dernières années, les effets secondaires neuropsychiatriques ont continué d'émerger et les organismes de réglementation de plusieurs pays ont publié de plus en plus de rapports d'effets secondaires neuropsychiatriques associés à l'isotrétinoïne, ce qui en fait l'un des cinq principaux médicaments au monde associés au développement de la dépression. Bien que la version originale de l'isotrétinoïne, Accutane, ait été retirée par son fabricant, Roche Pharmaceuticals, aux États-Unis en 2009, l'isotrétinoïne continue d'être disponible dans plusieurs pays à travers le monde sous diverses marques de différents fabricants, notamment Roaccutane, Roaccutan, Myorisan, Amninspire, Claravis, Myorisan, Absorica et Zenatane. Compte tenu de la nature très efficace de l'isotrétinoïne pour le traitement de l'acné et du manque d'alternatives équivalentes, l'isotrétinoïne continuera probablement d'être prescrite à l'avenir, ce qui nécessite une vigilance continue. Vous trouverez ci-dessous des rapports examinés dans la littérature sur les associations entre l'isotrétinoïne et les effets secondaires neuropsychiatriques dans le contexte de la neuroscience de l'isotrétinoïne et des rétinoïdes qui fournissent un contexte pour une association. Elle est suivie de recommandations de traitement.

2. L'isotrétinoïne et les rétinoïdes

L'isotrétinoïne (13-cis-RA) appartient à une famille de composés appelés rétinoïdes qui comprend la vitamine A. L'isotrétinoïne est un isomère (image miroir) de la forme active de la vitamine A, l'acide rétinoïque (acide 13-trans-rétinoïque (RA), ne différant que par la forme, ayant une de ses doubles liaisons au 13e carbone en formation cis (Bremner et McCaffery, 2008), et peut être présent dans le plasma à des concentrations similaires (Eckhoff et Nau, 1990 ; Soderlund et al., 2002) L'isotrétinoïne a moins d'affinité pour le récepteur de la PR que la PR bien qu'elle puisse être isomérisée dans les tissus en PR (Shih et al., 1986 ; Tsukada et al., 2000). Il a une demi-vie d'élimination de 20 heures (contre 0,9 heure pour la PR) et des concentrations plasmatiques maximales 2 à 4 heures après administration orale (Wiegand et Chou, 1998). Les rétinoïdes représentent les composés les plus courants dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et jouent un rôle clé dans la régulation de plusieurs systèmes organiques chez le mammifère embryonnaire et adulte (Hunter et al., 1991 ; Luo et al., 2004a ; Maden , 2000 ; Wilson et al., 2003). L'acide rétinoïque (AR), qui se lie aux récepteurs des rétinoïdes pour contrôler la transcription des gènes (Sporn et al., 1994), a un certain nombre de fonctions, notamment la régulation du développement du cerveau in utero (Luo et al., 2004a ; Maden, 2000 ;Maden et Holder, 1992 ; Wilson et al., 2003 ; Yamamoto et al., 1996); et la mort cellulaire programmée, ou apoptose (Melnik, 2016). Ainsi, l'administration de rétinoïdes (dont l'isotrétinoïne) pendant la grossesse est associée à des malformations congénitales liées au système neurologique (Coberly et al., 1996 ; Lammer et Armstrong, 1992 ; McCaffery et al., 2003). Les mécanismes d'action de l'isotrétinoïne pour le traitement de l'acné comprennent l'inhibition de la fonction des glandes sébacées, la diminution de la kératinisation et la suppression de la réponse inflammatoire (Sutton, 1983). La neurobiologie de l'isotrétinoïne et des rétinoïdes en ce qui concerne les troubles psychiatriques et le comportement a déjà été décrite en dé-

tail (Bremner et McCaffery, 2008).

L'AR tout-trans est un régulateur endogène de l'expression génique qui agit via des récepteurs spécifiques activés comme facteurs de transcription. La PR est dérivée de la vitamine A, présente dans l'alimentation, notamment dans les légumes oranges, et stockée comme réservoir d'esters de rétinyle dans le foie. Ces esters de rétinyle peuvent être hydrolysés et le rétinol résultant libéré, circulant lié à la protéine de liaison au rétinol (RBP) et à la transthyrétine (TTR). L'absorption du rétinol par les cellules cibles est facilitée par le récepteur RBP Stra6 (Isken et al., 2008 ; Kawaguchi et al., 2007 ; Ross et De Luca, 1996). Le rétinol intracellulaire est lié à la protéine de liaison au rétinol cellulaire (CRBP) avant d'être oxydé en rétinal, qui est ensuite oxydé en PR par la rétinaldéhyde déshydrogénase (RALDH), une enzyme qui n'est exprimée que dans les régions où la PR est requise, y compris dans le cerveau. RA est lié à la protéine de liaison de l'acide rétinoïque cellulaire (CRABP) et se transloque vers le noyau où il se lie aux récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR) qui forment des hétérodimères avec les récepteurs rétinoïdes X (RXR). Ces complexes ligand-récepteur sont liés aux éléments de réponse à l'acide rétinoïque (RARE) situés dans les régions promotrices de certains gènes et favorisent la transcription. La PR est concentrée dans le cerveau antérieur basal, dans les axones et les terminaisons des neurones dopaminergiques du système mésostriatal et mésolimbique,McCaffery et Drager, 1994a , McCaffery et Drager, 1994b). Le cerveau contient des récepteurs aux rétinoïdes qui lient la forme active de la vitamine A et d'autres rétinoïdes et jouent un rôle important dans le développement embryonnaire (Bastien et Rochette-Egly, 2004 ; Chambon, 1996 ; Colbert et al., 1993 ; Idres et al., 2002 ; Krezel et al., 1999 ; Lane et Bailey, 2005 ; Luo et al., 2004b ; Mendelsohn et al., 1994 ; Toresson et al., 1999 ; Waclaw et al., 2004 ; Zetterstrom et al., 1999 ; Zhang et al., 2003). La distribution des récepteurs rétinoïdes dans le cerveau correspond aux zones limbiques du cerveau qui ont été impliquées dans la dépression, y compris l'hippocampe, l'hypothalamus, le cortex préfrontal médial, le noyau du lit de la strie terminale, le bulbe olfactif, l'amygdale et le thalamus (Bremner et McCaffery, 2008 ; Krezel et al., 1999 ; O'Reilly et al., 2008a ; Thompson Haskell et al., 2002 ; Zetterstrom et al., 1994). Les rétinoïdes jouent un rôle important dans la plasticité cérébrale (Denisenko-Nehrbass et al., 2000) et ont des effets sur l'hippocampe, une zone cérébrale impliquée dans l'apprentissage et la mémoire qui a été impliquée dans la dépression (Crandall et al., 2004 ;O'Connell et al., 1996 ; O'Reilly et al., 2008a). Les rétinoïdes se lient aux récepteurs des rétinoïdes situés sur l'ADN et activent les éléments de réponse à l'acide rétinoïque (RARE) qui à leur tour provoquent la transcription des gènes (Bastien et Rochette-Egly, 2004 ; Idres et al., 2002 ; Kastner et al., 1994 ; Sani et al., 1997) avec modulation de plusieurs systèmes neurochimiques dont la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline, dont les altérations ont été impliquées dans la dépression (Farooqui, 1994 ; Goodman, 1998).

3. Isotrétinoïne et effets secondaires neuropsychiatriques : évaluation de la causalité

Le domaine de la pharmacoépidémiologie dispose de méthodes scientifiques spécifiques pour déterminer la causalité d'un médicament avec un effet secondaire particulier (Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research 2000a , Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research 2000b ; Strom, 2005). Les facteurs à évaluer comprennent les rapports de cas, l'association temporelle, la provocation-reprovocation, la réponse à la dose, le mécanisme d'action et l'effet de classe. L'association temporelle signifie que l'effet secondaire survient après le début du traitement. Le retrait du médicament entraîne la résolution du médicament, et le recommencer provoque le retour des effets (défi/dé-défi/re-défi). Le mécanisme d'action fait référence au fait qu'il existe une explication plausible basée sur la physiologie connue pour expliquer pourquoi un effet se produirait. L'effet de classe signifie que des médicaments similaires dans la même classe ont des effets secondaires similaires. Celles-ci sont particulièrement importantes dans les situations où les essais contrôlés randomisés ne sont pas appropriés, par exemple lorsqu'un effet secondaire n'est pas courant et/ou a des conséquences particulièrement néfastes ou mortelles, comme c'est le cas avec l'isotrétinoïne (Rogers et Pies, 2008). Il a été déclaré à tort dans la littérature concernant l'isotrétinoïne qu'une association avec des effets secondaires neuropsychiatriques ne peut être établie sans un essai randomisé, ou que les rapports de cas seuls ne prouvent pas une association. Cela a conduit à déclarer qu'une telle association est « controversée », ce qui implique qu'il n'était pas possible de répondre à la question de savoir si une association existe (Jacobs et al., 2001). Cela traduit une incompréhension ou un manque de connaissance de la science de la causalité de la drogue, qui examine tous les facteurs examinés ci-dessus dans leur intégralité pour faire une telle interprétation. Les auteurs antérieurs appliquant cette méthodologie ont conclu qu'une association entre l'isotrétinoïne et la dépression est "incontestable", en la regroupant avec seulement deux autres médicaments avec une désignation similaire (Rogers et Pies, 2008), une conclusion cohérente avec la déclaration d'événements indésirables aux agences de réglementation autour du monde. monde qui sont décrits ci-dessous. De plus, la provocation/ré-provocation seule est considérée comme la preuve en soi d'une relation causale (Strom, 2005) et, comme examiné ci-dessous, plusieurs cas ont été signalés pour l'isotrétinoïne.

4. Acné et dépression

Une attention considérable a été accordée aux effets psychologiques de l'acné et d'autres affections cutanées (Layton et al., 1997). Certains ont soutenu que l'acné est associée à un inconfort psychologique et qu'un traitement réussi à l'isotrétinoïne conduit à une résolution des troubles psychologiques liés à l'acné (Chu et Cunliff, 1999 ; Fried et al., 2005 ; Gupta, 2002 ; Gupta et Gupta, 2001 , 2003 ; Lamberg, 1998 ; Layton et al., 1997 ; Montero et al., 2012). Des études ont montré une diminution de la qualité de vie (Lasek et Chren, 1998 ; Yesilova et al., 2012) et du bien-être (Cassileth et al., 1982), augmentation de la détresse psychologique (Barankin et DeKoven, 2002) et de l'anxiété sociale (Van der Meeren et al., 1985), mauvaise image de soi (Shuster et al., 1978), perte d'estime de soi (Gupta et al., 1990) et une augmentation des symp-

tômes d'anxiété (Garrie et Garrie, 1978), de dépression (Gupta et Gupta, 1998 ; Halvorsen et al., 2011 ; Yesilova et al., 2012) et de pensées suicidaires (Halvorsen et al., 2011) chez les patients souffrant d'acné sévère, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes D'autres études ont rapporté une augmentation de la dépression comorbide et d'autres troubles psychiatriques chez les patients souffrant d'acné sévère (Attah Johnson et Mostaghimi, 1995 ; Gupta et Gupta, 2001 , 2003 ; Saitta et al ., 2011).

Le lien entre les affections dermatologiques et les troubles psychiatriques n'est cependant pas tout à fait clair. Bien que des études aient montré des améliorations de l'estime de soi et de l'anxiété à propos de l'apparence avec le traitement de l'acné qui se traduisent parfois par des améliorations sur les échelles d'auto-évaluation mesurant les symptômes d'anxiété et de dépression, cela ne se traduit pas nécessairement par des troubles psychiatriques cliniquement significatifs. La signification clinique de déplacer quelques points sur une échelle d'auto-évaluation de la dépression à mesure que l'on devient plus satisfait de l'apparence de la peau avec un traitement chez une personne qui n'avait pas de diagnostic clinique de dépression avant de commencer le traitement est discutable. De plus, les études n'ont pas montré d'association entre les affections dermatologiques et les troubles psychiatriques chez, par exemple, des échantillons de patients psychiatriques en soins de longue durée (Kidd et Meenan, 1961). D'autres études n'ont pas été en mesure de montrer des niveaux anormaux d'anxiété chez les patients acnéiques ou une corrélation entre la sévérité de l'acné et l'anxiété mesurée avec le State Trait Anxiety Inventory (STAI) (Medansky et al., 1981) ou d'autres mesures de détresse psychologique ou de qualité de vie . life (Aktan et al., 2000 ; Krowchuk et al., 1991 ; Mallon et al., 1999 ; Mosam et al., 2005 ; Smithard et al., 2001 ; Wu et al., 1988). Une étude qui a porté sur 244 élèves du secondaire au départ et à 6 et 12 mois n'a trouvé aucune relation entre la présence d'acné ou la gravité de l'acné et les mesures de dépression ou d'anxiété et aucune preuve d'un rôle causal de l'acné dans le développement de symptômes de dépression ou d'anxiété. l'anxiété (Magin et al., 2010). Les études faisant état d'une comorbidité accrue entre l'acné et la dépression ont souvent impliqué un petit nombre de patients sans groupes témoins ni entretiens psychiatriques structurés ni mesures standardisées de la dépression (Gupta et al., 1990). Une étude avec un plus grand échantillon de 480 patients dermatologiques (Gupta et Gupta, 1998) dont 72 souffrant d'acné non kystique ont rapporté que 6 % des patients souffrant d'acné avaient des idées suicidaires, ce qui est plus élevé que les 3 % de patients en médecine générale signalant des idées suicidaires. Les patients souffrant d'acné avaient des scores CRSD (Carroll Rating Scale for Depression) plus élevés que les patients souffrant d'autres affections dermatologiques (dermatite atopique, alopécie, psoriasis ambulatoire), à l'exception des patients hospitalisés atteints de psoriasis, une différence qui était statistiquement significative. Cependant, cette étude n'impliquait pas de contrôles non médicaux.

Certains auteurs ont fait valoir que le suicide est plus fréquent chez les adolescents, qui représentent la tranche d'âge la plus souvent traitée pour l'acné (Layton et al., 1997). Les données du Center for Disease Control aux États-Unis montrent toutefois

que les adolescents ont des taux de suicide inférieurs à ceux de tous les autres groupes d'âge, à l'exception des jeunes enfants et des tout-petits (CDC, 2006) . Les taux de suicide les plus élevés sont observés chez les hommes plus âgés (CDC, 2006). En résumé, les études à ce jour montrent que l'acné sévère, en particulier chez les adolescents, est associée à une mauvaise estime de soi et à une anxiété vis-à-vis de l'apparence personnelle qui peuvent se résoudre avec un traitement réussi, bien que cela ne se traduise pas nécessairement par un lien avec la dépression clinique.

5. Études sur le traitement à l'isotrétinoïne chez les patients acnéiques

Un certain nombre d'études ont utilisé des essais cliniques d'isotrétinoïne chez des patients acnéiques pour examiner les effets du médicament sur la dépression et le suicide (Bremner et al., 2012 ; Huang et Cheng, 2017 ; Jacobs et al., 2001 ; Kellett et Gawkrodger, 1999 ; Klassen et al., 2000) (Tableau 1). Ces études ont constamment montré une diminution de l'embarras et une amélioration de l'estime de soi, avec de nombreuses améliorations de la qualité de vie, avec un traitement efficace de l'acné (Krowchuk et al., 1991 ; Rubinow et al., 1987). Certains montrent des améliorations de l'anxiété, qui peuvent être liées à une satisfaction accrue à l'égard de l'apparence. Les études sur l'isotrétinoïne à ce jour, cependant, ont été limitées par des tailles d'échantillons qui n'étaient pas suffisantes pour détecter des événements tels que la dépression clinique et le suicide qui surviennent chez une minorité de patients.

Tableau 1

Essais de traitement à l'isotrétinoïne pour l'acné évaluant les symptômes psychiatriques.

*11 cas (3 %) chez des patients sous isotrétinoïne micronisée, probablement en raison d'une absorption accrue ; abx = antibiotiques ; BAS = échelle d'anxiété de Beck ; BDI = Inventaire de dépression de Beck ; BI = image corporelle ; CDS = Échelle de dépression pour enfants ; CES-

D=Center for Epidemiological Studies-Depression Scale ; Con.=Traitement conservateur de l'acné (antibiotiques et/ou traitement topique); Déc.=diminution significative des scores sur l'échelle de notation ; Dép. Cas = nombre de cas cliniquement significatifs de dépression émergente après le début de l'isotrétinoïne ; dys=dysphorie (réduction); E = embarrassé ; HAD=Hospital Anxiety and Depression Scale ; HDRS = Échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton ; HSC = liste de contrôle des symptômes de Hopkins ; Inc. = augmentation significative des scores sur l'échelle de notation ; LDSD = échelle d'anxiété sociale de Liebowitz ; MAACL-R=Liste de vérification des adjectifs à effets multiples révisée ; MADRS = Échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg ; MOCQL=Maudsley Obsessive Compulsive Question List ; NIMHMS = Échelle d'humeur de l'Institut national de la santé mentale ; PHQ-9=Questionnaire de santé du patient-9 ; POMS=Profil des états d'humeur ; QV=Qualité de Vie ; SA=tentative de suicide ; SE = estime de soi ; STAI = Inventaire d'anxiété de trait d'état ; Top. = traitement topique de l'acné ; WM=mémoire de travail ; ZDSI = Inventaire de l'état de la dépression de Zung = traitement topique de l'acné ; WM=mémoire de travail ; ZDSI = Inventaire de l'état de la dépression de Zung = traitement topique de l'acné ; WM=mémoire de travail ; ZDSI = Inventaire de l'état de la dépression de Zung

La plupart des études n'ont montré aucune augmentation ou diminution significative de la dépression autodéclarée dans les groupes de patients acnéiques traités par l'isotrétinoïne dans son ensemble, bien que plusieurs cas individuels de dépression émergente aient été signalés. Par exemple, Rubinow et al. (1987)ont étudié 72 patients atteints d'acné kystique avant et après un traitement par isotrétinoïne. Les auteurs n'ont signalé aucun cas de dépression induite par l'isotrétinoïne et ont en fait signalé des améliorations de l'anxiété et de la dépression avec le traitement. L'humeur et l'anxiété ont été évaluées par des auto-évaluations avec une variété d'instruments, y compris le profil des états d'humeur, la liste de contrôle des symptômes de Hopkins et l'échelle d'humeur de la santé mentale NIMH, ainsi que l'estime de soi mesurée avec Rosenberg, questionnaire d'estime de soi. Le traitement n'a pas entraîné d'amélioration de la dépression. Il y avait une amélioration de l'anxiété sur une sous-échelle de la liste de contrôle de Hopkins. Les auteurs ont rapporté une amélioration de la satisfaction des patients, sans preuve claire de changements dans la symptomatologie psychiatrique, avec l'isotrétinoïne.

Kellett et Gawkrodger (1999)ont évalué l'anxiété et la dépression initiales ainsi que d'autres facteurs tels que l'estime de soi chez 15 patients souffrant d'acné avant et après le traitement par l'isotrétinoïne. Les auteurs ont trouvé des niveaux élevés d'anxiété et de dépression mesurés avec l'échelle d'anxiété et de dépression hospitalière (HADS) par rapport aux témoins historiques. Les auteurs ont également signalé une augmentation des niveaux de honte et une baisse de l'estime de soi. Le traitement à l'isotrétinoïne n'a pas entraîné de changement significatif dans les mesures de l'anxiété et de la dépression, bien qu'il y ait eu des améliorations dans les mesures de la honte et de la gêne. Cette étude a été limitée par l'utilisation de mesures d'auto-évaluation de l'anxiété et de la dépression, et par le manque d'évaluations cliniques des symptômes psychiatriques ou de diagnostics basés sur des entretiens structurés.

L'étude a également utilisé des témoins historiques et n'a pas recruté de groupe témoin spécifique.

Chia et al. (2005) 102 sujets âgés de 12 à 19 ans souffrant d'acné modérée à sévère traités par isotrétinoïne ou antibiotique ; les sujets ont été évalués pour la dépression avant et après le traitement avec l'échelle de dépression du Centre d'études épidémiologiques (CES-D). Il n'y avait aucune différence dans les scores CES-D après le traitement entre les groupes. Dans une étude de 45 patients turcs traités pour l'acné avec 0,5 à 1 mg/kg pendant 16 semaines, il n'y a eu aucun changement dans la dépression telle que mesurée avec l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS) (Ferahbas et al., 2004) . Seuls 23 patients ont terminé le traitement.Kellett et Gawkrodger (2005)ont étudié 33 patients au départ et après 8 et 16 semaines de traitement à l'isotrétinoïne. Il n'y avait aucun effet de l'isotrétinoïne sur la dépression, qu'elle soit augmentée ou diminuée, telle que mesurée avec le Beck Depression Inventory (BDI).

Strauss et al. (2001) ont étudié 300 patients souffrant d'acné ayant reçu 1,0 mg/kg d'isotrétinoïne et 300 patients ayant reçu 0,4 mg/kg d'isotrétinoïne micronisée. Onze patients (3 %) du groupe isotrétinoïne micronisée ont développé des effets secondaires psychiatriques, et quatre ont dû abandonner pour dépression et/ou sautes d'humeur, les symptômes s'améliorant avec l'arrêt du traitement. Un patient du groupe isotrétinoïne régulière a présenté une dépression nécessitant l'arrêt du traitement qui s'est résolue après le retrait du médicament. Webster et al. (2014)ont comparé 245 patients traités par l'isotrétinoïne-lidose à 231 traités par l'isotrétinoïne ordinaire. Cinq patients dans chaque groupe (2 %) ont développé des effets secondaires neuropsychiatriques cliniquement significatifs nécessitant l'arrêt, y compris des hallucinations auditives chez un patient isotrétinoïne-lidase. Le taux apparemment plus élevé de dépression et/ou d'effets secondaires neuropsychiatriques plus graves chez les patients recevant de nouvelles formulations d'isotrétinoïne soulève la question de savoir si la biodisponibilité plus élevée de l'isotrétinoïne dans ces formes est associée à un risque accru de dépression.

Schulpis et al. (1999a) ont étudié 38 patients atteints d'acné kystique avant et après 30 jours de traitement avec 0,5 mg/kg d'isotrétinoïne et les ont comparés à 30 témoins. Les sujets ont été évalués avec le profil des états d'humeur, la liste de contrôle des symptômes de Hopkins et le questionnaire sur les états d'humeur NIMH (MSQ). Bien que les patients atteints d'acné kystique présentaient des niveaux élevés de dépression et d'anxiété au départ par rapport aux témoins, l'isotrétinoïne n'a eu aucun effet sur les symptômes de la dépression. Seul le NIMH MSQ a montré des réductions significatives de l'anxiété avec le traitement.

Cohen et al. (2007) ont étudié 100 patients acnéiques traités avec de l'isotrétinoïne et 41 traités avec des antibiotiques oraux et 59 traités avec des crèmes topiques. Les sujets ont été évalués avant et après le traitement des symptômes dépressifs à l'aide du CES-D et du Zung Depression Status Inventory. Les scores de dépression de Zung sont

passés de 30 à 31,5 dans l'ensemble du groupe, sans différence significative entre les groupes. Deux patients (2 %) du groupe isotrétinoïne sont devenus dépressifs avec un traitement tel que défini par un score CES-D supérieur à 15 ; personne dans le groupe témoin n'est devenu dépressif. Les auteurs n'ont pas rapporté le score de Zung avant et après le traitement par groupe de traitement, bien que la valeur p rapportée de 0,2 suggère qu'avec un échantillon plus grand, la différence aurait pu être significative.

Ng et al. (2002) ont étudié 215 patients traités de manière non randomisée avec de l'isotrétinoïne ou un antibiotique pour l'acné. Bien que les auteurs n'aient signalé aucune différence dans la dépression autodéclarée telle que mesurée par le BDI, 5/174 patients Accutane (contre 0/41 antibiotique) ont développé une dépression par autodéclaration. Un patient s'est amélioré avec le déchallenge et deux ont été perdus de vue. Ainsi, cette étude montre des taux de dépression induite par l'isotrétinoïne d'environ 3 %. Ayhan et Donmezdil (2019) ont examiné 39 patients atteints d'acné traités à l'isotrétinoïne et n'ont trouvé aucun changement dans l'anxiété ou la dépression.

Erdogan et al. (2019) ont traité 60 adolescents avec de l'isotrétinoïne et 42 avec des antibiotiques et ont montré une amélioration avec l'isotrétinoïne sur une mesure de la qualité de vie ainsi que sur l'anxiété sociale et obsessionnelle mesurée avec l'échelle d'anxiété sociale de Liebowitz et la liste de questions obsessionnelles compulsives de Maudsley. Il n'y avait pas de changement dans la dépression mesurée avec le HADS. Šimić et al. (2017) n'ont signalé aucun changement chez 127 patients souffrant d'isotrétinoïne dans la dépression ou l'anxiété mesurée avec le BDI et le STAI, bien que la qualité de vie se soit améliorée.Suarez et al. (2016)ont examiné la dépression et l'anxiété mesurées avec les échelles de dépression et d'anxiété de Zung chez 36 patients traités à l'isotrétinoïne et 24 avec d'autres traitements contre l'acné et n'ont trouvé aucune différence avec le traitement dans l'ensemble du groupe. Cinq (13,8 %) des patients sous isotrétinoïne ont développé une anxiété et/ou une dépression cliniquement significatives pendant le traitement, contre deux (8,3 %) dans les autres groupes de traitement. McGrath et al. (2010) ont étudié 65 patients sous isotrétinoïne et 31 sous antibiotiques et n'ont trouvé aucun changement dans la dépression au CES-D bien que la qualité de vie se soit améliorée. Une autre série de 44 patients atteints d'acné traités avec de l'isotrétinoïne n'a trouvé aucun changement dans la dépression ou l'anxiété mesurée avec le BDI et le STAI (Šimić et al., 2009). Bray et al ont évalué 56 jeunes adultes avant et après le traitement à l'isotrétinoïne avec la liste de contrôle des adjectifs à effets multiples révisée (MAACL-R). Il n'y avait aucun changement dans les mesures primaires de la dépression. Bien qu'il y ait eu une réduction significative sur une sous-échelle de dysphorie du MAACL-R, trois patients ont présenté une aggravation de l'humeur avec l'isotrétinoïne, dont deux avaient des antécédents de troubles mentaux (Bray et al., 2019) .

AlGhofaili (2021) a fait état de 179 patients en Arabie saoudite traités pour l'acné. Les patients ont été divisés en ceux traités avec de l'isotrétinoïne et ceux traités avec d'autres médicaments. Les scores au BDI se sont améliorés dans les deux groupes après le traitement sans différence entre les groupes.

Certaines études ont montré des schémas d'augmentation des symptômes de dépression autodéclarés avec le traitement à l'isotrétinoïne. Kaymak et al ont étudié 100 patients turcs souffrant d'acné avant et après un traitement à l'isotrétinoïne à raison de 0,75 à 1,0 mg/kg (Kaymak et al., 2006). Les patients ont eu une augmentation des scores dépressifs mesurés avec une version turque de l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HRDS) après trois mois de traitement avec un patient développant une dépression cliniquement significative. Les cotes de dépression ont diminué de trois à six mois de traitement. Fakour et al. (2014) ont trouvé des augmentations statistiquement significatives de la dépression mesurée avec le BDI chez 98 patients acnéiques traités avec de l'isotrétinoïne, bien que la qualité de vie globale ait été améliorée. Ormerod et al. (2012)ont trouvé un niveau de tendance à l'augmentation du BDI qui était préoccupant car il n'y avait que 17 patients, bien que les vitesses de traitement se soient améliorées pour les tâches cognitives. Botsali et al. (2020) ont constaté une amélioration des mesures cognitives de l'attention et de la mémoire de travail chez 38 patients traités par isotrétinoïne par rapport à 17 traités par antibiotiques. Paradoxalement, l'amélioration cognitive était associée à une aggravation de l'humeur, avec sept patients développant une dépression clinique basée sur l'échelle de dépression des enfants (CDS), et cinq autres ayant une augmentation de cinq points sur le CDS avec le traitement. Parmi ces 12 personnes, 44 % avaient des antécédents familiaux de dépression.

Certaines études ont trouvé des réductions de l'anxiété et/ou de la dépression autodéclarées avec l'isotrétinoïne. Dans une étude menée par Kaymak et al, les patients souffrant d'acné ont reçu soit de l'isotrétinoïne (N = 37) soit un traitement topique (N = 41). Après quatre mois, une mesure quantitative a montré une meilleure qualité de vie dans le groupe isotrétinoïne, et à quatre mois, il y avait également de meilleurs scores de dépression mesurés avec le BDI (Kaymak et al., 2009). Hahm et al. (2009) ont étudié 38 patients acnéiques traités pendant huit semaines avec de l'isotrétinoïne en ouvert et ont montré une amélioration de la qualité de vie et des symptômes de dépression autodéclarés mesurés avec le BDI. Rehn et al. (2009)ont étudié 126 patients acnéiques traités par isotrétinoïne. Il y avait une diminution des symptômes dépressifs dans l'ensemble du groupe, mesurés avec le Beck Depression Inventory (BDI), une mesure d'auto-évaluation des symptômes dépressifs, après un traitement à l'isotrétinoïne. Un patient a tenté de se suicider et quatre (3,4 %) ont eu une augmentation du BDI à 10 ou plus, indiquant le développement d'une dépression légère. D'autres études ont montré une amélioration similaire de la dépression en utilisant le BDI ou des instruments similaires, y compris les rapports de Bozdağ et al. (2009) avec le BDI chez 50 patients, Ergun et al. (2012) avec le BDI chez 48 patients, Nevoralová et Dvořáková (2013) avec 100 patients, Schmitt et Luvizotto (2020) avec le BDI chez 42 patients,Gnanaraj et al. (2015) et al avec le HDRS chez 150 patients, Rubio-Garcíam et al. (2015) avec le BDI chez 22 patients, et Marron et al. (2013) avec l'HADS chez 346 patients. Ergun et al. (2012) lcinq patients ont développé une dépression sous isotrétinoïne, bien que les scores d'humeur globaux se soient améliorés. Ces études ont toutes utilisé des conceptions ouvertes similaires chez des patients acnéiques sans dépression, certaines se comparant à des patients traités avec des antibiotiques, et ont rap-

porté une diminution des symptômes dépressifs autodéclarés sur la base du BDI ou d'autres mesures avec trois ou mois de traitement à l'isotrétinoïne. Ces études sont limitées par la petite taille de l'échantillon, l'utilisation de populations de commodité, les mesures d'auto-déclaration de la dépression et le traitement non contrôlé. De plus, l'amélioration de la satisfaction à l'égard de son apparence chez les individus normaux peut se manifester sous la forme d'améliorations dans les échelles d'auto-évaluation de la dépression qui n'ont pas été conçues pour ces types de populations en premier lieu.

Les études avec de petits échantillons ne sont pas en mesure de montrer des événements rares qui sont potentiellement catastrophiques, comme le développement d'idées suicidaires. Les essais contrôlés randomisés ne sont pas non plus réalisables en raison encore une fois de la nature rare mais potentiellement catastrophique des événements et des problèmes éthiques liés à la conduite d'études contrôlées avec le suicide comme résultat.

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées en analysant les données de ces petits essais. Ces analyses ont montré une réduction des symptômes de dépression autodéclarée dans des essais prospectifs (Huang et Cheng, 2017 ; Li et al., 2019), bien qu'une augmentation du risque de dépression ait été observée dans une analyse d'études rétrospectives regroupées (Li et al. ., 2019). Une autre méta-analyse a montré un risque accru d'effets secondaires psychiatriques avec le traitement à l'isotrétinoïne (Vallerand et al., 2018).

L'analyse des plus grandes études a cependant montré une association entre le traitement à l'isotrétinoïne et la dépression allant de 0 % (Marron et al., 2013 ; Šimić et al., 2017) à 1 % (Scheinman et al., 1990), 2 % (Cohen et al., 2007 ; Webster et al., 2014), 3 % (Ng et al., 2002 ; Rehn et al., 2009 ; Strauss et al., 2001), 4 % (Hull et Demkiw-Bartel, 2000) , 6 % (Hazen et al., 1983) et 11 % des patients (Bruno et al., 1984). Certaines des études qui ont montré une fréquence d'association plus faible comprenaient des résultats qui reposaient sur l'auto-déclaration, et il a été décrit que les sujets signalent des changements de comportement tels qu'une diminution des performances scolaires ou professionnelles ou une impulsivité moins fréquemment que les membres de la famille (Meyskens, 1982). Dans les études qui ne rapportent aucune différence dans les scores moyens sur les mesures de la dépression, il est probable que le fait que la plupart des gens n'aient pas été affectés par le médicament masque le fait que le médicament affecte un certain nombre. Globalement, les taux de dépression au cours d'un traitement par isotrétinoïne sont de l'ordre d'environ 3 à 4 %, ce qui est similaire à l'étude de Friedman et al. (2006)décrite ci-dessous. Ces taux sont plus élevés que ce à quoi on pourrait s'attendre dans la population générale au cours d'un essai de traitement de 4 mois pour l'incidence de la dépression d'apparition récente, qui devrait être d'environ 0,5 % (Eaton et al., 1989) .

Certains auteurs ont déclaré que la seule façon de déterminer si un médicament provoque un effet secondaire consiste à effectuer des essais randomisés et contrôlés par

placebo. Cette déclaration erronée est contredite par des experts dans le domaine de la pharmacoépidémiologie, qui affirment que pour des événements potentiellement mortels, comme le suicide, qui sont rares, mais qui peuvent avoir des conséquences dévastatrices pour le patient individuel, l'ampleur de l'impératif de prévention des dommages médicaux signifie que d'autres méthodes que les essais randomisés contrôlés par placebo doivent être employées (Strom, 2005).

Les études décrites ci-dessus ne disposent pas de tailles d'échantillons adéquates pour répondre à la question posée, étant donné que la plupart des patients prenant de l'isotrétinoïne ne développent pas de dépression. Des études sur l'humeur et les symptômes d'anxiété avant et après le traitement dans de petites tailles n'excluent pas le fait que l'isotrétinoïne puisse entraîner une dépression clinique chez une minorité de patients traités. La recherche de changements dans les scores moyens des mesures de la dépression dans de petits échantillons comme preuve pour ou contre un effet de l'isotrétinoïne sur le développement de la dépression clinique suppose qu'il y a une graduation progressive des symptômes de dépression au sein de la population exposée à l'isotrétinoïne. Cependant, la phénoménologie de la dépression n'est pas cohérente avec ce modèle ; il existe plutôt une relation dichotomique entre les individus normaux et ceux qui répondent aux critères de,*ex* ., dépression majeure unipolaire telle que définie par les critères du Manuel diagnostique et statistique IV-TR (DSM-IV). Si des mécanismes similaires jouent un rôle dans le développement d'une éventuelle dépression induite par l'isotrétinoïne, on s'attendrait à ce qu'il s'agisse de phénomènes tout ou rien similaires à ceux observés dans la dépression majeure unipolaire. Néanmoins, il existe un schéma constant de cas de dépression se développant dans une sous-population de patients sous isotrétinoïne dans ces études.

6. Essais sur le cancer des rétinoïdes

Les rétinoïdes ont été utilisés dans des essais thérapeutiques contre le cancer. Certains auteurs ont fait valoir qu'un nombre limité de cas de suicide et de dépression ont été observés dans les études sur les rétinoïdes pour le traitement du cancer. Ces études, cependant, ont une utilisation limitée pour l'évaluation de la relation entre l'isotrétinoïne et la dépression. Hong et al. (1986) ont assigné au hasard 44 patients à 1–2 mg/kg/jour d'isotrétinoïne (N = 24) ou à un placebo (N = 20) pendant trois mois pour le traitement de la leucoplasie orale. Parmi les patients sous isotrétinoïne, 4 avaient moins de 50 ans, 16 avaient entre 50 et 69 ans et 4 avaient 70 ans ou plus. Les limites comprennent le manque d'évaluation de la dépression (clinique ou autre), la vieillesse par rapport aux patients atteints d'acné et la petite taille de l'échantillon. Tangrea et al. (1993)traité avec des antécédents de carcinome basocellulaire avec de l'isotrétinoïne à faible dose (10 mg/jour) ou un placebo pour la prévention de la récidive du cancer. L'âge des patients était de 40 à 75 ans. Les auteurs ont signalé une occurrence plus élevée d'un groupe de symptômes comprenant la dépression, les maux de tête, les étourdissements, les nausées et les troubles gastro-intestinaux (41 contre 28) qui n'étaient pas statistiquement significatifs (p = 0,103). Cependant, aucune description

n'a été donnée des patients souffrant de dépression, de leur nombre, de la gravité, de la résolution ou de la manière dont la dépression a été évaluée. Les limites de l'étude comprennent l'absence de mesures spécifiques de la dépression, une faible dose (1/4 de la dose ou moins que la dose utilisée pour les patients acnéiques), un âge avancé (40 à 75 ans). Ayoub et al. (1999)traité 188 fumeurs avec de l'isotrétinoïne 30 mg/jour ou un placebo pour la prévention du cancer. L'âge moyen dans le groupe isotrétinoïne était de 59 ans. Les limites sont l'âge avancé, le manque d'évaluation de la dépression et une dose d'isotrétinoïne plus faible que celle utilisée pour l'acné. Levin et al. (1997) ont traité 525 patients âgés de 21 à 85 ans ayant des antécédents de carcinome basocellulaire et/ou de carcinome épidermoïde avec de l'isotrétinoïne (5 à 10 mg), du rétinol ou un placebo. Il y a eu plus d'événements indésirables touchant le système nerveux central dans le groupe isotrétinoïne (3) que dans le groupe placebo (1). Les limites comprennent l'âge avancé des patients, une faible dose d'isotrétinoïne et le manque d'évaluations de la dépression. Wismeth et al. (2004) ont évalué l'isotrétinoïne dans le traitement du gliome. Vingt-trois patients ont été traités en quatre cycles hebdomadaires avec jusqu'à 100 mg/m ^{2}d'isotrétinoïne. La seule évaluation comportementale était une échelle de « qualité de vie », qui n'est pas comparable à la dépression. L'âge des patients (moyenne de 39 ans, intervalle de 29 à 60 ans) était en dehors de l'intervalle d'âge des patients des rapports de cas et des séries de cas d'isotrétinoïne (décrits ci-dessous). D'autres limitations étaient le manque d'évaluations de la dépression (seuls la peau, le foie, les lipides, les muscles et les articulations ont été décrits comme faisant l'objet d'un suivi clinique de routine) et la petite taille de l'échantillon). Matthay a étudié 258 enfants âgés de 1 à 18 ans qui ont été traités avec 160 mg/m ^{2} d'isotrétinoïne ou qui n'ont reçu aucun traitement pendant six mois après une chimiothérapie, une radiothérapie et une greffe osseuse pour la prévention du neuroblastome. Aucune évaluation de la dépression n'a été effectuée ; aucun cas de dépression n'a été signalé Matthay et al. (1999) .Aasse et al. (2005) par jour) en ouvert. L'âge médian était de 54 ans (intervalle de 28 à 74 ans). Un patient a développé une psychose et 4/61 (7%) une dépression. La psychose a disparu après l'arrêt de l'isotrétinoïne.ont étudié 320 patients atteints d'un cancer des cellules rénales traités par interféron avec et sans 1 mg/kg/jour d'isotrétinoïne. L'âge médian était de 60 ans (extrêmes 25–75). Aucune évaluation de la dépression n'a été effectuée et il n'y a eu aucun rapport de dépression comme effet secondaire. Cependant, il y avait probablement une sous-déclaration ou une sous-évaluation puisque l'interféron est bien connu pour être associé à la dépression (Schaefer et al., 2003). Butowski et al. (2005) ont étudié 61 patients atteints de glioblastome traités par radiothérapie et tomozolomide et isotrétinoïne (100 mg/m ^{2}Khuri et al. (2006) ont randomisé 1 190 patients atteints d'un cancer de la tête et du cou pour recevoir de l'isotrétinoïne à faible dose (30 mg/jour) ou un placebo pendant trois ans. L'âge médian était de 61 ans. Aucune évaluation systématique de la dépression n'a été réalisée ; aucun cas de dépression n'a été signalé. Les limites de toutes ces études comprennent un groupe de patients (cancer) différent de celui des patients acnéiques, le manque d'évaluation de la dépression, le manque de taille d'échantillon adéquate pour évaluer un taux de dépression de 3 à 4 %, un âge plus avancé par rapport aux patients acnéiques, et en certains cas, des doses plus faibles d'isotrétinoïne.

7. Rapports de cas et séries cliniques de dépression, suicide, anxiété, manie, psychose, violence et agression associés à l'isotrétinoïne

De nombreux cas de dépression, de suicidalité, de psychose, d'anxiété, de symptômes bipolaires, de violence et d'agressivité suite à l'administration d'isotrétinoïne sont rapportés dans la littérature scientifique (Aubin et al., 1995 ; Bachmann et al., 2007 ; Barak et al . , 2005 ; Bigby et Stern, 1988 ; Bravard et al., 1993 ; Bremner et al., 2012 ; Bruno et al., 1984 ; Burket et Storrs, 1987 ; Byrne et al., 1998 ; Byrne et Hnatko, 1995 ; Cohen et al ., 2007 ; Cott et Wisner, 1999 ; Cotterill et Cunliff, 1997 ;Duke et Guenther, 1993 ; Gatti et Serri, 1991 ; Hazen et coll., 1983 ; Hepburn, 1990 ; Hull et Demkiw-Bartel, 2000 ; Kontaxakis et al., 2009 ; La Plaça, 2005 ; Lindemayr, 1986 ; Ludot et al., 2015 ; Meyskens, 1982 ; Middelkoop, 1999 ; Ng et al., 2002 ; Ng et al., 2001 ; Pitt, 2000 ; Robusto, 2002 ; Schaffer et al., 2010 ; Scheinman et al., 1990 ; van Broekhoven et al., 2003 ;Wysowski et al., 2001a , b). Les rapports de cas ont été résumés dans une revue précédente (Bremner et al., 2012). Depuis, de nouveaux cas ont été rapportés dans la littérature. Campos-Muñoz et al ont rapporté le traitement de l'acné sévère chez les garçons transgenres, qui présentent un risque élevé de dépression. Deux garçons sur quatre (50%) ont développé une dépression sévère après le début du traitement (Campos -Muñoz et al., 2020) et al., 2016)

L'administration d'isotrétinoïne a également été associée à la manie, à la psychose, à la violence, à l'agressivité et à l'anxiété (Bigby et Stern, 1988 ; Cott et Wisner, 1999 ; Villalobos et al., 1989). Villalobos et al. (1989) ont rapporté le cas d'un garçon de 16 ans traité avec 40 mg d'isotrétinoïne. Le jour 11, il a développé des hallucinations, de la paranoïa et un discours incohérent. Le comportement s'est arrêté avec l'arrêt et a repris avec la réadministration du médicament. Avec l'arrêt et le traitement avec des médicaments antipsychotiques, les symptômes se sont améliorés sur une période d'un mois. Les auteurs ont conclu que l'isotrétinoïne peut être associée à un risque accru de psychose et/ou de maniaco-dépression.Elhusein et al. (2020)a rapporté un garçon de 17 ans qui, dans les deux mois suivant le début de 30 mg d'isotrétinoïne pour l'acné, a commencé à fouiller dans les poubelles, détruisant les téléphones portables, après avoir eu un travail respectable et une vie normale. Le patient a rapporté des pensées de course, des hallucinations auditives, des sautes d'humeur et la croyance que sa chambre était remplie de gaz toxiques. Il a finalement eu une crise. Le médicament a été arrêté et il a commencé à prendre de l'olanzapine 10 mg. Les symptômes de la psychose ont disparu en une semaine. Jensen et Abba-Aji (2020)décrit un homme de 24 ans qui a développé des symptômes après que la dose d'isotrétinoïne a été augmentée de 40 à 80 mg de croyances délirantes que son visage a été défiguré par des gouttes pour les yeux. Cela s'est résolu deux semaines après l'arrêt du médicament et le début de la quétiapine 100 mg. Kontaxaklis et al ont rapporté deux cas de dépression et de psychose mixtes et un cas de schizophrénie se développant après le début de l'isotrétinoïne. Tous avaient des antécédents familiaux de troubles mentaux (Kontaxakis et al., 2010).Barack et al. (2005)ont rapporté cinq cas de psychose maniaque qui se sont développés à la suite d'un traitement à l'isotrétinoïne sur un

groupe de 500 soldats traités dans une clinique de dermatologie militaire pour l'acné. Il y avait deux mâles et trois femelles ; l'âge moyen était de 19 ans. Tous les patients ont signalé une irritabilité maniaque. Les symptômes se sont développés en moyenne huit mois [intervalle de 3 à 11 mois] après le début du traitement. Quatre patients ont eu une amélioration des symptômes avec un traitement antipsychotique ; un a été traité avec des antipsychotiques sans réponse. Tous les patients avaient des antécédents personnels ou familiaux de troubles mentaux ou des antécédents de troubles neurologiques, dont un avec une sœur qui a eu un épisode maniaque associé à l'utilisation d'isotrétinoïne. Trois patients ont fait des tentatives de suicide.Kovacs et Mallory (1996)ont rapporté le cas d'un garçon de 16 ans qui a développé une «attitude colérique et belliqueuse» et qui était difficile à côtoyer pendant qu'il prenait de l'isotrétinoïne. Le médicament a été arrêté et les symptômes ont disparu. Ils se sont reproduits lorsque le médicament a été redémarré. Plus tard, le garçon a admis avoir consommé de la drogue (LSD, marijuana) pendant les périodes d'administration d'isotrétinoïne. Lucca et al ont rapporté une femme de 20 ans qui a développé une manie après que l'isotrétinoïne ait été augmentée de 20 à 60 mg (Lucca et al., 2016). Elle avait des pensées qui défilaient, de la grandiosité, une diminution du sommeil, de l'irritabilité, une humeur élevée et une familiarité excessive. L'isotrétinoïne a été arrêtée et elle a été traitée avec de la quétiapine 100 mg, de l'oxcarbazine 300 mg et de la rispéridone 2 mg. Les symptômes se sont arrêtés six jours plus tard. Rajagopal (2014)avait un cas d'un homme de 27 ans qui craignait pour sa vie et sentait que les gens essayaient de l'empoisonner deux semaines après avoir commencé l'isotrétinoïne. Il s'est également plaint d'avoir la tête lourde et de troubles du sommeil. Les symptômes ont disparu en trois jours après l'arrêt de l'isotrétinoïne et le début de la rispéridone 1 mg. (Valderrama et al. (2017) ont rapporté un garçon de 13 ans qui a développé de l'insomnie, des délires et des hallucinations auditives deux mois après avoir commencé l'isotrétinoïne pour l'acné. Les symptômes ont disparu deux semaines après l'arrêt du médicament et le début de l'olanzapine 10 mg.

L'isotrétinoïne peut également exacerber la manie et d'autres troubles psychiatriques préexistants (Bigby et Stern, 1988 ; Cott et Wisner, 1999 ; van Broekhoven et al., 2003). Schaffer et al. (2010) ont examiné les dossiers de 300 patients atteints de trouble bipolaire. Dix des patients se sont avérés avoir été traités avec de l'isotrétinoïne. Parmi ceux-ci, 9/10 ont eu une exacerbation de leurs symptômes psychiatriques avec le traitement, et trois ont développé des idées suicidaires. Parmi les 9 patients, 6 avaient une réponse mixte dépressive et maniaque, 1 était hypomaniaque et 2 déprimés. Les symptômes ont commencé de 4 à 20 semaines après le début du traitement et se sont résolus avec l'arrêt de tous sauf un. Umar et al. (2016)ont rapporté sur deux patients atteints de trouble bipolaire stabilisé au lithium qui ont été traités avec de l'isotrétinoïne et ont eu une exacerbation de leurs symptômes de manie. Cott et Wisner (1999) ont rapporté le cas d'une femme de 30 ans atteinte d'un trouble bipolaire stabilisé sous traitement au divalproex qui, après un mois de traitement, a développé une paranoïa et des troubles du sommeil. Bigby et Stern (1988) ont rapporté un patient souffrant de dépression maniaque qui est devenu suicidaire 6 semaines et demie après avoir commencé l'isotrétinoïne. Un deuxième cas a développé une dépression après

deux mois de traitement. Une autre étude a montré que les patients sous isotrétinoïne présentaient une augmentation des comportements de type trouble obsessionnel-compulsif (TOC) liés à leur acné, même chez les patients qui n'étaient pas particulièrement préoccupés par leur acné avant le traitement (Yesilova et al., 2012).

Depuis la commercialisation initiale de l'isotrétinoïne en 1982 jusqu'en août 2004, 4 992 rapports spontanés de troubles psychiatriques associés à l'utilisation de l'isotrétinoïne chez des patients aux États-Unis ont été soumis à la FDA. Le nombre de suicides signalés parmi les utilisateurs d'isotrétinoïne aux États-Unis était de 190 jusqu'en janvier 2005. Entre 1982 et 2002, 165 suicides ont été signalés, soit moins que les 220 présumés sur la base des données de l'état civil américain. Cependant, étant donné que le degré de sous-déclaration des suicides est inconnu, le fait que le nombre déclaré soit inférieur au nombre présumé ne peut être interprété comme une preuve contre une association causale.

8. Rapports sur l'isotrétinoïne et les effets secondaires psychiatriques tirés des registres d'événements indésirables et d'autres grandes bases de données

Les registres d'événements indésirables représentent une source d'information utile pour déterminer la présence d'événements tels que la dépression et le suicide associés au traitement à l'isotrétinoïne qui ne sont pas nécessairement courants. Plusieurs registres du monde entier ont été utilisés pour évaluer la relation entre l'isotrétinoïne et la dépression.

Les effets indésirables des médicaments signalés à l'Organisation mondiale de la santé comprennent 1095 liés à des symptômes psychiatriques, dont 34 tentatives de suicide/achèvements et 69 décès au total. Les symptômes psychiatriques signalés comprennent la dépression, l'amnésie, l'anxiété, les sautes d'humeur, l'insomnie et le suicide. Les données de Roche Pharmaceuticals incluent 26 suicides réussis, 37 tentatives de suicide, 24 idées suicidaires et 536 cas de dépression signalés.

Middelkoop (1999) a publié un examen des effets indésirables des médicaments (EIM) signalés à l'Organisation mondiale de la santé (OMS), à l'Agence britannique de contrôle des médicaments (MCA) et au fabricant Roche . L'isotrétinoïne était responsable d'un nombre beaucoup plus élevé d'événements indésirables psychiatriques et de suicides par rapport aux traitements antibiotiques de l'acné, représentant 60 % des événements pour tous les traitements de l'acné, malgré le fait que les antibiotiques sont prescrits plus fréquemment que l'isotrétinoïne (p. ex., 12 400 ordonnances pour l'isotrétinoïne en Angleterre contre 147 237 000 pour l'antibiotique le plus courant, la tétracycline). Les auteurs ont trouvé 47 cas de suicide et 56 cas d'idées suicidaires rapportés.

Wysowski et al. (2001a)a publié des rapports de dépression et de suicide à la Food and Drug Administration (FDA) chez des patients traités à l'isotrétinoïne de 1982 à mai

2000 qui ont été saisis dans la base de données du système de notification des événements indésirables. Au cours de cette période, la FDA a reçu 37 rapports de patients traités à l'isotrétinoïne qui se sont suicidés ; 110 qui ont été hospitalisés pour dépression, idées suicidaires ou tentative de suicide ; et 284 sans dépression hospitalisée, pour un total de 431 patients. Les cas ont également montré des preuves d'une relation temporelle entre l'administration d'isotrétinoïne et le développement de la dépression et des dé-défis et re-défis positifs. L'isotrétinoïne s'est classée dans le top 10 de tous les médicaments de la base de données de la FDA pour les rapports de dépression. Les auteurs ont noté qu'il y avait plusieurs facteurs suggérant une relation entre l'isotrétinoïne et la dépression. Singer et al ont ensuite examiné les rapports sur les réactions indésirables aux médicaments (ADR) à la FDA de 1997 à 2017. L'isotrétinoïne a été associée à 17 829 effets indésirables au cours de cette période, dont 7 547 (42 %) rapports de dépression, 2 962 (17 %) labilité émotionnelle, 2 278 (13 %) suicidalité, 368 (2 %) suicides, 443 (3 %) épisodes de psychose et 198 (1 %) automutilation (Singer et al., 2019).

De 1983 à 1999, le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (CADRMP) a reçu 16 rapports décrivant la dépression et d'autres réactions de nature psychiatrique putative associées à l'utilisation de l'isotrétinoïne. Les réactions rapportées comprenaient la dépression (5), la réaction agressive (4), la labilité émotionnelle (4), l'irritabilité (3), la tendance suicidaire (3), l'amnésie (2), la pensée anormale (1), la dépression aggravée (1), la manie réaction (1) et tentative de suicide (1). L'âge médian des patients (9 femmes, 7 hommes) était de 20 ans (intervalle de 15 à 41 ans). Le délai entre le début du traitement médicamenteux et le début de la réaction variait de 1 jour à 5 mois. Dans les rapports qui donnaient des informations sur la dose, tous les patients sauf 1 prenaient 1 à 2 mg/kg par jour (le maximum recommandé) ; le patient restant a reçu des doses supplémentaires allant jusqu'à 3 mg/kg par jour. Dans 5 cas, le médicament a été arrêté en raison de l'effet indésirable ; cependant, dans plusieurs cas, le traitement était terminé. Dans les rapports indiquant un résultat, 7 patients se sont rétablis, 3 se sont rétablis avec des effets résiduels et 1 n'avait pas encore récupéré au moment de la notification (Santé Canada, 1999). Des 222 événements indésirables signalés à Santé Canada entre 1983 et 2002, 56 (25 %) impliquaient des événements psychiatriques, notamment la dépression et des idées suicidaires (Wooltorton, 2003). De 1985 à 1998, l'Australian Adverse Drug Reactions Committee a reçu 129 réactions indésirables, dont 12 impliquaient une dépression. Deux cas avaient des antécédents de dépression. Dans quatre cas, il y avait des symptômes de psychose. Trois patients avaient des pensées suicidaires, deux ont tenté de se suicider et un s'est suicidé. Trois se sont rétablis avec l'arrêt de l'isotrétinoïne et un avec un antidépresseur (Australian Adverse Drug Reactions Committee 1998a). L'Australian ADR Committee a reçu 21 signalements de tentatives ou d'idées suicidaires jusqu'en juin 2005, dont l'un a fait l'objet d'une enquête du Coronial (Australian Therapeutic Goods Administration, 2005). De 1983 à 1998, les Irish Medicine Boards ont reçu six rapports de dépression avec isotrétinoïne, dont un suicide mortel (Irish Medicines Board 1998b). De 1997 à 2001, l'Agence danoise des médicaments a signalé 34 effets indésirables psychiques avec l'isotrétinoïne, 23 avec la

dépression (Agences danoises des médicaments 2002).

Plusieurs études françaises ont utilisé des bases de données réglementaires et d'assurance en France pour étudier l'isotrétinoïne et les résultats neuropsychiatriques. La base de données française de pharmacovigilance (FPVD) a été utilisée avec une conception d'étude cas/non-cas qui a comparé l'association médicamenteuse avec des effets indésirables psychiatriques spécifiques signalés aux autorités réglementaires françaises par rapport aux médicaments associés à d'autres effets indésirables. Les problèmes de mémoire étaient associés de manière statistiquement significative à l'utilisation d'isotrétinoïne (rapport de cotes (OR) = 2,7) (Chavant et al., 2011). L'isotrétinoïne était le médicament le plus couramment associé à la dépression avec 57 cas signalés, devant le rimonabant, l'interféron et l'efavirenz, tous des médicaments dépressogènes connus (Lafay-Chebassier et al., 2015). Vingt-trois pour cent des ADRS pour l'isotrétinoïne rapportés en France de 2012 à 2016 étaient pour dépression ou suicidalité (Vrignaud et al., 2019). On compte également quatre cas de violence ou d'agression (OR=9,5), une augmentation significative (Rouve et al., 2011). Une étude utilisant la base de données de l'assurance maladie française n'a pas trouvé d'augmentation des tentatives de suicide chez les patients commencés sous isotrétinoïne par rapport à ceux commencés sous médicaments témoins (Droitcourt, 2021)

Plusieurs études ont utilisé de grandes bases de données cliniques pour évaluer la relation entre l'isotrétinoïne et le suicide et la dépression. Hersom et al. (2003) dans une étude financée par le fabricant du médicament ont mené une analyse de symétrie de prescription chez 2 281 patients identifiés rétrospectivement dans une base de données comme ayant pris de l'isotrétinoïne ou un antidépresseur. Ils n'ont pas constaté que les patients étaient plus susceptibles de recevoir un antidépresseur après avoir reçu de l'isotrétinoïne. Les limites de l'étude comprennent le fait que la plupart des patients souffrant de dépression ne recevront pas d'antidépresseur, la nature rétrospective de l'étude et le fait que les médecins peuvent simplement retirer l'isotrétinoïne aux patients s'ils développent des symptômes de dépression sans commencer un antidépresseur.

Friedman et al. (2006) ont fait état de l'utilisation de la santé mentale chez les membres des Forces de défense israéliennes. Les sujets étaient âgés de 18 à 21 ans et comprenaient 1419 acnéiques traités par isotrétinoïne et 1102 atteints de psoriasis non traités par isotrétinoïne. L'utilisation des services de santé mentale sur une période de 5 ans chez les patients atteints d'isotrétinoïne par rapport aux patients atteints de psoriasis était de 17,2 % contre 12,5 % (p = 0,0003). Il y avait également une augmentation des idées suicidaires/tentatives de suicide (7,5 % contre 3,5 %, p = 0,04). Ces résultats étaient compatibles avec les effets secondaires psychiatriques de l'isotrétinoïne.

L'étude United Healthcare est une donnée non publiée obtenue de Roche examinant une base de données pour l'association entre le diagnostic de dépression et le traitement à l'isotrétinoïne. L'analyse publiée n'a montré aucune relation entre le diagnos-

tic de dépression et la drogue (Neary et al., 2001) Cependant, le procès-verbal de la réunion de la FDA et de Hoffmann LaRoche du 17 juillet 2001 montre que, lorsque la dépression était définie comme la distribution d'antidépresseurs, les patients Accutane présentaient un taux de dépression 1,5 plus élevé que les sujets non Accutane (p = 0,0005). La FDA a également souligné que l'approche plus sensible et cliniquement pertinente consistant à inclure les patients qui ont reçu un diagnostic de dépression ou qui se sont vu prescrire un antidépresseur, a également montré une relation statistiquement significative avec l'utilisation d'Accutane (p = 0,0044). La FDA a critiqué la définition étroite de la dépression et le fait que le suicide n'est pas pris en compte dans cet ensemble de données.

Jick et al. (2000)ont étudié 7 195 patients souffrant d'acné traités à l'isotrétinoïne et 13 700 utilisateurs d'antibiotiques oraux de la Saskatchewan Health Database et, 340 isotrétinoïne et 676 patients atteints d'acné traités aux antibiotiques de la United Kingdom General Practice Research Database. La prévalence du suicide, des tentatives de suicide et des «troubles névrotiques et psychotiques» basée sur les antécédents enregistrés par ordinateur 0,5 à 5 ans avant et plus de 5 ans après la prise de médicaments a été comparée entre les groupes. Les auteurs n'ont signalé aucune augmentation du risque relatif de dépression ou de psychose nouvellement diagnostiquée (1,0) ou de suicide/tentative de suicide (0,9 ; intervalle de confiance à 95 % 0,3-0,24) avec l'administration d'isotrétinoïne. Le risque relatif de dépression et de psychose pour l'exposition à l'isotrétinoïne dans les 6 premiers mois après le début du traitement jusqu'aux 6 mois précédant le traitement a été signalé dans la section des résultats comme étant de 1,2 (0,9 à 1,7) dans la base de données de la Saskatchewan et de 1,3 (0,2 à 5,7) dans la base de données du Royaume-Uni. Les auteurs ont conclu qu'il n'y a pas de risque accru de dépression et de suicidalité avec l'administration d'isotrétinoïne.

Plusieurs limites de cette étude méritent d'être commentées (Wysowski, 2001). Les certificats de décès n'ont pas été inclus comme sources d'information et les patients n'ont pas été interrogés pour la dépression, ce qui pourrait conduire à une sous-évaluation de la dépression et du suicide. Les informations sur l'utilisation des antidépresseurs n'ont pas été incluses dans l'analyse. Les diagnostics psychiatriques ont été enregistrés dans la base de données lorsque les patients étaient hospitalisés ou évalués par un psychiatre pour dépression. Cependant, de nombreux patients ne recherchent pas de traitement psychiatrique pour la dépression et ne seront pas identifiés par le fabricant comme une éventuelle apparition de symptômes, ce qui devrait entraîner une diminution de la détection des symptômes. Les symptômes de la dépression sont généralement sous-déclarés et de nombreux patients ne consultent pas de soins psychiatriques pour la dépression. On s'attend à ce que de nombreux patients aient simplement souffert en silence d'une dépression ou aient cessé de prendre des médicaments sans que la relation entre l'utilisation de médicaments et la dépression n'ait jamais été portée à l'attention du clinicien. La meilleure façon d'identifier la dépression et les tendances suicidaires dans une population traitée avec des médicaments serait par une évaluation systématique des symptômes dépressifs avec des me-

sures standardisées administrées par un psychiatre ou un autre professionnel de la santé mentale qualifié. Il convient également de noter que les auteurs ont trouvé un schéma de risque accru qui n'était pas statistiquement significatif dans la manière dont les bases de données sont analysées séparément, ce qui conduit à se demander s'il serait significatif si les deux bases de données étaient combinées, ou si il y avait un plus grand échantillon. Il y avait aussi des divergences dans le document. Par exemple, dans la section des commentaires, le risque relatif a été cité comme étant de 1,8 (0,7 à 1,3) pour la dépression ou la psychose dans l'isotrétinoïne actuelle par rapport à la période non exposée, tandis que le tableau 5 et la section des résultats indiquent que le RR est de 1,3 (0,2 à 5,7) pour la base de données du Royaume-Uni (UK). De même, il semble y avoir des écarts dans les sections Commentaire et Tableaux/Résultats de la base de données de la Saskatchewan. Il convient également de noter que si un plus grand nombre de patients étaient examinés et que le RR était maintenu à 1,3, il est probable que les résultats seraient statistiquement significatifs, ce qui signifie que le risque serait inacceptable, par exemple, pour un agent évalué pour le potentiel risque de cancer. De plus, si le RR de 1,8 du commentaire est vrai, cela signifierait que le risque de dépression est presque 2 fois plus élevé. Un tel risque accru est certainement d'une ampleur suffisante pour justifier la nécessité d'avertissements appropriés indiquant que la dépression est un facteur de risque potentiel. En conclusion, il est difficile d'être d'accord avec les conclusions des auteurs de cette étude selon lesquelles l'isotrétinoïne n'augmente pas le risque de dépression ou de psychose sur la base des résultats de cette étude tels qu'ils sont présentés.Wysowski (2001) a souligné les limites de cette étude, notamment l'absence de diagnostic standardisé ou d'inclusion de données sur le traitement par les psychotropes, l'absence d'entretiens avec les patients pour la dépression, la sous-évaluation des suicides (les données des certificats de décès n'ont pas été examinées), l'absence de données sur la gravité de l'acné, l'absence de groupe témoin, l'absence d'informations sur la durée du traitement, les différences de prescription entre le Royaume-Uni et le Canada et la taille limitée de l'échantillon pour l'échantillon du Royaume-Uni.

Dans une étude britannique plus récente, Thomas et al. (2014) ont examiné les données de la base de données de la Medical Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) pour les années 1998 à 2011. Les auteurs ont trouvé 32 suicides chez des patients traités à l'isotrétinoïne et 199 cas de dépression, ce qui en fait le médicament le plus couramment associé à la dépression pour le nombre total de cas signalés, et le troisième sur la base du taux par ordonnance, juste derrière le rimonabant, qui a été retiré du marché. en raison d'effets secondaires psychiatriques, et la clozapine, un médicament antipsychotique hautement réglementé, et devant la méfloquine, un médicament antipaludique bien connu pour être associé à des effets secondaires psychiatriques.

Dans une étude cas-croisée, Azoulay et al. (2008)ont étudié un groupe de patients des bases de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec et des congés des hôpitaux qui, entre 1984 et 2003, avaient obtenu une prescription d'isotrétinoïne. Les cas ont été définis comme des personnes qui ont été diagnostiquées ou hospitalisées pour

dépression et qui ont rempli une ordonnance pour un antidépresseur dans les 30 jours suivant le diagnostic ou l'hospitalisation. Les sujets ayant reçu un antidépresseur au cours des 12 mois précédents ont été exclus. Les taux d'exposition à l'isotrétinoïne au cours des cinq mois précédant l'événement ont été comparés à une période témoin de cinq mois. Sur 30 496 sujets examinés, 126 répondaient aux critères. Le risque relatif ajusté de dépression après avoir reçu de l'isotrétinoïne était de 2,68 (IC = 1,10–6,48), fournissant un argument solide pour le risque accru de dépression avec le traitement à l'isotrétinoïne.

Sundstrom et al. (2010) ont utilisé les registres suédois des sorties d'hôpital, de l'isotrétinoïne et des causes de décès pour étudier 5756 patients âgés de 14 à 49 ans traités avec de l'isotrétinoïne pour une acné sévère entre 1980 et 2001 avant, pendant et après le traitement. Les auteurs ont rapporté un risque accru de tentative de suicide de 1,78 avec 128 (2,2%) hospitalisés après une tentative de suicide qui est revenue à la normale (1,04) trois ans après le traitement, après quoi le taux de tentative de suicide normal s'est maintenu pendant 15 ans. Rademaker et al ont utilisé une base de données et ont évalué rétrospectivement 1743 patients traités par isotrétinoïne sur six ans et ont rapporté 124 cas de sautes d'humeur (7%) conduisant à l'arrêt dans 13 cas avec deux cas de suicidalité ou de tentative de suicide (Rademaker, 2010) .

En résumé, des études basées sur de grandes bases de données et des systèmes de pharmacovigilance de pays du monde entier ont identifié de multiples cas d'effets neuropsychiatriques de l'isotrétinoïne. Bien que peu courants, ces épisodes sont persistants et répétitifs.

9. Relation temporelle entre le début du traitement à l'isotrétinoïne et le développement d'effets secondaires neuropsychiatriques

Une variable importante pour démontrer une relation causale entre un médicament et un effet secondaire associé est l'association temporelle entre l'administration du médicament et le développement de l'effet secondaire, en l'occurrence l'isotrétinoïne et les effets secondaires neuropsychiatriques. Comme examiné en détail dans un rapport antérieur (Bremner et al., 2012), la plupart des cas d'effets secondaires neuropsychiatriques se sont développés dans le mois suivant le début du traitement à l'isotrétinoïne (Aubin et al., 1995 ; Barak et al., 2005 ; Bigby et Stern, 1988 ; Bravard et al., 1993 ; Bruno et al., 1984 ; Burket et Storrs, 1987 ; Byrne et al., 1998 ;Byrne et Hnatko, 1995 ; Cott et Wisner, 1999 ; Cotterill et Cunliff, 1997 ; Duke et Guenther, 1993 ; Gatti et Serri, 1991 ; Hazen et coll., 1983 ; Hepburn, 1990 ; Hull et D'Arcy, 2003 , 2005 ; Hull et Demkiw-Bartel, 2000 ; La Plaça, 2005 ; Lindemayr, 1986 ; Meyskens, 1982 ; Middelkoop, 1999 ; Ng et al., 2002 ; Ng et al., 2001 ; Robusto, 2002 ; Scheinman et al., 1990 ;Villalobos et al., 1989). Dans la série originale de 37 suicides signalés à la FDA de 1982 à 2000, Wysowski et al. (2001b)ont noté que le délai médian entre le début de la thérapie pour les personnes prenant le médicament et le suicide était de trois mois. Pour ceux qui ont arrêté le médicament, l'intervalle médian entre l'arrêt du médica-

ment et le suicide était de 2,5 mois. Il y avait 110 cas de patients hospitalisés pour dépression; la durée médiane d'utilisation de l'isotrétinoïne était d'un mois pour ceux qui prenaient le médicament. Pour ceux qui ont arrêté le médicament, l'intervalle de temps médian entre l'arrêt du médicament et l'hospitalisation pour dépression était de trois mois. Les rapports de 16 cas de dépression de 1983 à 1999 au Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSDMP) ont montré que le délai entre le début du traitement médicamenteux et le début de la réaction variait de 1 jour à 5 mois (1999).Bremner et McCaffery, 2008).

Les rapports au fabricant d'origine de l'isotrétinoïne, Roche Pharmaceuticals, sont également compatibles avec une association temporelle entre le médicament et les effets secondaires neuropsychiatriques. Un examen de leur base de données ADVENT jusqu'en 2004 a montré 4142 rapports de dépression; soit la société ou un journaliste a attribué une relation causale probable à l'isotrétinoïne, soit il y avait une relation probable basée sur Naranjo et al. (1981)score supérieur à 4, pour 1980 de ces rapports. Il y a eu 541 rapports d'idées suicidaires, attribués comme cause probable dans 191, 285 tentatives de suicide (78 probables) et 184 suicides réussis (44 attribués comme probablement liés à l'isotrétinoïne)., il y a eu 184 rapports, auxquels une causalité probable a été attribuée pour 44 Il y avait 185 cas rapportés de psychose, dont 81 étaient causalement liés par Roche à l'isotrétinoïne. Il y avait également 233 épisodes de violence signalés, dont 84 étaient causalement liés par Roche à l'isotrétinoïne. Étant donné que seulement 1 à 10 % des événements indésirables qui se produisent sont effectivement signalés au fabricant ou à la FDA, ces chiffres sont probablement beaucoup plus élevés.

10. Déchallenge/redéfi

L'un des principes les plus puissants dans l'analyse de la causalité est probablement de savoir si un De-Challenge/Re-Challenge existe par rapport à un médicament particulier et à un effet secondaire particulier. En fait, dans le manuel Pharmacoepidemiology, Strom déclare que Challenge/Re-challenge est suffisant en soi en l'absence de tout autre facteur pour établir la causalité entre un médicament et un effet secondaire (Strom, 2005). En termes simples, il s'agit d'un examen visant à déterminer si, lorsque vous retirez le médicament du patient, l'événement indésirable ou les symptômes particuliers dont vous vous plaignez disparaissent. Si vous retirez le médicament et que les symptômes disparaissent, cela indique une relation entre l'effet secondaire et le médicament. Tout aussi important, si vous réintroduisez le médicament à un patient, c'est-à-dire recommencez le traitement et que les symptômes réapparaissent, il existe un argument convaincant selon lequel il existe une relation causale entre le médicament et l'événement indésirable. Une analyse de la base de données ADVENT et des formulaires FDA Med Watch indique qu'il existe certainement de nombreux rapports de De-Challenge/Re-Challenge qui se sont produits en ce qui concerne l'isotrétinoïne et les effets secondaires psychiatriques. Cette question a été examinée par la Food and Drug Administration. Dans une présentation de Pitts

(2000), Pharm. D., évaluatrice de sécurité auprès de la FDA des États-Unis, elle a conclu que les cas de Dechallenge/Rechallenge "fournissent des preuves solides pour étayer un lien..." et "fournissent des preuves supplémentaires pour étayer une relation entre l'isotrétinoïne et les symptômes dépressifs". En outre, la FDA a analysé les formulaires MedWatch sur Rechallenge/Dechallenge et a obtenu des résultats positifs sur un certain nombre de rapports (voir AEP 000024556- AEP 000024558).

Les preuves d'un grand nombre de cas positifs de déchallenge et de déchallenge/redéchallenge proviennent de la littérature ainsi que de cas signalés à la FDA et à Roche. Scheinman et al. (1990) ont rapporté 7 cas de dépression associés à l'administration d'isotrétinoïne. Les symptômes ont disparu dans tous les cas après l'arrêt du traitement dans les 2 à 7 jours. Un des patients a été réintroduit par l'isotrétinoïne et a présenté une récidive des symptômes 3 mois après la reprise du traitement. Bravard a rapporté un cas de tentative de suicide chez un homme sous isotrétinoïne avec réduction de la dépression après l'arrêt, et de dépression chez une femme sous isotrétinoïne dont les symptômes ont disparu dans le mois suivant l'arrêt (Bravard et al., 1993). Burket a signalé une amélioration des pleurs et du comportement grincheux chez un enfant de 23 mois dans les 6 semaines suivant l'arrêt de l'isotrétinoïne (Burket et Storrs, 1987). Bigby a signalé un patient atteint de dépression maniaque qui est devenu suicidaire et déprimé alors qu'il prenait de l'isotrétinoïne; les symptômes de dépression se sont atténués trois mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne (Bigby et Stern, 1988). Ng et al. (2001)ont rapporté le cas d'un homme de 17 ans qui a développé des symptômes de dépression deux semaines après avoir commencé un traitement à l'isotrétinoïne. Les symptômes se sont améliorés avec la réduction de la dose d'isotrétinoïne et le traitement par la sertraline. Lorsque la dose d'isotrétinoïne a été à nouveau augmentée, les symptômes dépressifs sont revenus, malgré une disparition de l'acné, avec une tentative de suicide associée. Lorsque la dose a été arrêtée, les symptômes dépressifs ont rapidement disparu. Villalobos et al. (1989) ont rapporté un cas d'administration d'isotrétinoïne associée à des hallucinations, de la paranoïa et de l'incohérence. Le comportement s'est arrêté avec l'arrêt et a repris avec la réadministration du médicament. Avec l'arrêt et le traitement par antipsychotiques, les symptômes se sont améliorés sur une période d'un mois. Ng et al. (2002)ont rapporté un seul cas où les symptômes de dépression avec l'isotrétinoïne se sont améliorés deux semaines après l'arrêt du médicament. Barack et al. (2005) ont rapporté que 4 patients sur 5 qui ont développé une psychose après avoir reçu de l'isotrétinoïne ont présenté une amélioration des symptômes avec l'arrêt de l'isotrétinoïne et un traitement avec des antipsychotiques. Duke et Guenther (1993) ont rapporté deux cas, l'un de dépression et de suicidalité dont les symptômes ont cessé dans les six mois suivant l'arrêt de l'isotrétinoïne, l'autre de dépression dont les symptômes ont disparu trois jours après l'arrêt de l'isotrétinoïne. Byrne et al. (1998)ont rapporté un homme souffrant de dépression et une tentative de suicide dont les symptômes ont diminué dans les quatre semaines après l'arrêt de l'isotrétinoïne et le début du traitement par la fluoxétine, une femme souffrant de dépression dont les symptômes ont diminué deux semaines après l'arrêt de l'isotrétinoïne et le début du traitement par la fluoxétine, et une femme souffrant de dépression qui a commencé au cours d'un traitement traitement à l'isotrétinoïne

dix mois avant qui s'est résolu cinq semaines après le début de l'imipramine. Kontaxakis et al. (2010) ont rapporté un cas de psychose et de dépression mixtes dont les symptômes ont disparu après l'arrêt et sont revenus avec un nouveau défi.

Wysowski et al. (2001a)ont publié une revue des cas de dépression et de suicide liés à l'isotrétinoïne qui avaient été signalés à la FDA entre 1982 et 2000. Ils ont décrit le cas d'un jeune de 19 ans sans antécédents psychiatriques qui, au cours d'un traitement de 3 à 4 mois, a développé une personnalité. changements, sautes d'humeur et dépression. Après la fin du traitement, il est revenu à la normale. Le patient a commencé un deuxième cycle de traitement à l'isotrétinoïne à une date ultérieure. Encore une fois, il a ressenti les mêmes symptômes, mais est revenu à la normale au bout de quatre mois de traitement. Quelque temps plus tard, il a commencé un troisième traitement. Cette fois, ses symptômes sont réapparus et ont persisté après la fin du traitement à l'isotrétinoïne. Un an plus tard, il a été référé pour des conseils. Dans un deuxième cas, un homme de 18 ans sans antécédent de trouble mental a reçu 1,1 mg/kg/jour d'isotrétinoïne. Après 29 jours, il a souffert de dépression, d'une perte d'intérêt pour les activités quotidiennes et d'une baisse des performances scolaires. L'isotrétinoïne a été arrêtée et les symptômes ont disparu en 8 jours. Le médicament a commencé à 0,5 mg/kg/jour et les symptômes sont revenus après cinq jours. L'isotrétinoïne a été arrêtée et les symptômes ont disparu en 7 jours. Il a ensuite été traité à la dose la plus faible sans récidive des symptômes. Les auteurs ont conclu qu'il existait plusieurs sources de données à l'appui d'une relation entre l'isotrétinoïne et la dépression. Il a ensuite été traité à la dose la plus faible sans récidive des symptômes. Les auteurs ont conclu qu'il existait plusieurs sources de données à l'appui d'une relation entre l'isotrétinoïne et la dépression. Il a ensuite été traité à la dose la plus faible sans récidive des symptômes. Les auteurs ont conclu qu'il existait plusieurs sources de données à l'appui d'une relation entre l'isotrétinoïne et la dépression.

Au 19 septembre 2000, le comité consultatif dermatologique et ophtalmologique de la FDA, le Dr Marylin Pitts a présenté 41 cas de déchallenge/rechallenge positifs du système de notification des événements indésirables (AEDRS) de la FDA (2000a). Elle a conclu que les données de déchallenge/rechallenge étaient des « preuves solides » d'une association entre un effet secondaire et un médicament (Pitts, 2000). Elle a également noté que la dépression était le 6 e effet secondaire le plus fréquemment signalé de l'isotrétinoïne, beaucoup plus élevé que les taux signalés pour le traitement comparable d'antibiotiques.

La base de données ADVENT jusqu'au 31/12/2004 a montré 1520 cas de dépression avec déchallenge et 67 redécouverte, les idées suicidaires ont montré 186 déchallenge et 1 rechallenge, les tentatives de suicide ont montré 49 déchallenge et 1 rechallenge, la psychose a montré 44 déchallenge et 9 rechallenge, et la violence a montré 81 déchallenge et 3 rechallenge.

11. Dose-réponse

La réponse à la dose est un autre facteur analysé lors de l'examen de la question de la causalité en relation avec un médicament particulier. Si les effets secondaires liés à un médicament augmentent avec une posologie accrue, il semblerait alors que l'action la plus importante produisant l'événement le plus important indique un résultat pharmacologique lié à la posologie. La toxicité de l'isotrétinoïne a été notée comme étant dose-dépendante en sévérité (Peck et al., 1979). La dose d'isotrétinoïne a été notée comme étant jusqu'à 240% supérieure à ce qui est nécessaire pour produire un résultat efficace. Meyskens, (1982)ont rapporté que 25 % de ses patients recevant des doses de 3 mg/kg/jour d'isotrétinoïne (3 à 6 fois plus que la dose utilisée pour l'acné) ont développé des symptômes de dépression (c'est-à-dire beaucoup plus élevés que les 3 à 4 % rapportés dans la plupart des autres séries). L'auteur a conclu que "les changements psychologiques peuvent être liés à la dose". Pitts a signalé six cas où les symptômes de dépression ont disparu lorsque la dose d'isotrétinoïne a été réduite, ce qui l'a amenée à conclure qu'une «réponse possible à la dose» a été observée chez ces patients (2000b). Ng et al. (2001)ont rapporté le cas d'un homme de 17 ans qui a développé des symptômes de dépression deux semaines après avoir commencé un traitement à l'isotrétinoïne. Les symptômes se sont améliorés avec la réduction de la dose d'isotrétinoïne et le traitement par la sertraline. Lorsque la dose d'isotrétinoïne a été à nouveau augmentée, les symptômes dépressifs sont revenus, malgré une disparition de l'acné, avec une tentative de suicide associée. Lorsque la dose a été arrêtée, les symptômes dépressifs ont rapidement disparu. Bruno a comparé des patients acnéiques prenant de l'isotrétinoïne à forte dose (0,75–1,21 mg.kg/jour) à une faible dose (0,10–0,22 mg/kg/jour). Les symptômes liés à la dépression étaient plus élevés à forte dose qu'à faible dose, notamment dépression de la libido (9 % à forte dose contre 2 % à faible dose), impuissance (2 % contre 0 %) et perte de poids (7 % contre 0 %). même si la « dépression » était similaire à 11 % dans chaque groupe (Bruno et al., 1984). Ces symptômes étaient plus élevés qu'un groupe de patients acnéiques ne prenant pas d'isotrétinoïne, qui n'ont signalé aucun de ces symptômes. Deux cas examinés ci-dessus montrent que des symptômes de psychose sont apparus lorsque la posologie du médicament a été augmentée, de 40 à 80 mg dans un cas (Jensen et Abba-Aji, 2020), et de 20 à 60 mg dans un autre (Lucca et al., 2016) . Ces cas sont également compatibles avec un effet dose-réponse de l'isotrétinoïne sur les symptômes neuropsychiatriques. Enfin, les nouvelles formulations d'isotrétinoïne qui sont plus facilement absorbées ont été associées à un plus grand nombre de cas de dépression, ainsi qu'à des preuves de dose-réponse (Strauss et al., 2001).

12. Mécanisme d'action de l'isotrétinoïne provoquant des effets secondaires neuropsychiatriques

Pour qu'un médicament provoque un effet indésirable particulier, il doit exister un mécanisme d'action plausible. Étant donné que la dépression est un trouble qui est basé dans le cerveau, l'isotrétinoïne doit avoir un effet sur la fonction cérébrale. Il existe en fait de nombreuses preuves à l'appui du rôle des rétinoïdes, y compris l'isotrétinoïne, dans la fonction cérébrale, qui ont été examinées ailleurs en détail (Bremner et

McCaffery, 2008).

Les effets secondaires neurologiques sont fréquents avec l'isotrétinoïne, avec au moins 90 % des patients traités rapportant au moins un effet secondaire (Windhorst et Nigra, 1982). Bigby et Stern (1988) ont passé en revue les effets indésirables de l'isotrétinoïne signalés au Système de déclaration des effets indésirables des médicaments entre 1982 et 1985. L'effet indésirable neurologique le plus fréquent était le mal de tête chez 11 patients, associé à une pseudo-tumeur cérébrale (augmentation idiopathique de la pression intracrânienne avec œdème papillaire et céphalées, et fluide CT/IRM et LCR normaux, c'est-à-dire un gonflement du cerveau qui peut être fatal) chez quatre des sujets. Les maux de tête étaient l'effet secondaire le plus courant de l'isotrétinoïne après une peau sèche (Bigby et Stern, 1988). L'apparition de maux de tête avec l'utilisation d'isotrétinoïne a été liée à la dépression (Wysowski et Swartz, 2005), suggérant que les patients qui présentent l'effet secondaire du mal de tête sur le système nerveux central peuvent également être plus sensibles à la dépression induite par l'isotrétinoïne. Les multiples associations entre dépression et tendances suicidaires et céphalées dans les rapports de cas de la littérature sont énumérées ci-dessus et ne sont pas répétées ici. De plus, dans une étude d'imagerie cérébrale sur les effets de l'isotrétinoïne sur le cerveau, les cinq patients qui ont signalé des maux de tête avec Accutane ont présenté une diminution de la fonction cérébrale orbitofrontale (Bremner et al., 2005). L'isotrétinoïne a également été associée à une pseudo-tumeur cérébrale dans plusieurs rapports de cas, un gonflement du cerveau pouvant entraîner des convulsions, le coma et la mort (Alemayehu, 1995 ; Bonnetblanc et al., 1983 ; Lee, 1995 ; Roytman et al., 1988 ; Spector et Carlisle, 1984). L'isotrétinoïne est également associée à des réductions de la conduction nerveuse périphérique qui sont mesurables et statistiquement significatives même avec des échantillons de petite taille, bien que les effets ne soient pas toujours cliniquement reconnaissables (Aydogan et Karli, 2006). En résumé, les preuves neurologiques indiquent que l'isotrétinoïne agit à travers le cerveau pour provoquer des symptômes psychiatriques, et que les patients souffrant de maux de tête qui ont plus d'effet du médicament sur le cerveau sont plus susceptibles de développer une dépression.

L'isotrétinoïne a des effets sur les systèmes de neurotransmetteurs impliqués dans la dépression, notamment la dopamine, la sérotonine et la norépinéphrine (O'Reilly et al., 2008a). Les systèmes dopaminergiques mésolimbiques jouent un rôle clé dans la récompense et la motivation et sont supposés jouer un rôle dans la dérégulation de l'humeur et des émotions (Jentsch et al., 2000) et sous-tendre les symptômes de la dépression (Nutt, 2006 ; Nutt et al., 2006) . La relation entre les rétinoïdes et la fonction dopaminergique altérée a conduit à l'hypothèse que les rétinoïdes jouent un rôle dans le développement de troubles psychiatriques (Goodman, 1995 , 1998). Des études chez le rat ont montré une perte de neurones à sérotonine avec l'isotrétinoïne bloquée par des antagonistes du récepteur X des rétinoïdes (RXR) (Ishikawa et al., 2008). L'isotrétinoïne perturbe également les connexions entre le raphé dorsal, site dans le tronc cérébral des neurones à sérotonine, et l'hippocampe (O'Reilly et al., 2008b). L'isotrétinoïne chez la souris a entraîné des comportements dépressifs associés à une réduc-

tion des transporteurs de la sérotonine et des récepteurs de la sérotonine 5HT-1A dans l'hippocampe (Melnik, 2016 ; Wu et al., 2016). Des anomalies de la sérotonine sous-tendent les symptômes de la dépression (Holtzheimer et Nemeroff, 2006). Plusieurs études ont trouvé une régulation à la hausse des récepteurs de la sérotonine 5-HT2A dans le cortex préfrontal des suicidés (Holtzheimer et Nemeroff, 2006 ; Turecki et al., 1999). Le récepteur de la sérotonine 5-HT2B est un autorécepteur présynaptique impliqué dans des données non publiées sur les effets de l'isotrétinoïne sur le cerveau qui module la libération de sérotonine et est également impliqué dans les troubles de l'humeur. En effet, l'une des actions d'un antidépresseur au mécanisme d'action inédit, l'agomélatine, efficace contre la dépression, est le blocage du récepteur 5-HT2B de la sérotonine (Pandi-Perumal et al., 2006 . Les effets des rétinoïdes sur le développement du cortex frontal, une zone du cerveau qui joue un rôle clé dans l'émotion et qui est le site des neurotransmetteurs et des récepteurs de la dopamine, de la sérotonine et de la noradrénaline, ont également été mis en évidence comme fournissant un modèle de la façon dont les rétinoïdes peuvent influencent le développement de la psychose et de la schizophrénie (LaMantia, 1999). Une autre preuve du rôle des rétinoïdes dans la dépression comprend le fait que des souris avec des doubles mutations pour le récepteur de l'acide rétinoïque (RAR) RARβ−/− RXRβ−/−, RARβ−/− RXRγ−/− et RXRβ−/− RXRγ−/ − montrer des comportements compatibles avec des déficits de la fonction dopaminergique mésolimbique, y compris des déficits de cabrage et de locomotion (Krezel et al., 1998). Les souris déficientes en récepteurs rétinoïdes montrent également une expression réduite des récepteurs D1 et D2 dans le striatum ventral et des réponses comportementales émoussées à la cocaïne, qui agit en bloquant la recapture de la dopamine dans les neurones striataux.

L'isotrétinoïne inhibe la croissance de nouveaux nerfs dans l'hippocampe, une zone du cerveau qui joue un rôle essentiel dans l'apprentissage et la mémoire (Crandall et al., 2004 ; O'Reilly et al., 2008b ; Wu et al., 2016). Ceci est intéressant car un volume hippocampique plus petit a été associé à la dépression (Bremner et al., 2002 ; Sheline et al., 1996), et des changements dans la structure de l'hippocampe et l'inhibition de la neurogenèse ont été supposés sous-tendre les symptômes de la dépression et être impliqués en récupération (Czeh et al., 2001 ; Duman et al., 1997 ; Nibuya et al., 1995 ; Santarelli et al., 2003). L'isotrétinoïne induit également l'apoptose, ou mort cellulaire, dans l'hippocampe (Melnik, 2016 ; Wu et al., 2016). L'évolution temporelle de plusieurs semaines pour que les antidépresseurs stimulent la neurogenèse est parallèle à l'évolution temporelle de la réponse aux antidépresseurs. De plus, le délai médian d'apparition de la dépression d'un mois ou plus, tel qu'examiné dans la littérature ci-dessus, se situe également sur une échelle de temps similaire, ce qui suggère que le temps nécessaire à la transcription génique pour générer de nouveaux produits protéiques peut être responsable du retard, ainsi que le fait que les symptômes ne cessent pas lorsque le médicament est hors du corps. L'hippocampe a des connexions importantes avec le cortex préfrontal médian (qui comprend le cortex orbitofrontal). Des modèles animaux de dépression montrent une perte de ramification neuronale dans le cortex préfrontal médian (Radley et al., 2004). Des perturbations de la fonction dopaminergique dans ce circuit ont été supposées être à la base des troubles de l'hu-

meur (Jay et al., 2004; Peleg-Raibstein et al., 2005 ; Rocher et al., 2004).

L'hypothalamus représente une autre région du cerveau qui est régulée de manière endogène par la PR et qui peut être perturbée par l'isotrétinoïne pour potentiellement favoriser la dépression. L'hypothalamus régule la fonction de l'axe hypothalamus/hypophyse/surrénal (HPA), un élément central dans la réponse au stress ainsi qu'à la dépression. L'hyperactivité de ce système est une découverte reproductible dans la dépression (Parker et al., 2003). Les rétinoïdes sont synthétisés et hautement concentrés dans les tanocytes de l'hypothalamus (Ross et al., 2005), des cellules épendymaires spécialisées qui constituent une frontière entre le liquide céphalo-rachidien (LCR) et les cellules neurales de l'hypothalamus (Shearer et al., 2010) où résident les récepteurs RAR et RXRγ. L'AR peut être libéré dans l'hypothalamus via les longs processus des tanycytes qui atteignent l'hypothalamus et régulent un certain nombre de gènes, y compris le récepteur de l'AR RARβ ainsi que l'ACTH (Shearer et al., 2010). Il a été trouvé dans cette même étude cette photopériode régule RALDH dans les tanycytes ainsi que les RAR / RXR dans l'hypothalamus, montrant ainsi des changements dans la signalisation RA entraînés par les changements saisonniers. Étant donné que le trouble affectif saisonnier est une forme de dépression due à la saisonnalité, il est possible que la polyarthrite rhumatoïde influence ce trouble.

Un gène particulier régulé par la PR dans l'hypothalamus qui peut fournir un lien entre la PR et la dépression est le facteur de libération de la corticotrophine (CRF) (Kasckow et al., 1994), un facteur de régulation clé dans l'axe HPA (Bao et al., 2008) qui est présent dans le noyau paraventriculaire (PVN) de l'hypothalamus et qui contribue à l'hyperactivité de l'axe HPA dans la dépression (Arborelius et al., 1999 ; Wang et al., 2008). Les cellules exprimant RARα sont augmentées dans le noyau paraventriculaire (PVN) des patients atteints de troubles affectifs (Chen et al., 2009) et ce récepteur est colocalisé avec les neurones exprimant le CRF. De même, dans un modèle de dépression chez le rat, les niveaux de RARα ont été augmentés dans le PVN (Chen et al., 2009). D'autres études ont montré que l'isotrétinoïne diminuait le nombre de cellules hypothalamiques (Griffin et al., 2020) et chez les rats augmentait les comportements de type dépression (Wróbel et Rechberger, 2016) et augmentait les niveaux de CRF dans l'hypothalamus et l'amygdale, domaines clés des réponses au stress et à la peur, effets bloqué par les antagonistes du CRF (Wróbel et al., 2017). Ces résultats soulignent davantage l'importance de la PR dans l'hypothalamus et le potentiel de chevauchement entre les voies hypothalamiques régulées par la PR et celles qui sous-tendent la dépression. En particulier, l'augmentation de la signalisation de la PR favorisée par l'isotrétinoïne chez l'homme peut imiter l'augmentation de cette voie résultant de l'élévation du RARα dans le PVN des patients déprimés (Chen et al., 2009). Cela fournit un nouveau mécanisme par lequel l'isotrétinoïne peut favoriser la dépression.

Des études montrent que des rats ayant reçu des doses d'isotrétinoïne similaires à celles utilisées en clinique développent des altérations dans les tests utilisés pour les modèles animaux de dépression. Les rats n'ont montré aucun changement lors d'un test de nage forcée, mais des animaux âgés de 91 jours (correspondant à de jeunes

adultes) ayant reçu 7,5 mg/jour pendant 28 jours ont montré une diminution de l'activité en plein champ, utilisée comme modèle animal pour la dépression (Ferguson et al. , 2005b). Aucun effet n'a été observé chez les rats plus âgés. L'isotrétinoïne a entraîné des modifications des métabolites de la sérotonine et de la dopamine dans le striatum et de la dopamine dans l'hippocampe (Ferguson et al., 2005a). Ces deux régions ont été impliquées dans les troubles de l'humeur. D'autres études chez le rat n'ont montré aucun effet à faible dose mais des comportements dépressifs à forte dose (Ferguson et Berry, 2010 ;Ferguson et al., 2007). Une autre étude qui correspondait plus étroitement à la situation clinique de 1 mg/kg/jour pendant 6 semaines chez la souris a montré des comportements de type dépression, notamment une diminution de la nage lors d'une nage forcée et des tests de suspension de la queue (O'Reilly et al., 2006) . Dans une autre étude, Ferguson et Berry (2007)ont étudié les effets de 7,5 et 30 mg/kg d'isotrétinoïne sur la mémoire. Les auteurs n'ont signalé aucun effet statistiquement significatif de l'isotrétinoïne sur la fonction de mémoire. Cependant, il y avait un modèle de changements dans la mémoire et le comportement, par exemple une réduction de 40% des renforçateurs gagnés sur la tâche de labyrinthe NCTR renforcé à l'eau chez les rats femelles. Il y a eu un traitement significatif par les interactions sexuelles à temps pour trouver la plate-forme d'eau sur le labyrinthe aquatique de Morris, et une augmentation significative de la nage lente sur cette tâche dans le groupe isotrétinoïne. O'Reilly et al. (2007)ont étudié les effets de l'isotrétinoïne sur des neurones de rat en culture. Ils ont constaté que 48 h de traitement augmentaient la protéine 5HT1A (sérotonine) et la protéine de transport de la sérotonine. Ils ont conclu que l'augmentation de ces protéines pourrait entraîner une diminution de la sérotonine dans la synapse, contribuant à l'augmentation du comportement dépressif constaté dans leur rapport précédent. Dans l'ensemble, ces résultats montrent que : (1) l'isotrétinoïne affecte la fonction cérébrale et le comportement ; (2) les personnes plus jeunes peuvent être plus vulnérables aux effets de l'isotrétinoïne.

Il a été démontré que l'isotrétinoïne a des effets sur les zones cérébrales impliquées dans la dépression chez les sujets humains. Les zones cérébrales supposées jouer un rôle dans la dépression comprennent l'hippocampe, le cortex orbitofrontal et préfrontal, l'amygdale, le thalamus et le striatum (Bremner, 2002 ; George et al., 1994). Les zones du cortex frontal impliquées dans la dépression comprennent le cortex préfrontal dorsolatéral (impliqué dans la mémoire de travail) et le cortex préfrontal médial, qui se compose de plusieurs zones connexes, notamment le cortex orbitofrontal, le cingulaire antérieur (zone 25-gyrus sous-callosal, zone 24-gyrus sous-génuel et zone 32-la zone "Stroop") et le cortex préfrontal antérieur (zone 9). La zone préfrontale médiale a d'importantes entrées inhibitrices de l'amygdale qui interviennent dans l'extinction de la réaction de peur, qui est utilisée comme modèle animal d'émotion. Les animaux présentant des lésions du cortex préfrontal médian sont incapables d'éteindre les réactions de peur après des essais de conditionnement de la peur (Morgan et LeDoux, 1995 ; Morgan et al., 1993). Le dysfonctionnement du cortex préfrontal médial (y compris le cortex orbitofrontal) chez les patients souffrant de dépression peut entraîner une incapacité à moduler les émotions de manière normale (Damasio et al., 1994). Les patients présentant des lésions orbitofrontales présentent

des troubles de la régulation des émotions et du contrôle des impulsions avec une augmentation de l'agressivité violente (Bechara et al., 1994 ; Berlin et al., 2004). Des études d'imagerie cérébrale ont établi un rôle pour le cortex préfrontal médian (y compris le cortex orbitofrontal et le cingulaire antérieur) dans la dépression et les liens altérés avec l'hippocampe (Austin et al., 1992 ; Baxter et al., 1989 ; Bench et al., 1990 ; Bench et al., 1995 ; Bench et al., 1992; Benkelfat et al., 1995 ; Biver et coll., 1994 ; Biver et al., 1997 ; Buchsbaum et al., 1984 ; Buchsbaum et al., 1986 ; Cheng et al., 2016 ; Dolan et Friston, 1989 ; Drevets et al., 1997 ; Ebert et al., 1991 ; George et coll., 1995 ; George et coll., 1994 ; Hurwitz et al., 1990 ; Lane et coll., 1997 ; Martinot et al., 1990 ; Mayberg, 1994 ; Mayberg et al., 1997 ; Mayberg et coll., 1994 ; Mayberg et al., 1999; Mayberg et al., 1992 ; Mayberg et coll., 1990 ; Reiman et al., 1997 ; Ring et al., 1994 ; Sackeim et al., 1990 ; Scott et al., 1994). Nous avons montré que l'induction de la dépression par déplétion en tryptophane chez les patients traités avec succès avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) entraînait une diminution de la fonction du cortex orbitofrontal basée sur le PET FDG chez les patients souffrant de dépression majeure traitée (Bremner et al., 1997 ; Moreno et al . , 1999). D'autres études (Rajkowska et al., 1999) ont trouvé une diminution de la densité des neurones et de la glie dans ces zones, et une réduction du volume du cortex orbitofrontal chez les patients déprimés sur la base de la volumétrie IRM (Bremner et al., 2002 ; Lai et al., 2000 ; Taylor et al., 2003). Des études chez des patients souffrant de dépression tardive ont révélé une réduction du volume total du lobe frontal (Kumar et al., 1997 ; Kumar et al., 1998). L'épuisement de la norépinéphrine avec l'α-méthyl-paratyrosine (AMPT) chez les patients en rémission sous inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (INR) en conjonction avec le PET FDG a entraîné une réduction de la fonction corticale orbitofrontale avec rechute induite par l'épuisement, le même résultat qu'avec l'épuisement du tryptophane chez les patients ISRS (Bremner et al., 2003). Ces résultats sont cohérents avec l'idée que les altérations de la structure et de la fonction corticales orbitofrontales sous-tendent les symptômes de la dépression ainsi que la vulnérabilité à la rechute dépressive. Nous avons également utilisé le PET FDG pour évaluer les effets de l'isotrétinoïne sur le cerveau humain. Les patients atteints d'acné ont été assignés à subir quatre mois de traitement avec de l'isotrétinoïne ou des antibiotiques pendant trois mois. Une imagerie TEP du cerveau a été réalisée avant et après le traitement. Le traitement par isotrétinoïne a été associé à une réduction de 16 % du métabolisme orbitofrontal non observée chez les patients traités avec des antibiotiques (Bremner et al., 2005). Cinq patients ont développé des céphalées et tous ces patients ont eu une diminution de la fonction orbitofrontale.

Il est prouvé que certains des effets secondaires neurologiques de l'isotrétinoïne ne sont pas immédiatement réversibles. Les événements neurologiques signalés à l'Agence norvégienne des médicaments ont été évalués chez des patients traités par isotrétinoïne. Au total, 91 événements indésirables ont été signalés entre 1985 et 2005. Trente-neuf présentaient des symptômes neurologiques ou musculaires de longue durée. Des symptômes neurologiques de longue durée, notamment des pertes de mémoire, des étourdissements, des maux de tête, une perte de concentration et une ataxie, étaient présents dans 17 cas. Les symptômes ont persisté 2 à 18 mois après l'ar-

rêt du traitement (Werner et al., 2006). Une tomodensitométrie d'émission de photons uniques (SPECT) du cerveau a été réalisée dans 15 des cas qui ont signalé des symptômes neurologiques durables. Une fonction cérébrale altérée a été observée dans tous les cas impliquant une altération ou une réduction du flux sanguin dans le lobe frontal (Werner et al., 2006). Dix de ces patients ont été évalués comme ayant des lésions cérébrales organiques.

En résumé, plusieurs études montrent que l'isotrétinoïne affecte les zones cérébrales impliquées dans le développement de la dépression, suggérant une voie par laquelle l'isotrétinoïne peut conduire au développement de la dépression clinique.

Il a été démontré que l'administration d'isotrétinoïne affecte les voies métaboliques impliquées dans la dépression. L'isotrétinoïne est associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline et à une augmentation des triglycérides et d'autres lipides qui pourraient avoir des conséquences négatives sur la santé à long terme (Koistinen et al., 2001). L'isotrétinoïne est également associée à des altérations du métabolisme de la biotine, de l'homocystéine et du transfert de méthyle (Abdelmaksoud et al., 2019) La biotine, un membre de la famille des vitamines B (vitamine B-7) est un nutriment nécessaire qui est impliqué dans la biosynthèse des acides gras, la gluconéogenèse et le métabolisme des acides aminés. La biotine est un coenzyme pour plusieurs carboxylases. La biotine est disponible dans la plupart des aliments, mais les personnes qui mangent de grandes quantités d'œufs peuvent développer une carence en biotine car il y a une protéine dans les œufs (avidine) qui inhibe l'absorption de la biotine. Les autres causes sont la nutrition parentérale et les syndromes de malabsorption. Les effets secondaires de la carence en biotine comprennent la perte de cheveux, la conjonctivite, le dysfonctionnement neuromusculaire, les changements cutanés, le dysfonctionnement neurologique et la dépression (Charles et al., 1979 ; Levenson, 1983 ; Scott, 1958 ; Sweetman et al., 1981). Sydenstricker a décrit pour la première fois les manifestations cliniques d'une carence en biotine induite chez quatre volontaires normaux qui ont mangé des blancs d'œufs et suivi un régime expérimental pauvre en biotine et ont développé une glossite, une anorexie, des nausées, des vomissements, une dépression et des douleurs musculaires (Sydenstricker et al., 1942) . Baugh a décrit une femme qui, à des blancs d'œufs crus, a développé une anorexie, des nausées, des vomissements, une glossite, des changements cutanés et une dépression (Baugh et al., 1968). Levenson (Levenson, 1983) a décrit le cas d'un individu sous nutrition parentérale qui a développé une carence en biotine associée à une dépression et à des pensées suicidaires. Ces symptômes ont disparu après la supplémentation en biotine.

La biotinidase est une enzyme qui augmente la disponibilité de la biotine en décomposant les composés contenant de la biotine, recyclant ainsi le pool de biotine. La biotinidase catalyse le clivage de la biotine de la biocytine ou des peptides de biotinyle, le produit de la dégradation de la carboxylase (Wolf et al., 1985). Le déficit en biotinidase peut être hérité comme une incapacité à fabriquer l'enzyme biotinidase (Wolf et al., 1985) et a été associé à un traitement médicamenteux anticonvulsivant (Schulpis et al., 2001b). Les symptômes d'un déficit en biotinidase comprennent des convul-

sions, une ataxie, une encéphalopathie, une éruption cutanée, une alopécie, une conjonctivite, des déficits de QI et un retard de développement (Baykal et al., 2005 ; Moslinger et al., 2003 ;Secor McVoy et al., 1990).). Un cas a montré des signes de myélopathie dans le cerveau à l'IRM (Wiznitzer et Bangert, 2003). Un déficit en biotinidase non traité peut être associé à des lésions neurologiques irréversibles ou à la mort (Charles et al., 1979 ; Secor McVoy et al., 1990

Il a été démontré que l'isotrétinoïne est associée à une diminution de la biotinidase (Schulpis et al., 1999b). Cela suggère que l'isotrétinoïne pourrait diminuer les niveaux de biotinidase et donc de biotine, conduisant à la dépression. Roche avait précédemment prévu un essai clinique pour compléter les patients traités par l'isotrétinoïne avec de la biotine afin de réduire les effets secondaires, qui en plus des effets cutanés, comprennent la dépression.

L'homocystéine est un acide aminé soufré impliqué dans les réactions de transfert de carbone (Almeida et al., 2005). L'homocystéine peut recevoir un groupe méthyle du 5'-méthyltétrahydrofolate et se re-méthyler en méthionine, le précurseur immédiat de la S-adénosylméthionine (SAM), un donneur de réactions de méthylation impliquées dans la synthèse de l'ADN, des protéines, des phospholipides, des neurotransmetteurs et des polyamines. Le folate, qui est acquis dans l'alimentation, est nécessaire à la conversion de l'homocystéine. SAM est impliqué dans la synthèse dans le cerveau de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine, des neurotransmetteurs qui ont été liés à la dépression (Bressa, 1994 ; Holtzheimer et Nemeroff, 2006). Des concentrations élevées d'homocystéine peuvent résulter d'une carence en vitamines (acide folique, B-12 et B-6), du vieillissement, d'une insuffisance rénale ou d'une mutation génétique du gène de la méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR).

Plusieurs études ont trouvé une relation entre des niveaux élevés d'homocystéine, des concentrations plus faibles en folate et la dépression (Almeida et al., 2005 ; Bjelland et al., 2003 ; Bottiglieri, 2005 ; Bottiglieri et al., 2000 ; Kuo et al., 2005 ; Kuo et al., 2005 ; Lewis et al., 2006 ; Reynolds et al., 1984 ; Sachdev et al., 2005 ; Tiemeier et al., 2002 ; Tolmunen et al., 2004). Par exemple, une étude de 46 patients hospitalisés souffrant de dépression sévère a trouvé des concentrations plasmatiques élevées d'homocystéine chez 24 (52%). Les patients présentant une homocystéine élevée avaient des concentrations réduites dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de folate, de SAM et de métabolites des neurotransmetteurs monoamines sérotonine, dopamine et noradrénaline, y compris l'acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA), l'acide homovanillique (HVA) et le 3-méthoxy -4-hydrophénylglycol (MHPG). L'homocystéine était négativement corrélée avec le folate chez les patients, mais pas chez les témoins (Bottiglieri et al., 2000). Des concentrations accrues d'homocystéine ont également été associées à des crises de colère violente (Fraguas et al., 2005). Les individus présentant un polymorphisme du gène MTHFR présentaient également des niveaux plus élevés de dépression (Lewis et al., 2006).

Il existe un certain nombre de mécanismes possibles par lesquels une homocystéine

élevée pourrait provoquer des symptômes de dépression. Des anomalies de l'hippocampe, une région du cerveau impliquée dans l'apprentissage et la mémoire, ont été associées à la dépression (Bremner et al., 2000 ; Duman, 2004 ; Nibuya et al., 1995 ; Santarelli et al., 2003 ; Sheline et al., 1996). L'homocystéine stimule les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), qui sont fortement concentrés dans l'hippocampe, ce qui entraîne un afflux de calcium et une excitotoxicité (Lipton et al., 1997). L'homocystéine altère également la réparation de l'ADN dans les neurones de l'hippocampe (Kruman et al., 2002) avec la mort cellulaire associée (Kruman et al., 2000). Des concentrations élevées d'homocystéine ont été associées à des volumes corticaux et hippocampiques réduits (den Heijer et al., 2003 ; Williams et al., 2002). Ces études suggèrent que l'homocystéine peut agir à travers l'hippocampe pour atténuer les symptômes de la dépression.

Une autre voie possible par laquelle l'homocystéine pourrait médier les symptômes de la dépression est par les voies vasculaires. L'homocystéine induit l'artériosclérose en provoquant une lésion endothéliale avec activation plaquettaire et formation de thrombus (Harker et al., 1974). L'homocystéine est auto-oxydée dans le plasma, avec génération de produits oxydants puissants, y compris le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène (Welch et al., 1997) qui à leur tour favorisent les dommages endothéliaux. Un sous-groupe de patients âgés souffrant de dépression a montré une augmentation des hyperintensités de la substance blanche à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (Hickie et al., 1997 ; Krishnan et al., 1988). Ces lésions ont été liées à une maladie vasculaire des petits vaisseaux, et il a été émis l'hypothèse que la perturbation des circuits cérébraux médiant l'humeur est responsable des symptômes de dépression chez ces patients (Steffens et Krishnan, 1998). Des concentrations accrues d'homocystéine étaient également associées à des hyperintensités de la substance blanche à l'IRM (Iosifescu et al., 2005).

L'isotrétinoïne a été associée à des altérations du métabolisme de l'homocystéine et du folate (Abdelmaksoud et al., 2019). Des études ont montré que l'isotrétinoïne est associée à une augmentation de l'homocystéine (Kamal et Polat, 2015 ; Karadag et al., 2011 ; Schulpis et al., 2001a) et une diminution de la vitamine B12 (Karadag et al., 2011), du folate (Chanson et al., 2008 ; Karadag et al., 2011), et le 5-méthyl-tétrahydrofolate (Chanson et al., 2008), fournissant un mécanisme métabolique potentiel par lequel l'isotrétinoïne peut favoriser la dépression, éventuellement par des effets sur les neurotransmetteurs dopamine, noradrénaline et sérotonine (Abdelmaksoud et Al., 2019). Ces découvertes ont conduit à la suggestion que la supplémentation alimentaire en folate pourrait prévenir les effets secondaires liés à la dépression de l'isotrétinoïne (Abdelmaksoud et al., 2019). Un essai randomisé comparant l'isotrétinoïne seule à l'isotrétinoïne plus folate et vitamine B12 chez des patients sous traitement contre l'acné a montré une diminution de l'homocystéine et une augmentation du folate plasmatique et de la vitamine B12 dans le groupe supplémenté (Ghiasi et al., 2018) . Ces études suggèrent que l'isotrétinoïne pourrait induire des changements dans le métabolisme de l'homocystéine et du folate qui conduisent à la dépression, et que les compléments alimentaires pourraient être utiles dans la prévention des effets secondaires

neuropsychiatriques de l'isotrétinoïne.

Le stress, qui est lié à la dépression et à d'autres problèmes de santé mentale, a été associé à des dommages à l'ADN (Irie et al., 2001). Les modèles actuels de dépression ont également invoqué le stress oxydatif et les dommages à l'ADN (McEwen et al., 2002). Récemment, il a été démontré que l'isotrétinoïne peut causer des dommages génétiques. Les patients traités avec l'isotrétinoïne présentaient une diminution du statut antioxydant total ainsi qu'un marqueur sérique des dommages oxydatifs de l'ADN 9-hydroxy-2-désoxyguanosine (8-OHdG) par rapport aux témoins (Georgala et al., 2005) . Comme indiqué ci-dessus, l'homocystéine a également été associée au stress oxydatif et aux dommages à l'ADN, et puisque l'homocystéine est élevée avec l'isotrétinoïne, cela représente un mécanisme possible.

Étant donné que l'isotrétinoïne est un rétinoïde étroitement lié à la vitamine A, il peut sembler contre-intuitif qu'il provoque une augmentation du stress oxydatif. Étant donné que la vitamine A a des propriétés antioxydantes, on a longtemps supposé que la vitamine A ou sa forme alimentaire bêta-carotène aurait des effets protecteurs sur les maladies liées à l'oxydation, comme les maladies cardiaques et le cancer. Cependant, cette information est basée sur des études animales. Des années de recherche et de vastes études auprès de dizaines de milliers de patients ont montré que les vitamines ne préviennent pas les maladies cardiaques (Morris et Carson, 2003 ; Vivekananthan et al., 2003) ou un cancer. En fait, administrée à titre préventif, la vitamine A peut en fait avoir l'effet inverse. Dans le volet bêta-carotène de l'étude sur la santé des médecins, 22 071 médecins de sexe masculin ont été randomisés pour recevoir du bêta-carotène (le précurseur de la vitamine A) à des doses égales à 2 carottes par jour ou à un placebo pendant 12 ans. Il n'y avait aucune différence globale dans les taux de cancer et de maladies cardiaques (Hennekens et al., 1996). Les 11% de médecins qui étaient fumeurs, cependant, avaient 23% de décès supplémentaires par cancer, ce qui n'était pas statistiquement significatif. Dans l'essai d'efficacité du bêta-carotène et du rétinol (CARET), 18 314 fumeurs ont été randomisés pour recevoir du bêta-carotène et de la vitamine A à des doses égales à quatre carottes par jour ou à un placebo. Une augmentation de 28 % des cancers dans le groupe supplémenté était statistiquement significative (Omenn et al., 1996). La mortalité était de 17 % plus élevée dans le groupe supplémenté, en raison de taux de cancer du poumon 28 % plus élevés et de maladies cardiaques 17 % plus élevés. Dans l'étude sur la prévention du cancer de l'alpha-tocophérol, bêta-carotène (ATBC), 29 133 hommes fumeurs finlandais ont été traités avec du bêta-carotène, de l'alpha-tocophérol (vitamine E), une combinaison des deux, ou un placebo de manière randomisée en double aveugle. Il y a eu une augmentation de 18 % du cancer du poumon et de 8 % de la mortalité totale dans le groupe supplémenté en bêta-carotène (ATBC., 1994). Les fumeurs ayant des antécédents de crise cardiaque avaient une augmentation de 75 % des crises cardiaques avec la thérapie au bêta-carotène (Rapola et Virtamo, 1997). En regardant toutes les études réunies, il existe un risque accru de maladie cardiaque et de cancer avec le bêta-carotène (Vivekananthan et al., 2003). Les patients recevant une combinaison de vitamine A et de bêta-carotène, en combinant les résultats de plusieurs études, ont eu

une augmentation de 29 % de la mortalité (Bjelakovic et al., 2004). Ces résultats suggèrent que la supplémentation en vitamine A a un effet néfaste sur la santé humaine.

Les rétinoïdes ont également été associés à des modifications d'un autre marqueur lié à l'ADN, les télomères. Les télomères sont de courtes séquences non codables à l'extrémité des brins d'ADN qui raccourcissent avec le vieillissement et le stress (Voss et Siems, 2006). L'enzyme télomérase allonge les télomères. Les réductions de la longueur des télomères sont associées à un risque accru de dommages à l'ADN. Il y a eu beaucoup d'intérêt pour l'idée que le développement d'agents pour modifier la longueur des télomères pourrait favoriser la longévité. Cependant, des augmentations de l'activité de la télomérase sont associées au développement de certains cancers. Les rétinoïdes (y compris l'isotrétinoïne) agissent pour diminuer l'activité de la télomérase (Choi et al., 2000 ; Das et al., 2007 ; Das et al., 2009 ; Pendino et al., 2001; Pendino et al., 2003 ; Pendino et al., 2006 ; Tarkanyi et al., 2005), qui représentent une partie de leur effet thérapeutique dans les cancers cutanés associés à une activité accrue de la télomérase (Pendino et al., 2003 ; Tarkanyi et al., 2005). Les réductions de l'activité de la télomérase et de la longueur des télomères associées au traitement à l'isotrétinoïne chez les patients acnéiques peuvent représenter un autre effet néfaste sur la santé.

13. Effet de classe

L'effet de classe est un autre facteur traditionnellement pris en compte pour analyser si oui ou non un événement est causalement associé à un médicament. Cela implique un examen visant à déterminer si cet effet particulier est observé ou non dans d'autres médicaments ayant des structures chimiques ou une pharmacocinétique similaires à celles du médicament en cause.

L'accutane est de l'isotrétinoïne, qui est un rétinoïde similaire à la vitamine A. La vitamine A est une vitamine liposoluble stockée à des concentrations élevées dans le foie (Lewin et al., 1994). La vitamine A est convertie dans le corps en sa forme active, l'acide rétinoïque. L'isotrétinoïne est identique dans sa structure chimique à la forme active de la forme A ; il n'y a qu'un petit changement dans la forme de la molécule. De fortes doses de vitamine A peuvent avoir un certain nombre d'effets toxiques, qui comprennent à la fois des conséquences médicales et psychiatriques (Bendich et Langseth, 1989). Les effets secondaires médicaux comprennent la fatigue, une diminution de l'intérêt pour les choses, des maux de tête, des symptômes musculo-squelettiques (douleurs osseuses ou articulaires) qui s'aggravent et s'estompent souvent avec des anomalies osseuses occasionnelles, une diplopie (vision double), une alopécie (perte de cheveux), des muqueuses sèches, une desquamation (desquamation de la peau), des symptômes gastro-intestinaux (anorexie et perte de poids) et des lésions hépatiques (Olson, 1987 ; Stimson, 1961). La vitamine A est également associée à une pseudotumeur cérébrale, un gonflement du cerveau qui peut entraîner des lésions neurologiques et éventuellement la mort (Gomber et Chellani, 1996 ; Lombaert et Carton, 1976 ; Restak, 1972 ; Selhorst et al., 1984 ; Siegel et Spackman ,

1972 ;Spector et Carlisle, 1984), un effet secondaire également observé avec l'isotrétinoïne (Alemayehu, 1995 ; Lee, 1995 ; Roytman et al., 1988).

Les effets neuropsychiatriques de la vitamine A ont été observés pour la première fois chez les explorateurs du pôle Nord qui ont mangé du foie d'ours polaire et de phoque (O'Donnell, 2004). Ces personnes ont développé une psychose, une dépression et une labilité de l'humeur, en plus des autres effets secondaires démontrés de l'exposition à des niveaux excessifs de vitamine A. Des rapports ultérieurs ont démontré que ces effets étaient dus à des niveaux toxiques de vitamine A, qui sont présents à des concentrations très élevées. dans le foie des ours polaires et des phoques (Rodahl et Moore, 1943).

Se référant au spectre des rétinoïdes utilisés dans le traitement pharmacologique des troubles dermatologiques, Silverman et al. (1987)dans leur article de 1987 intitulé "Hypervitaminosis A syndrome: A paradigm of retinoid side effects", déclarent que "bien que chaque nouveau rétinoïde soit développé dans le but de maximiser des effets thérapeutiques spécifiques et de minimiser la toxicité, il n'en reste pas moins que les principaux effets secondaires des rétinoïdes traitement sont ceux du syndrome d'hypervitaminose A. Il ne semble pas y avoir de « nouveaux » effets secondaires ou toxicités rencontrés lors de l'utilisation clinique des rétinoïdes de première, deuxième ou troisième génération qui ne peuvent être trouvés dans la littérature sur l'hypervitaminose A. » L'hypervitaminose A a été décrite comme étant « le plus souvent » associée à des symptômes de léthargie, de dépression, de cyclothymie, d'insomnie et d'hypersomnolence, de changements cutanés, de perte de cheveux, de maux de tête, de douleurs osseuses et articulaires et d'hypertrophie du foie. Il a également été noté qu'il pouvait provoquer une irritabilité et une psychose franche. Les auteurs ont noté que les symptômes mentaux pouvaient être subtils et non attribués par les patients à l'hypervitaminose A, et que les cliniciens devraient donc poser des questions spécifiques à leur sujet. D'autres rétinoïdes ont également été associés à la dépression (dans un cas, avec une rechallenge positive) (Henderson et Highet, 1989) ainsi que la suicidalité (Arican et al., 2006), fournissant la preuve d'un « effet de classe », ou occurrence fréquente d'effets secondaires, avec les rétinoïdes.

Un certain nombre de cas ont été rapportés dans la littérature de symptômes mentaux associés à la toxicité de la vitamine A, y compris l'irritabilité, la dépression, la léthargie, la labilité de l'humeur et la psychose (Elliott et Dryer, 1956 ; Frame et al., 1974 ; Gerber et al., 1954 ; Morrice et al., 1960 ; Muenter et al., 1971 ; Oliver et Havener, 1958 ; Persson et al., 1965 ; Shaw et Niccoli, 1953 ; Soler-Bechara et Soscia, 1963 ; Sulzberger et Lazar, 1951). Ces symptômes disparaissent avec l'arrêt de la vitamine A (Bifulco, 1953 ; Persson et al., 1965 ;Restak, 1972 ; Shaywitz et coll., 1977 ; Soler-Bechara et Soscia, 1963). Par exemple, Restak (1972) a signalé un cas de toxicité de la vitamine A associée au développement de l'agressivité, des changements de personnalité et de la dépression, qui s'est résolu avec l'arrêt. McCance-Katz et Price (1992)ont rapporté un cas d'intoxication chronique à la vitamine A associée à un an d'humeur dépressive, de manque de concentration, de larmoiement et de rumination coupable. Le patient

n'avait pas d'antécédents ni d'antécédents familiaux de dépression. Il souffrait également de fatigue et craignait le cancer avec un score de 29 sur l'échelle de dépression de Hamilton (HAM-D, une mesure quantitative de la dépression), indiquant une dépression grave. Quatre semaines après l'arrêt de la vitamine A, le score HAM-D est tombé à 6 et le patient était tout à fait normal deux mois après le traitement. Les auteurs ont conclu qu'il s'agissait d'un cas de dépression majeure induite par la vitamine A. Fish Bane et al. (1995)ont signalé deux cas de toxicité de la vitamine A où les taux sanguins ont confirmé des concentrations élevées de vitamine A ; ces cas étaient associés à des effets neurologiques de somnolence et d'incapacité à saisir des objets chez un patient, et chez le deuxième patient, des symptômes psychotiques d'insectes rampant sur le corps avec le comportement bizarre d'essayer de couper les cheveux de son fils parce qu'il pensait que les insectes avaient infesté son corps du fils. Il n'y avait pas d'antécédents psychiatriques et les symptômes ont disparu avec l'arrêt de la vitamine A. Haupt (1977) a également rapporté un cas de psychose avec intoxication à la vitamine A. Cadre et al. (1974)décrit un garçon de 16 ans présentant une labilité émotionnelle et une perte d'appétit associées à la prise de fortes doses de vitamine A. Après l'arrêt du supplément, les symptômes ont disparu. Bifulco a signalé une femme de 52 ans qui prenait quotidiennement de fortes doses de vitamine A. Elle a développé de l'insomnie, une perte de poids et d'appétit. Elle est devenue "complètement désintéressée de son environnement et s'est retrouvée à ruminer tout le temps". Une semaine après l'arrêt de la vitamine A, ses symptômes ont disparu. Gerber et al. (1954)ont rapporté un cas de suringestion de vitamine A associée à une vision floue d'autres effets secondaires énumérés ci-dessus qui ont conduit à un diagnostic erroné de psychonévrose. Bass a signalé un cas d'apport excessif en vitamine A associé à des étourdissements, de la somnolence, de l'irritabilité, de la confusion et une augmentation de la pression intracrânienne et de la pression du liquide céphalo-rachidien avec ponction lombaire (Bass, 1959).

L'un des cas les plus inhabituels de surexposition possible à la vitamine A est un syndrome connu sous le nom de pibloktoq dont souffrent les personnes vivant dans le cercle polaire arctique. Ce syndrome comprend des symptômes allant de la dépression à des explosions explosives. Landy (1985) a proposé que ce syndrome résultait d'une consommation excessive de vitamine A due à un régime comprenant du foie d'ours polaire ainsi que divers organes internes d'autres animaux indigènes, qui contiennent tous des niveaux très élevés de vitamine A. Il existe des parallèles possibles avec les symptômes signalés chez les explorateurs de l'Arctique qui, après avoir consommé du foie d'ours polaire, ont présenté des symptômes tels que des maux de tête, des nausées, de la somnolence et des changements de comportement. De plus, l'ingestion répétée a entraîné un retour des symptômes, indiquant un effet challenge/déchallenge (Landy, 1985). De tels effets comportementaux de la vitamine A ne sont pas surprenants compte tenu du fait qu'il y a eu plusieurs rapports de cas d'intoxication à la vitamine A associée au trouble neurologique de l'hypertension intracrânienne bénigne, ou pseudotumeur cérébrale (Alemayehu, 1995 ; Gerber et al. , 1954 ; Gomber et Chellani, 1996 ; Lombaert et Carton, 1976 ; Marie et See, 1954 ; Morrice et al., 1960 ; Oliver et Havener, 1958 ; Selhorst et al., 1984 ; Siegel et Spackman, 1972 ;

Spector et Carlisle, 1984). La vitamine A est également associée à une dépression du métabolisme (Sadhu et Brody, 1947).

L'effet de classe est également démontré par d'autres rétinoïdes utilisés en thérapeutique. Arican et al. (2006) ont rapporté un cas de suicidalité suite à un traitement avec le rétinoïde acitrétine. Henderson et Highet (1989) ont rapporté un cas de dépression suite à un traitement avec l'étrinate de rétinoïde.

14. Vulnérabilité génétique

Le fait que seule une minorité de patients traités développe des effets secondaires neuropsychiatriques suggère la possibilité d'une vulnérabilité chez ces patients due à des facteurs génétiques ou autres. Des études montrent que l'isotrétinoïne, comme les autres rétinoïdes, module l'expression des gènes (Chen et al., 2020). Certaines études ont trouvé des antécédents familiaux de troubles mentaux chez des patients présentant des effets secondaires neuropsychiatriques induits par l'isotrétinoïne, suggérant que des facteurs génétiques prédisposant aux troubles mentaux pourraient jouer un rôle (Kontaxakis et al., 2010). Les variations génétiques des enzymes métabolisant les médicaments telles que le cytochrome p450 pourraient également jouer un rôle (Zanger et Schwab, 2013). Étant donné que l'isotrétinoïne est stockée et métabolisée dans le foie, le cytochrome p450 dans le foie (à savoir 2CB, 2C9, 3A4 et 2B6) (Wilkin, 2002) cela suggère une source de variabilité des concentrations de médicaments et la possibilité d'événements indésirables (Zanger et Schwab, 2013).

15. Conclusions et recommandations

Plus de 30 ans après l'introduction de l'isotrétinoïne pour le traitement de l'acné, de nombreux rapports ont fait état d'effets secondaires neuropsychiatriques liés à son utilisation. Ceux-ci incluent des cas de dépression, de suicide, de manie, de violence, d'agressivité et de psychose. Les cas d'effets secondaires neuropsychiatriques ne sont pas courants et les changements d'humeur ne sont généralement pas observés dans des groupes agrégés de patients, probablement pour cette raison. Cependant, lorsqu'ils se produisent, les effets peuvent être très significatifs sur le plan clinique, voire mortels, ou très dommageables pour les patients et leur entourage. L'existence d'effets secondaires neuropsychiatriques de l'isotrétinoïne est étayée par la littérature et par un mécanisme d'action plausible basé sur la neuroscience du cerveau et des études de recherche établies. D'autres éléments de preuve comprennent un effet dose-réponse, une association temporelle entre l'administration du médicament et ces effets, que des composés similaires ont ces mêmes effets secondaires psychiatriques au sein de la classe du médicament, et plusieurs cas de De-Challenge/Re-Challenge qui indiquent une relation causale entre l'administration du médicament et les effets secondaires psychiatriques. Des études d'imagerie portant directement sur le cerveau humain fournissent des preuves que l'isotrétinoïne altère la fonction cérébrale et que cette altération est cohérente avec l'altération de la fonction cérébrale observée avec la dé-

pression et les changements d'humeur, une zone du cerveau qui induit également l'impulsivité et l'agressivité. Études de l'inhibition de la neurogenèse hippocampique chez les animaux traités avec des théories parallèles isotrétinoïne de dysfonctionnement de l'hippocampe conduisant à la dépression. Rogers et Pies,Rogers et Pies, 2008). Ils ont en outre cité les limites éthiques à la conduite d'essais contrôlés randomisés avec comme résultat le suicide ou la dépression sévère.

Bien que le nombre de prescriptions ait considérablement augmenté au fil du temps, l'isotrétinoïne continue d'être disponible dans la plupart des pays du monde. Cela est probablement dû au fait qu'il est très efficace pour le traitement de l'acné, la "solution miracle" de la dermatologie, sans traitements équivalents en termes d'efficacité. Compte tenu des préoccupations esthétiques et de l'embarras liés à l'acné, en particulier chez les jeunes, et du potentiel de défiguration ou de cicatrices, certains patients peuvent continuer à rechercher un traitement à l'isotrétinoïne malgré les risques. Les cliniciens devront peser les risques et les avantages au cas par cas. Les patients présentant des troubles psychiatriques préexistants ou vulnérables aux troubles psychiatriques doivent être abordés avec une prudence particulière. Tous les patients doivent être avertis de la possibilité d'effets secondaires neuropsychiatriques et suivis attentivement. Les mesures d'auto-évaluation telles que le BDI peuvent être remplies par les patients dans la salle d'attente lors des visites de suivi pour mesurer la dépression. Les patients et les familles doivent être avertis que ces symptômes peuvent survenir en raison du médicament, et non simplement en raison de la jeunesse ou de la détresse liée à l'acné. Les médecins, les patients, les familles et la communauté médicale dans son ensemble doivent continuer à faire preuve de vigilance. Trente ans après l'article original de Bravard « Isotrétinoïne et dépression : Soyons vigilants », force est de constater qu'il existe un besoin pour les « Retrons Vigilants », une vigilance continue. et la communauté médicale dans son ensemble doit continuer à faire preuve de vigilance. Trente ans après l'article original de Bravard « Isotrétinoïne et dépression : Soyons vigilants », force est de constater qu'il existe un besoin pour les « Retrons Vigilants », une vigilance continue. et la communauté médicale dans son ensemble doit continuer à faire preuve de vigilance. Trente ans après l'article original de Bravard « Isotrétinoïne et dépression : Soyons vigilants », force est de constater qu'il existe un besoin pour les « Retrons Vigilants », une vigilance continue.

Financement

Sources La recherche sur une étude d'imagerie cérébrale publiée en 2005 et citée dans cet article a été financée par M. Liam Grant.

Notes de bas de page

Déclaration d'intérêts concurrents

L'auteur a travaillé comme consultant sur des affaires juridiques impliquant des effets secondaires neuropsychia-

triques de l'isotrétinoïne.

L'auteur n'a aucun autre conflit d'intérêt à déclarer.

Les références

1. Comité australien des effets indésirables des médicaments, 1998a. Dépression avec l'isotrétinoïne . *Aust. Adv. Réaction médicamenteuse. Taureau* . 17 . [Google Scholar]
2. *Conseil irlandais des médicaments : bulletin d'information sur la sécurité des médicaments* . 1998b.
3. *Centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments de la Food and Drug Administration* , 2000a. Réunion du Comité consultatif des médicaments dermatologiques et ophtalmiques. Washington, D.C. [Google Scholar]
4. *Centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments de la Food and Drug Administration* , 2000b. Réunion du Comité consultatif des médicaments dermatologiques et ophtalmiques. 19 septembre 2000., Comité consultatif sur les médicaments dermatologiques et ophtalmiques. Washington, D.C. [Google Scholar]
5. Agences danoises des médicaments, 2002. *Réactions psychiques indésirables à l'utilisation de l'isotrétinoïne, un médicament contre l'acné* . DKMA. [Google Scholar]
6. Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, van Oosterom AT, van Poppel H, Fossa SD, de Prijck L, Sylvester RJ, 2005. Essai randomisé de phase II/III de l'interféron Alfa-2a avec et sans 13-cis -l'acide rétinoïque chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique progressif : l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer des voies génito-urinaires (EORTC 30951) . *J.Clin. Oncol* . 23 , 4172–4178. [PubMed] [Google Scholar]
7. Abdelmaksoud A, Vojvodic A, Ayhan E, Dönmezdil S, Jovicevic TV, Vojvodic P, Lotti T, Vestita M, 2019. Dépression, isotrétinoïne et acide folique : un examen pratique . *Dermatol. Là* . 32 , e13104. [PubMed] [Google Scholar]
8. Aktan S, Ozmen E, Sanli B, 2000. Anxiété, dépression et nature de l'acné vulgaire chez les adolescents . *Int. J. Dermatol* . 39 , 354–357. [PubMed] [Google Scholar]
9. Alemayehu W, 1995. Pseudotumor cerebri (Effet toxique de la « balle magique ») . *Éthiopie. Méd. J.* _ 33 , 265–270. [PubMed] [Google Scholar]
10. AlGhofaili GA, 2021. *Utilisation d'isotrétinoïne et risque de dépression chez les patients atteints d'acné vulgaire à Riyad* . Arabie Saoudite. Cureus. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
11. Almeida OP, Flicker L, Lautenshlager NT, Leedman P, Vasikaran S, van Bockxmeer FM, 2005. Contribution du gène MTHFR à la voie causale de la dépression, de l'anxiété et des troubles cognitifs plus tard dans la vie . *Neurobiol. Vieillissement* 26 , 251–257. [PubMed] [Google Scholar]
12. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB, 1999. Le rôle du facteur de libération de corticotropine dans la dépression et les troubles anxieux . *J. Endocrinol* . 160 , 1–12. [PubMed] [Google Scholar]

13. Arican O, Sasmaz S, Ozbulut O, 2006. Augmentation de la tendance suicidaire dans un cas de psoriasis vulgaire sous traitement à l'acitrétine . *J.Eur. Acad. Dermatol. Vénéréol* . 20 , 464. [PubMed] [Google Scholar]

14. ATBC., 1994. Le groupe d'étude sur la prévention du cancer de l'alpha-tocophérol et du bêta-carotène. l'effet de la vitamine e et du bêta-carotène sur l'incidence du cancer du poumon et d'autres cancers chez les hommes fumeurs . *N. Engl. J.Med* . 330 , 1029–1035. [PubMed] [Google Scholar]

15. Attah Johnson FY, Mostaghimi H, 1995. Co-morbidité entre les maladies dermatologiques et les troubles psychiatriques en Papouasie-Nouvelle-Guinée . *Int. J. Dermatol* . 34 , 244–248. [PubMed] [Google Scholar]

16. Aubin S, Lorette G, Muller CR, Vaillant L, 1995. Intoxication massive à l'isotrétinoïne . *Clin. Exp. Dermatol* . 20 , 348–350. [PubMed] [Google Scholar]

17. Austin MP, Dougall N, Ross M, Murray C, O'Carroll RE, Moffoot A, Ebmeier KP, Goodwin GM, 1992. Tomographie par émission de photons uniques avec 99mTc-exametazime dans la dépression majeure et le schéma d'activité cérébrale sous-jacent au psychotique/névrosé continuum . *J. Affect. Désordre* . 26 , 31–43. [PubMed] [Google Scholar]

18. Australian Therapeutic Goods Administration, 2005. Australian Adverse Drug Reactions Committee : Acne, isotretinoin, and suicidality . *Bulletin australien des effets indésirables des médicaments* 24 (3), 10. [Google Scholar]

19. Aydogan K, Karli N, 2006. Effets de la thérapie orale à l'isotrétinoïne sur les fonctions nerveuses périphériques : une étude préliminaire . *Clin. Exp. Dermatol* . 32 , 81–84. [PubMed] [Google Scholar]

20. Ayhan E, Donmezdil S, 2019. L'effet de l'isotrétinoïne sur la dépression et l'anxiété chez les patients atteints d'acné vulgaire : une étude prospective . *Ann. Méd. Rés* . 26 , 1369-1371. [Google Scholar]

21. Ayoub J, Jean-François R, Cormier Y, Meyer D, Ying Y, Major P, Desjardins C, Bradley WEC, 1999. Essai contrôlé par placebo de l'activité de l'acide 13-cis-rétinoïque sur l'expression du récepteur bêta de l'acide rétinoïque dans une population à haut risque : implications pour la chimioprévention du cancer du poumon . *J.Clin. Oncol* . 17 , 3546–3552. [PubMed] [Google Scholar]

22. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Bérard A, 2008. L'isotrétinoïne et le risque de dépression chez les patients atteints d'acné vulgaire : une étude de cas croisés . *J.Clin. Psychiatre* . 69 , 526–532. [PubMed] [Google Scholar]

23. Bachmann C, Grabarkiewicz J, Theisen FM, Remschmidt H, 2007. Isotrétinoïne, dépression et idées suicidaires chez un adolescent . *Pharmacopsychiatrie* 40 , 128–131. [PubMed] [Google Scholar]

24. Bao AM, Meynen G, Swaab DF, 2008. Le système de stress dans la dépression et la neurodégénérescence : focus sur l'hypothalamus humain . *Cerveau Res. Rév* . 57 , 531–553. [PubMed] [Google Scholar]

25. Barak Y, Wohl Y, Greenberg Y, Bar Dayan Y, Friedman T, Shoval G, Knobler HY, 2005. Psychose affective après traitement à l'Accutane (isotrétinoïne) . *Int. Clin. Psychopharmacol* . 20 , 39–41. [PubMed] [Google Scholar]

26. Barankin B, 2002. Le 20e anniversaire d'accutane . *Soins aux patients* 13 , 36. [Google Scholar]

27. Barankin B, DeKoven J, 2002. Effet psychosocial des maladies cutanées courantes . *Peut. Fam. Phys* . 48 ,

712–716. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

28. Bass MH, 1959. La relation entre l'apport en vitamine a et la pression du liquide céphalo-rachidien : une revue . *J. Mt. Sinai Hosp. N.Y.* _ 26 , 421–423. [PubMed] [Google Scholar]

29. Bastien J, Rochette-Egly C, 2004. Récepteurs nucléaires des rétinoïdes et transcription des gènes cibles des rétinoïdes . *Gène* 328 , 1–16. [PubMed] [Google Scholar]

30. Baugh CM, Malone JH, Butterworth CE, 1968. Carence en biotine humaine : une histoire de cas de carence en biotine induite par la consommation d'œufs crus chez un patient cirrhotique . *Suis. J.Clin. Nutr* . 21 , 173. [PubMed] [Google Scholar]

31. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Smida RM, 1989. Réduction du métabolisme du glucose dans le cortex préfrontal commun à trois types de dépression . *Cambre. Psychiatrie générale* 46 , 243–249. [PubMed] [Google Scholar]

32. Baykal T, Gokcay G, Gokdemir Y, Demir F, Seckin Y, Demirkou M, Jensen K, Wolf B, 2005. Adultes asymptomatiques et frères et sœurs plus âgés présentant un déficit en biotinidase déterminé par des études familiales de cas index . *J. Héritage. Métab. Dis* . 28 , 903–912. [PubMed] [Google Scholar]

33. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW, 1994. Insensibilité aux conséquences futures suite à des dommages au cortex préfrontal . *Cognition* 50 , 7–15. [Pub Med] [Google Scholar]

34. Bench CJ, Dolan RJ, Friston KJ, Frackowiak RSJ, 1990. Tomographie par émission de positrons dans l'étude du métabolisme cérébral dans les troubles psychiatriques et neuropsychiatriques . *Br. J. Psychiatrie* 157 , 82–95. [Pub Med] [Google Scholar]

35. Bench CJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ, 1995. Modifications du flux sanguin cérébral régional lors de la guérison de la dépression . *Psychol. Méd* . 25 , 247–251. [Pub Med] [Google Scholar]

36. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RSJ, Dolan RJ, 1992. L'anatomie de la mélancolie : anomalies focales du flux sanguin cérébral dans la dépression majeure .*Psychol. Méd* . 22 , 607–615. [PubMed] [Google Scholar]

37. Bendich A, Langseth L, 1989. Sécurité de la vitamine A .*Suis. J.Clin. Nutr* . 49 , 358–371. [PubMed] [Google Scholar]

38. Benkelfat C, Bradwejn J, Meyer E, Ellenbogen M, Milot S, Gjedde A, Evans A, 1995. Neuroanatomie fonctionnelle de l'anxiété induite par CCK sous 4 chez des volontaires sains normaux . *Suis. J. Psychiatrie* 152 , 1180–1184. [PubMed] [Google Scholar]

39. Berlin HA, Rolls ET, Kischka U, 2004. Impulsivité, perception du temps, émotion et sensibilité au renforcement chez les patients présentant des lésions du cortex orbitofrontal .*Cerveau* 127 , 1108-1126. [Pub Med] [Google Scholar]

40. Bifulco E, 1953. Intoxication à la vitamine A : à propos d'un cas chez un adulte . *N. Engl. J.Med* . 248 , 690–692. [PubMed] [Google Scholar]

41. Bigby M, Stern RS, 1988. Réactions indésirables à l'isotrétinoïne . *Confiture. Acad. Dermatol* . 18 , 543–552. [PubMed] [Google Scholar]

42. Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, De Maertelaer V, Hubain P, Mendlewicz J, Lotstra F, 1994.

Perturbations métaboliques frontales et pariétales dans la dépression unipolaire . *Biol. Psychiatrie* 36 , 381–388. [PubMed] [Google Scholar]

43. Biver F, Wikler D, Lotstra F, Damhaut P, Goldman S, Mendlewicz J, 1997. Imagerie des récepteurs de la sérotonine 5-HT2 dans la dépression majeure : changements focaux dans le cortex orbito-insulaire . *Br. J. Psychiatrie* 171 , 444–448. [PubMed] [Google Scholar]

44. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C, 2004. Suppléments antioxydants pour la prévention des cancers gastro-intestinaux : revue systématique et méta-analyse . *Lancette* 364 , 1219–1228. [Pub Med] [Google Scholar]

45. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM, 2003. Folate, vitamine B12, homocystéine et polymorphisme MTHFR 677C->T dans l'anxiété et la dépression . *Cambre. Psychiatrie générale* 60 , 618–626. [PubMed] [Google Scholar]

46. Bonnetblanc JM, Hugon J, Dumas M, Rutin D, 1983. Hypertension intracrânienne avec étrétinate . *Lancet* 2 , 974. [PubMed] [Google Scholar]

47. Botsali A, Kocyigit P, Uran P, 2020. Les effets de l'isotrétinoïne sur les fonctions affectives et cognitives sont disparates chez les adolescents atteints d'acné vulgaire . *J. Dermatol. Traiter* .31 , 734–738. [PubMed] [Google Scholar]

48. Bottiglieri T, 2005. Métabolisme de l'homocystéine et du folate dans la dépression . *Programme. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatrie* 29 , 1103–1112. [PubMed] [Google Scholar]

49. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MWP, Reynolds EH, 2000. Homocystéine, folate, méthylation et métabolisme de la monoamine dans la dépression . *J. Neurol. Neurochirurgie. Psychiatrie* 69 , 228–232. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

50. Bozdağ KE, Gülseren Ş, Güven F, Çam B, 2009. Évaluation des symptômes dépressifs chez les patients acnéiques traités avec l'isotrétinoïne . *J. Dermatol. Traiter* . 20 , 293–296. [Pub Med] [Google Scholar]

51. Bravard P, Krug M, Rzeznick JC, 1993. Isotrétinoïne et dépression : soyons vigilants . *Nouv. Dermatol* . 12 , 215. [Google Scholar]

52. Bray AP, Kravvas G, Skevington SM, Lovell CR, 2019. Existe-t-il une association entre le traitement à l'isotrétinoïne et les changements d'humeur indésirables ? Une étude prospective dans une cohorte de patients acnéiques . *J. Dermatol. Traiter* . 30 , 796–801. [Pub Med] [Google Scholar]

53. Bremner JD, 2002. Modifications structurelles du cerveau dans la dépression et relation avec la récurrence des symptômes . *Spectre CNS* . 7 , 129–139. [PubMed] [Google Scholar]

54. Bremner JD, 2003. L'isotrétinoïne provoque-t-elle la dépression et le suicide ? *Psychopharmacol. Taureau* . 37 , 5–9. [PubMed] [Google Scholar]

55. Bremner JD, 2005. Isotrétinoïne et dépression : existe-t-il un lien de causalité ? *Pratique. Dermatol* .2 , 30–33. [Google Scholar]

56. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T, Vaccarino V, Goodman MM, Reed R, Siddiq S, Nemeroff CB, 2005. Altérations fonctionnelles de l'imagerie cérébrale chez les patients acnéiques traités à l' isotrétinoïne . *Suis. J. Psychiatrie* 162 , 983–991. [PubMed] [Google Scholar]

57. Bremner JD, Innis RB, Salomon RM, Staib L, Ng CK, Miller HL, Bronen RA, Duncan J, Krystal JH, Rich D, Malison R, Price LH, Dey H, Soufer R, Charney DS, 1997. Tomographie par émission de positons mesure des corrélats métaboliques cérébraux de la rechute dépressive induite par la déplétion en tryptophane . *Cambre. Psychiatrie générale* 54 , 364–374. [PubMed] [Google Scholar]

58. Bremner JD, McCaffery P, 2008. La neurobiologie de l'acide rétinoïque dans les troubles affectifs . *Programme. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatrie* 32 , 315–331. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

59. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller H, Charney DS, 2000. Réduction du volume de l'hippocampe dans la dépression majeure . *Suis. J. Psychiatrie* 157 , 115–117. [PubMed] [Google Scholar]

60. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ, 2012. Acide rétinoïque et troubles affectifs : la preuve d'une association . *J.Clin. Psychiatrie* 73 , 37–50. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

61. Bremner JD, Vythilingam M, Ng CK, Vermetten E, Nazeer A, Oren DA, Berman RM, Charney DS, 2003. Corrélats métaboliques cérébraux régionaux des symptômes dépressifs induits par l'alpha-méthylparatyrosine : implications pour les circuits neuronaux de la dépression . *JAMA* 289 , 3125–3134. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

62. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS, 2002. Réduction du volume du cortex orbitofrontal dans la dépression majeure . *Biol. Psychiatrie* 51 , 273–279. [PubMed] [Google Scholar]

63. Bressa GM, 1994. S-adénosyl-l-méthionine (SAMe) comme antidépresseur : méta-analyse d'études cliniques . *Acta Neurol. Scannez* . 89 , 7–14. [PubMed] [Google Scholar]

64. Bruno NP, Beacham BE, Burnett JW, 1984. Effets indésirables de la thérapie à l'isotrétinoïne . *Cutis* 33 , 484–489. [PubMed] [Google Scholar]

65. Buchsbaum MS, DeLisi LE, Holcomb H, Cappelletti J, King AC, Johnson J, Hazlett E, Dowling-Zimmerman S, Post RM, Morihisa J, Carpenter W, Cohen R, Pickar D, Weinberger DR, Margolin R, Kessler RM, 1984. Gradients antéropostérieurs dans l'utilisation du glucose cérébral dans la schizophrénie et les troubles affectifs . *Cambre. Psychiatrie générale* 41 , 1159–1166. [PubMed] [Google Scholar]

66. Buchsbaum MS, DeLisi LE, Holcomb H, Kessler RC, Johnson J, King AC, Hazlett E, Langston K, Post RM, 1986. Taux métaboliques du cortex frontal et des noyaux gris centraux évalués par tomographie par émission de positrons avec [F-18] 2-désoxyglucose en maladie affective . *J. Affect. Désordre* . 10 , 137–152. [PubMed] [Google Scholar]

67. Burket JM, Storrs FJ, 1987. Acné infantile nodulokystique infantile survenant dans une famille de stéatocystomes .*Cambre. Dermatol* . 123 , 432–433. [PubMed] [Google Scholar]

68. Butowski N, Prados MD, Lamborn KR, Larson DA, Sneed PK, Wara WM, Malec M, Rabbitt J, Page M, Chang SM, 2005. Une étude de phase II sur le témozolomide et l'acide cis-rétinoïque avec rayonnement pour les patients adultes atteints glioblastome supratentoriel nouvellement diagnostiqué . *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* . 61 , 1454–1459. [PubMed] [Google Scholar]

69. Byrne A, Costello M, Greene E, Zibin T, 1998. Thérapie à l'isotrétinoïne et preuves de la dépression pour une association . *Ir. J. Psychol. Méd* . 15 , 58–60. [Google Scholar]

70. Byrne A, Hnatko G, 1995. Dépression associée à la thérapie à l'isotrétinoïne [lettre] .*Peut. J. Psychiatry* 40 , 567. [PubMed] [Google Scholar]

71. Campos-Muñoz L, López-De Lara D, Conde-Taboada A, Fueyo Casado A, López-Bran E, 2020. Dépression chez les adolescents transgenres sous traitement à l'isotrétinoïne . *Clin. Exp. Dermatol* . 45 , 615–616. [PubMed] [Google Scholar]

72. Cassileth BR, Lusk EJ, Tenaglia AN, 1982. Une comparaison psychologique des patients atteints de mélanome malin et d'autres troubles dermatologiques . *Confiture. Acad. Dermatol* . 7 , 742–746. [PubMed] [Google Scholar]

73. CDC, 2006. *Taux de suicide* .

74. Chambon P, 1996. Une décennie de biologie moléculaire des récepteurs de l'acide rétinoïque . *FASEB J* . 10 , 940–954. [PubMed] [Google Scholar]

75. Chanson A, Cardinault N, Rock E, Martin JF, Souteyrand P, D'Incan M, Brachet P, 2008. Diminution de la concentration plasmatique en folate chez des sujets sains jeunes et âgés après une supplémentation à court terme en isotrétinoïne . *J.Eur. Acad. Dermatol. Vénéréol* .22 , 94–100. [PubMed] [Google Scholar]

76. Charles BM, Hosking G, Green A, Pollitt R, Bartlett K, Taitz LS, 1979. Alopécie sensible à la biotine et régression du développement . *Lancette* 118–120. [PubMed] [Google Scholar]

77. Chavant F, Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Plazanet C, Pérault-Pochat MC, 2011. Troubles de la mémoire associés à la consommation de drogues : mise à jour par une étude cas/non cas dans la base de données française de pharmacovigilance . *Br. J.Clin. Pharmacol* . 72 , 898–904. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

78. Chen B, Li P, Li J, Chen J, 2020. Gènes et voies putatifs impliqués dans le traitement de l'acné par l'isotrétinoïne via des analyses de données par microréseau . *Biomédical. Rés. Int* , 5842795. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

79. Chen XN, Meng QY, Bao AM, Swaab DF, Wang GH, 2009. L'implication du récepteur alpha de l'acide rétinoïque dans l'expression du gène de l'hormone de libération de la corticotropine et les troubles affectifs . *Biol. Psychiatrie* 66 , 832–839. [PubMed] [Google Scholar]

80. Cheng W, Rolls ET, Qiu J, Liu W, Tang Y, Huang CC, Wang X, Zhang J, Lin W, Zheng L, Pu J, Tsai SJ, Yang AC, Lin CP, Wang F, Xie P, Feng J , 2016. Les circuits de récompense médiale et de non-récompense latérale du cortex orbitofrontal changent dans des directions opposées dans la dépression . *Cerveau* 139 , 3296–3309. [PubMed] [Google Scholar]

81. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E, 2005. Traitement à l'isotrétinoïne et changements d'humeur chez les adolescents souffrant d'acné modérée à sévère . *Cambre. Dermatol* . 141 , 557–560. [PubMed] [Google Scholar]

82. Choi SH, Kang HK, Im EO, Kim YJ, Bae YT, Choi YH, Lee KH, Chung HY, Chang HK, Kim ND, 2000. Inhibition de la croissance cellulaire et de l'activité télomérase des cellules cancéreuses du sein in vitro par les acides rétinoïques . *Int. J. Oncol* . 17 , 971–976. [PubMed] [Google Scholar]

83. Chu A, Cunliff WJ, 1999. L'inter-relation entre l'isotrétinoïne/ance et la dépression . *J.Eur. Acad. Dermatol. Vénéréol* . 12 , 263. [PubMed] [Google Scholar]

84. Coberly S, Lammer E, Alashari M, 1996. Embryopathie à l'acide rétinoïque : rapport de cas et revue de la littérature . *Pédiatre Pathol. Laboratoire. Méd* . 16 , 823–836. [PubMed] [Google Scholar]

85. Cohen J, Adams S, Patten S, 2007. Aucune association trouvée entre les patients recevant de l'isotrétinoïne pour l'acné et le développement de la dépression dans une cohorte prospective canadienne . *Peut. J.Clin. Pharmacol* . 14 , e227–e233. [PubMed] [Google Scholar]

86. Colbert MC, Linney E, LaMantia AS, 1993. Les sources locales d'acide rétinoïque coïncident avec l'activité transgénique médiée par les rétinoïdes au cours du développement embryonnaire . *Proc. Natl. Acad. Sci.* États - *Unis A.* 90 , 6572–6576. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

87. Cott AD, Wisner KL, 1999. Traitement à l'isotrétinoïne d'une femme atteinte de trouble bipolaire . *J.Clin. Psychiatre* 60 , 407–408. [PubMed] [Google Scholar]

88. Cotterill JA, Cunliff WJ, 1997. Suicide chez les patients dermatologiques . *Br. J. Dermatol* . 137 , 246–250. [Pub Med] [Google Scholar]

89. Crandall J, Sakai Y, Zhang J, Koul O, Mineur Y, Crusio WE, McCaffery P, 2004. L' acide 13-cis-rétinoïque supprime la division cellulaire de l'hippocampe et l'apprentissage dépendant de l'hippocampe chez la souris . *Proc. Natl. Acad. Sci.* États - *Unis A.* 101 , 5111–5116. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

90. Cunliffe WJ, van der Kerkhof PCM, Caputo R, Caicchini S, Cooper A, Fyrand OL, Gollnick H, Layton AM, Leyden JJ, Mascaro JM, Ortonne JP, Shalita A, 1997. Directives de traitement Roaccutane : résultats d'une enquête internationale . *Dermatologie* 194 , 351–357. [PubMed] [Google Scholar]

91. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E, 2001. Les changements induits par le stress dans les métabolites cérébraux, le volume de l'hippocampe et la prolifération cellulaire sont prévenus par un traitement antidépresseur à la tianeptine . *Proc. Natl. Acad. Sci.* États - *Unis A.* 98 , 12796–12801. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

92. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR, 1994. Le retour de Phineas Gage : indices sur le cerveau du crâne d'un patient célèbre . *Sciences* 264 , 1102–1105. [PubMed] [Google Scholar]

93. Das A, Banik NL, Ray SK, 2007. Les rétinoïdes ont induit une différenciation astrocytaire avec une régulation à la baisse de l'activité de la télomérase et une sensibilité accrue au taxol pour l'apoptose dans les cellules de glioblastome humain T98G et U87MG . *J. Neurooncol* . 87 , 9–22. [PubMed] [Google Scholar]

94. Das A, Banik NL, Ray SK, 2009. Mécanismes moléculaires de la combinaison de rétinoïde et d'interféron-gamma pour induire la différenciation et augmenter l'apoptose dans les cellules de glioblastome humain T98G et U87MG . *Neurochem. Rés* . 34 , 87–101. [PubMed] [Google Scholar]

95. den Heijer T, Vermeer SE, Clarke R, 2003. Homocystéine et atrophie cérébrale à l'IRM de personnes âgées non démentes . *Cerveau* 126 (Pt 1), 170–175. [PubMed] [Google Scholar]

96. Denisenko-Nehrbass NI, jarvis E, Scharff C, Nottebohm F, Mello CV, 2000. Production d'acide rétinoïque spécifique au site dans le cerveau des oiseaux chanteurs adultes . *Neurone* 27 , 359–370. [PubMed] [Google Scholar]

97. Dolan RJ, Friston KJ, 1989. Tomographie par émission de positrons dans les troubles psychiatriques et

neuropsychiatriques . *Sémin. Neurol* . 9 , 330–337. [Pub Med] [Google Scholar]

98. Drevets WC, Price JL, Simpson JRJ, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME, 1997. Anomalies sous-genuelles du cortex préfrontal dans les troubles de l'humeur . *Nature* 386 , 824–827. [PubMed] [Google Scholar]

99. Droitcourt C, Poizeau F, Kerbrat S, Balusson F, Drezen E, Happe A, Travers D, Oger E, Dupuy A. –Données 2014 de l'assurance maladie française . *J.Eur. Acad. Dermatol. Vénéréol* . 34 , 1293-1301. [PubMed] [Google Scholar]

100. Duke EE, Guenther L, 1993. Réactions psychiatriques aux rétinoïdes . *Peut. J. Dermatol* . 5 , 467. [Google Scholar]

101. Duman RS, 2004. Dépression : un cas de vie et de mort neuronale ? *Biol. Psychiatrie* 56 , 140–145. [PubMed] [Google Scholar]

102. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ, 1997. Une théorie moléculaire et cellulaire de la dépression .*Cambre. Psychiatrie générale* 54 , 597–606. [PubMed] [Google Scholar]

103. Eaton WW, Kramer M, Anthony JC, Dryman A, Shapiro S, Locke BZ, 1989. L'incidence des troubles mentaux spécifiques DIS/DSM-III : données du programme épidémiologique de bassin versant du NIMH .*Acta Psychiatre. Scannez* . 79 , 163–178. [PubMed] [Google Scholar]

104. Ebert D, Feistel H, Barocka A, 1991. Effets de la privation de sommeil sur le système limbique et les lobes frontaux dans les troubles affectifs : une étude avec Tc-99m-HMPAO SPECT . *Psychiatrie Res. Neuroimagerie* 40 , 247–251. [PubMed] [Google Scholar]

105. Eckhoff C, Nau H, 1990. Identification et quantification de l'acide tout-trans et 13-cis-rétinoïque et de l'acide 13-cis-4-oxorétinoïque dans le plasma humain . *J. Lipid Res* . 31 , 1445–1454. [PubMed] [Google Scholar]

106. Elhusein B, Elkhaled W, Khoodoruth MAS, Kumar R, Al Abdulla M, 2020. Épisode psychotique induit par l'isotrétinoïne chez un adolescent de 17 ans . *SAGE Open Med. Représentant de cas* . 8 , 2050313X20931342. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

107. Elliott RA, Dryer RL, 1956. Hypervitaminose a. déclaration d'un cas chez un adulte . *JAMA* 161 , 1157–1159. [PubMed] [Google Scholar]

108. Enders SJ, Enders JM, 2003. Isotrétinoïne et maladie psychiatrique chez les adolescents et les jeunes adultes . *Ann. Pharmacologue* .37 , 1124–1127. [PubMed] [Google Scholar]

109. Erdoğan Y, Erturan İ, Aktepe E, Akyıldız A, 2019. Comparaison de la qualité de vie, de la dépression, de l'anxiété, du suicide, de l'anxiété sociale et des symptômes obsessionnels compulsifs entre les adolescents souffrant d'acné recevant de l'isotrétinoïne et des antibiotiques : étude prospective, non randomisée, ouverte -étude d'étiquette . *Pédiatre Médicaments* 21 , 195–202. [PubMed] [Google Scholar]

110. Ergun T, Seckin D, Ozaydin N, Bakar O, Comert A, Atsu N, Demircay Z, Yoney H, Zaimoglu S, 2012. L' isotrétinoïne n'a aucun effet négatif sur l'attention, la fonction exécutive et l'humeur . *J.Eur. Acad. Dermatol. Vénéréol* . 26 , 431–439. [PubMed] [Google Scholar]

111. Fakour Y, Noormohammadpour P, Ameri H, Ehsani AH, Ehsani AH, Mokhtari L, Khosrovanmehr N, Hoseini nezhad SZ, 2014. L'effet de la thérapie à l'isotrétinoïne (Roaccutane) sur la dépression et la

qualité de vie des patients souffrant d'acné sévère . *L'Iran. J. Psychiatrie* 9 , 237–240. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

112. Farooqui SM, 1994. Induction de récepteurs de dopamine D2 sensibles à l'adénylate cyclase dans des cellules SHSY-5Y de neuroblastome humain différenciées induites par l'acide rétinoïque . *Vie Sci* . 55 , 1887–1893. [PubMed] [Google Scholar]

113. Fea A, 2008. Médecine et santé mentale : la question de l'isotrétinoïne .*NZ Clin. Psychol. J.* _ 18 , 8–14. [Google Scholar]

114. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C, Kilic CG, 2004. Une étude pilote évaluant les scores d'anxiété et de dépression chez les patients acnéiques traités avec de l'isotrétinoïne . *J. Dermatol. Traiter* . 15 , 153–157. [Pub Med] [Google Scholar]

115. Ferguson SA, Berry KJ, 2007. L'accutane oral (acide 13-cis-rétinoïque) n'a aucun effet sur l'apprentissage spatial et la mémoire chez les rats sprague-dawley mâles et femelles . *Neurotoxicol. Tératol* . 29 , 219–227. [PubMed] [Google Scholar]

116. Ferguson SA, Berry KJ, 2010. Un traitement oral chronique à l'isotrétinoïne modifie les mesures d'activité mais pas d'anxiété chez les rats mâles et femelles . *Neurotoxicol. Tératol* . 32 , 573–578. [PubMed] [Google Scholar]

117. Ferguson SA, Cisneros FJ, Goug BJ, Ali SF, 2005a. Quatre semaines de traitement oral à l'isotrétinoïne provoquent peu de signes de toxicité générale chez les rats Sprague-Dawley mâles et femelles . *Chimie alimentaire. Toxicol* . 43 , 1289-1296. [PubMed] [Google Scholar]

118. Ferguson SA, Cisneros FJ, Gough B, Hanig JP, Berry KJ, 2005b. Un traitement oral chronique avec de l'acide 13-cis-rétinoïque (isotrétinoïne) ou de l'acide tout-trans-rétinoïque ne modifie pas les comportements dépressifs chez le rat . *Toxicol. Sci* . 87 , 451–459. [PubMed] [Google Scholar]

119. Ferguson SA, Cisneros FJ, Hanig JP, Berry KJ, 2007. Le traitement par voie orale avec ACCUTANE n'augmente pas les mesures d'anhédonie ou de dépression chez le rat . *Neurotoxicol. Tératol* . 29 , 642–651. [PubMed] [Google Scholar]

120. Fishbane S, Frei GL, Finger M, Dressler R, Silbiger S, 1995. Hypervitaminose a chez deux patients sous hémodialyse . *Suis. J. Kidney Dis* . 25 , 346–349. [PubMed] [Google Scholar]

121. Fraguas R, Papakostas GI, Mischoulon D, Bottiglieri T, Alpert J, Fava M, 2005. Attaques de colère dans le trouble dépressif majeur et taux sériques d'homocystéine . *Biol. Psychiatrie* 60 , 270–274. [Pub Med] [Google Scholar]

122. Cadre B, Jackson CE, Reynolds WA, Umphrey JE, 1974. Hypercalcémie et effets squelettiques dans l'hypervitaminose chronique a . *Ann. Interne. Méd* . 80 , 44–48. [PubMed] [Google Scholar]

123. Fried RG, Gupta MA, Gupta AK, 2005. Dépression et maladie de la peau . *Dermatol. Clin* . 23 , 657–664. [PubMed] [Google Scholar]

124. Friedman T, Wohl Y, Knobler HY, Lubin G, Brenner S, Levi Y, Barak Y, 2006. Augmentation des services de santé mentale liés au traitement à l'isotrétinoïne : une analyse sur 5 ans .*EUR. Neuropsychopharmacol* . 16 , 413–416. [PubMed] [Google Scholar]

125. Garrie SA, Garrie EV, 1978. Anxiété et maladies de la peau .*Cutis* 22 , 205–208. [PubMed] [Google Scholar

]

126. Gatti S, Serri F, 1991. Dépression aiguë due à l'isotrétinoïne .*Confiture. Acad. Dermatol* . 25 , 132. [PubMed] [Google Scholar]

127. Georgala S, Papassotiriou I, Georgala C, Demetriou E, Schulpis KH, 2005. La thérapie à l'isotrétinoïne induit des dommages oxydatifs à l'ADN . *Clin. Chim. Laboratoire. Méd* . 43 , 1178–1182. [PubMed] [Google Scholar]

128. George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM, 1995. Activité cérébrale pendant la tristesse et le bonheur transitoires chez les femmes en bonne santé . *Suis. J. Psychiatrie* 152 , 341–351. [PubMed] [Google Scholar]

129. George MS, Ketter TA, Post RM, 1994. Dysfonctionnement du cortex préfrontal dans la dépression clinique . *Dépression* 2 , 59–72. [Google Scholar]

130. Gerber A, Raab AP, Sobel AE, 1954. Intoxication à la vitamine A chez l'adulte : avec description d'un cas . *Suis. J.Med* . 16 , 729–745. [PubMed] [Google Scholar]

131. Ghiasi M, Mortazavi H, Jafari M, 2018. Efficacité des thérapies de remplacement de l'acide folique et de la vitamine B12 dans la réduction des effets indésirables de l'isotrétinoïne : un essai contrôlé randomisé . *Skinmed* 16 , 239–245. [PubMed] [Google Scholar]

132. Gnanaraj P, Karthikeyan S, Narasimhan M, Rajagopalan V, 2015. Diminution de « l'échelle d'évaluation de Hamilton pour la dépression » après un traitement à l'isotrétinoïne dans l'acné : une étude prospective ouverte . *Indien J. Dermatol* . 60 , 461–464. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

133. Gomber S, Chellani H, 1996. Toxicité aiguë de la vitamine A administrée avec le vaccin contre la rougeole . *Pédiatre indien* 33 , 1053–1055. [PubMed] [Google Scholar]

134. Goodman AB, 1995. Les emplacements chromosomiques et les modes d'action des gènes dans le système rétinoïde (vitamine A) soutiennent leur implication dans l'étiologie de la schizophrénie . *Suis. J. Med. Genet. B Neuropsychiatre. Genet* . 60 , 335–348. [PubMed] [Google Scholar]

135. Goodman AB, 1998. Trois sources de données indépendantes suggèrent que les rétinoïdes sont à l'origine de la schizophrénie . *Proc. Natl. Acad. Sci.* États - *Unis A.* 95 , 7240–7244. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

136. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ, 1995. Indications actuelles de l'isotrétinoïne comme traitement de l'acné vulgaire . *Dermatologie* 190 , 284–287. [PubMed] [Google Scholar]

137. Griffin JN, Pinali D, Olds K, Lu N, Appleby L, Doan L, Lane MA, 2020. L' acide 13-Cis-rétinoïque diminue le nombre de cellules hypothalamiques in vitro . *Neurosci. Rés* . 68 , 185–190. [PubMed] [Google Scholar]

138. Gupta MA, 2002. Aspects psychosociaux des maladies cutanées courantes .*Peut. Fam. Phys* . 48 , 660–662. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

139. Gupta MA, Gupta AK, 1998. Dépression et idées suicidaires chez les patients en dermatologie souffrant d'acné, d'alopécie arreata, de dermatite atopique et de psoriasis . *Br. J. Dermatol* . 139 , 846–850. [PubMed] [Google Scholar]

140. Gupta MA, Gupta AK, 2001. La comorbidité psychologique de l'acné . *Clin. Dermatol* . 19 , 360–363. [

PubMed] [Google Scholar]

141. Gupta MA, Gupta AK, 2003. Co-morbidité psychiatrique et psychologique chez les patients atteints de troubles dermatologiques . *Suis. J.Clin. Dermatol* . 4 , 833–842. [PubMed] [Google Scholar]

142. Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, Ellis CN, Voorhees JJ, 1990. Aspects psychiatriques du traitement de l'acné faciale légère à modérée : quelques observations préliminaires . *Int. J. Dermatol* . 29 , 719-721. [PubMed] [Google Scholar]

143. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY, Shin YW, Kim JS, Jung JY, Suh DH, 2009. Modifications des paramètres psychiatriques et leurs relations par l'isotrétinoïne orale chez les patients acnéiques . *J. Dermatol* . 36 , 255–261. [PubMed] [Google Scholar]

144. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L, 2011. Les idées suicidaires, les problèmes de santé mentale et les troubles sociaux sont accrus chez les adolescents souffrant d'acné : une étude basée sur la population .*J. Invest. Dermatol* . 131 , 363–370. [PubMed] [Google Scholar]

145. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R, 1974. Homocystinémie. lésion vasculaire et thrombose artérielle . *N. Engl. J.Med* . 291 , 537–543. [PubMed] [Google Scholar]

146. Haupt R, 1977. Akute symptomatische psychose bei Vitamin A-Intoxikation . *Der Nervaenarzt* 48 , 91–95. [PubMed] [Google Scholar]

147. Hazen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ, 1983. Dépression - un effet secondaire de la thérapie à l'acide 13-cis-rétinoïque . *Confiture. Acad. Dermatol* . 9 , 278–279. [PubMed] [Google Scholar]

148. Santé Canada, 1999. L'isotrétinoïne et la dépression . *Bulletin canadien des effets indésirables des médicaments* 9 . [Google Scholar]

149. Henderson CA, Highet AS, 1989. Dépression induite par l'étrinate [lettre] . *Br. Méd. J.* _298 , 96. [Google Scholar]

150. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R, 1996. Absence d'effet d'une supplémentation à long terme en bêta-carotène sur l'incidence des tumeurs malignes et des maladies cardiovasculaires . *N. Engl. J.Med* . 334 , 1145–1149. [PubMed] [Google Scholar]

151. Hepburn NC, 1990. Auto-intoxication délibérée à l'isotrétinoïne . *Br. J. Dermatol* . 122 , 840–841. [PubMed] [Google Scholar]

152. Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskala W, Strauss JS, 2003. Isotrétinoïne et pharmacothérapie antidépressive : une analyse de symétrie de séquence de prescription . *Confiture. Acad. Dermatol* . 49 , 424–432. [PubMed] [Google Scholar]

153. Hickie I, Scott E, Wilhelm K, Brodaty H, 1997. Hyperintensités sous-corticales sur l'imagerie par résonance magnétique chez les patients souffrant de dépression sévère - une évaluation longitudinale . *Biol. Psychiatrie* 42 , 367–374. [PubMed] [Google Scholar]

154. Holtzheimer PE, Nemeroff CB, 2006. Perspectives d'avenir dans la recherche sur la dépression . *Dialogues Clin. Neurosci* . 8 , 175–189. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

155. Hong WK, Endicott J, Itri LM, Doos W, Batsakis JG, Bell R, Fofonoff S, Byers R, Atkinson EN, Vaughen C,

Toth BL, Kramer A, Dimery IW, Skipper P, Strong S, 1986. 13- cis l'acide rétinoïque dans le traitement de la leucoplasie buccale . *N. Engl. J.Med* . 315 , 1501–1505. [PubMed] [Google Scholar]

156. Huang YC, Cheng YC, 2017. Traitement à l'isotrétinoïne de l'acné et du risque de dépression : revue systématique et méta-analyse . *Confiture. Acad. Dermatol* . 76 , 1026–1078. [PubMed] [Google Scholar]

157. Hull PR, D'Arcy C, 2003. Utilisation d'isotrétinoïne et dépression et suicide ultérieurs : présentation des preuves . *Suis. J.Clin. Dermatol* . 4 , 493–505. [PubMed] [Google Scholar]

158. Hull PR, D'Arcy C, 2005. Acné, dépression et suicide . *Dermatol. Clin* . 23 , 665–674. [Pub Med] [Google Scholar]

159. Hull PR, Demkiw-Bartel C, 2000. Utilisation de l'isotrétinoïne dans l'acné : évaluation prospective des événements indésirables . *J. Cutan. Méd.* . _ 4 , 66–70. [PubMed] [Google Scholar]

160. Hunter K, Maden M, Summerbell D, Eriksson U, Holder N, 1991. L'acide rétinoïque stimule la croissance des neurites dans la moelle épinière des amphibiens . *Proc. Natl. Acad. Sci.* États - *Unis A.* 88 , 3666–3670. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

161. Hurwitz TA, Clark C, Murphy E, Klonoff H, Martin WRW, Pate BD, 1990. Métabolisme cérébral régional du glucose dans le trouble dépressif majeur . *Peut. J. Psychiatrie* 35 , 684–688. [PubMed] [Google Scholar]

162. Idres N, Marill J, Flexor MA, Chabot GG, 2002. Activation de la transcription dépendante du récepteur de l'acide rétinoïque par les métabolites et les isomères de l'acide tout-trans-rétinoïque . *J. Biol. Chim* . 277 , 31491–31498. [PubMed] [Google Scholar]

163. Iosifescu DV, Papakostas GI, Kyoon Lyoo I, Kyu Lee H, Renshaw PF, Alpert JE, Nierenberg A, Fava M, 2005. Hyperintensités de la substance blanche de l'IRM cérébrale et métabolisme du cycle à un carbone chez les patients ambulatoires non gériatriques atteints de trouble dépressif majeur (partie 1) .*Psychiatrie Res. Neuroimagerie* 140 , 291–299. [PubMed] [Google Scholar]

164. Irie M, Asami S, Nagata S, Masakazu M, Kasai H, 2001. Relation entre le stress de charge de travail perçu et les dommages oxydatifs à l'ADN . *Int. Cambre. Occup. Environ. Santé* 74 , 153–157. [Pub Med] [Google Scholar]

165. Ishikawa J, Sutoh C, Ishikawa A, Kagechika H, Hirano H, Nakamura S, 2008. L' acide 13-cis-rétinoïque modifie la morphologie cellulaire des neurones sérotoninergiques cultivés en tranches chez le rat . *EUR. J. Neurosci* . 27 , 2363-2372. [PubMed] [Google Scholar]

166. Isken A, Golczak M, Oberhauser V, Hunzelmann S, Driever W, Imanishi Y, Palczewski K, J., vL, 2008. RBP4 perturbe l'homéostasie de l'absorption de la vitamine A dans un modèle animal déficient en STRA6 pour le syndrome du bois de Matthieu . *Cellule Metab* . 7 , 258–268.[Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

167. Jacobs DG, Deutsch N, Brewer M, 2001. Suicide, dépression et isotrétinoïne : existe-t-il un lien de causalité ? *Confiture. Acad. Dermatol* . 45 , S168. [PubMed] [Google Scholar]

168. Jay TM,C,R, Hotte M, Naudon L, Gurden H, Spedding M, 2004. La plasticité des synapses du cortex hippocampique à préfrontal est altérée par la perte de dopamine et le stress : importance pour les maladies psychiatriques . *Neurotox. Rés* . 6 , 233–244. [PubMed] [Google Scholar]

169. Jensen KV, Abba-Aji A, 2020. Trouble délirant induit par l'isotrétinoïne, sous-type somatique . *Cas Rep.*

Dermatol. Méd . 2020 , 8853167. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

170. Jentsch JD, Roth RH, Taylor JR, 2000. Rôle de la dopamine dans les fonctions comportementales du système corticostrié préfrontal : implications pour les troubles mentaux et l'action des médicaments psychotropes . *Programme. Cerveau Res* . 126 , 433–453. [PubMed] [Google Scholar]

171. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C, 2000. Utilisation d'isotrétinoïne et risque de dépression : symptômes psychotiques, suicide et tentative de suicide . *Cambre. Dermatol* . 136 , 1231-1236. [PubMed] [Google Scholar]

172. Kamal M, Polat M, 2015. Effet de différentes doses de traitement à l'isotrétinoïne sur les niveaux d'homocystéine sérique, de vitamine B 12 et d'acide folique chez les patients atteints d'acné vulgaire : une étude prospective contrôlée . *J. Pak. Méd. Assoc* . 65 , 950–953. [Pub Med] [Google Scholar]

173. Karadag AS, Tutal E, Ertugrul DT, Akin KO, 2011. Effet du traitement à l'isotrétinoïne sur les taux plasmatiques d'holotranscobalamine, de vitamine B12, d'acide folique et d'homocystéine : étude non contrôlée . *Int. J. Dermatol* .50 , 1564-1569. [PubMed] [Google Scholar]

174. Karakula-Juchnowicz H, Kowal-Popczak A, Dzikowski M, Juchnowicz D, Dzikowska I, Makarewicz A, Dubas-Slemp H, 2016. comme complication potentielle du traitement anti-acnéique à l'isotrétinoïne : une série de cas . *J. Affect. Désordre* . 204 , 154–158. [Pub Med] [Google Scholar]

175. Kasckow JW, Parkes DG, Owens MJ, Stipetic MD, Han JH, Nemeroff CB, Vale WW, 1994. La lignée cellulaire de neuroblastome BE (2)-M17 synthétise et sécrète le facteur de libération de la corticotropine . *Cerveau Res* . 654 , 159–162. [PubMed] [Google Scholar]

176. Kastner P, Chambon P, Leid M, 1994. Rôle des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque dans la régulation de l'expression des gènes. Dans : Blomhoff R. (éd.), *La vitamine A dans la santé et la maladie, Ed* . Marcel Dekker, New York. [Google Scholar]

177. Kawaguchi R, Yu J, Honda J, Hu J, Whitelegge J, Ping P, Wiita P, Bok D, Sun H, 2007. Un récepteur membranaire pour la protéine de liaison au rétinol assure la médiation de l'absorption cellulaire de la vitamine A. *Science* 315 , 820–825. [PubMed] [Google Scholar]

178. Kaymak Y, Kalay M, Ilter N, Taner E, 2006. Incidence de la dépression liée au traitement à l'isotrétinoïne chez 100 patients atteints d'acné vulgaire . *Psychol. Représentant* . 99 , 897–906. [Pub Med] [Google Scholar]

179. Kaymak Y, Taner E, Taner Y, 2009. Comparaison de la dépression, de l'anxiété et de la qualité de vie chez les patients atteints d'acné vulgaire traités avec de l'isotrétinoïne ou des agents topiques . *Int. J. Dermatol* . 48 , 41–46. [PubMed] [Google Scholar]

180. Kellett SC, Gawkrodger DJ, 1999. L'impact psychologique et émotionnel de l'acné et l'effet du traitement à l'isotrétinoïne . *Br. J. Dermatol* . 141 , 273–282. [PubMed] [Google Scholar]

181. Kellett SC, Gawkrodger DJ, 2005. Une étude prospective de la réactivité de la dépression et des idées suicidaires chez les patients acnéiques à différentes phases de la thérapie à l'isotrétinoïne . *EUR. J. Dermatol* .15 , 484–488. [PubMed] [Google Scholar]

182. Khuri FR, Lee JJ, Lippman SM, Kim ES, Cooper JS, Benner SE, Winn R, Pajak TF, Williams B, Shenouda G, Hodson I, Fu K, Shin DM, Vokes EE, Feng L, Goepfert H, Hong WK , 2006. Essai randomisé de phase III sur

l'isotrétinoïne à faible dose pour la prévention des deuxièmes tumeurs primaires chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou de stade I et II . *J. Natl. Institut du cancer* . 98 , 441–450. [Pub Med] [Google Scholar]

183. Kidd CB, Meenan JC, 1961. Une enquête dermatologique sur les patients mentaux de longue durée . *Br. J. Dermatol* . 73 , 129–133. [PubMed] [Google Scholar]

184. Klassen AF, Newton JN, Mallon E, 2000. Mesure de la qualité de vie chez les personnes référées pour des soins spécialisés de l'acné : comparaison des mesures génériques et spécifiques à la maladie . *Confiture. Acad. Dermatol* .43 , 229–233. [Pub Med] [Google Scholar]

185. Koistinen HA, Remitz A, Gylling H, Miettinen TA, Koivisto VA, Ebeling P, 2001. Dyslipidémie et diminution réversible de la sensibilité à l'insuline induite par une thérapie à l'acide 13-cis-rétinoïque . *Diabète Metab. Rés. Rév* . 17 , 391–395. [PubMed] [Google Scholar]

186. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN, 2010. Vulnérabilité génétique et effets indésirables psychiatriques induits par l'isotrétinoïne. Monde J. *Biol. Psychiatrie* 11 , 158–159. [Pub Med] [Google Scholar]

187. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN, 2009. Isotrétinoïne et psychopathologie : une revue . *Ann. Psychiatrie générale* 8 , 2–8. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

188. Kovacs SO, Mallory SB, 1996. Changements d'humeur associés à l'isotrétinoïne et à la toxicomanie . *Pédiatre Dermatol* . 13 , 350. [PubMed] [Google Scholar]

189. Krezel W, Ghyselinck N, Samad TA, Dupe V, Kastner P, Borreli E, Chambon P, 1998. Altération de la locomotion et de la signalisation de la dopamine chez les souris mutantes des récepteurs rétinoïdes . *Sciences* 279 , 863–867. [Pub Med] [Google Scholar]

190. Krezel W, Kastner P, Chambon P, 1999. Expression différentielle des récepteurs des rétinoïdes dans le système nerveux central de la souris adulte . *Neurosciences* 89 , 1291–1300. [PubMed] [Google Scholar]

191. Krishnan KRR, Goli V, Ellinwood EH, France RD, Blazer DG, Nemeroff CB, 1988. Leucoencéphalopathie chez les patients diagnostiqués comme dépressifs majeurs .*Biol. Psychiatrie* 23 , 519–522. [PubMed] [Google Scholar]

192. Krowchuk DP, Stancin T, Keskinen R, Walker R, Bass J, Anglin TM, 1991. Les effets psychosociaux de l'acné sur les adolescents . *Pédiatre Dermatol* . 8 , 332–338. [Pub Med] [Google Scholar]

193. Kruman N, Culmsee C, Chan SL, 2000. L'homocystéine provoque une réponse aux dommages à l'ADN dans les neurones qui favorise l'apoptose et l'hypersensibilité à l'excitotoxicité . *J. Neurosci* . 20 , 6920–6926. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

194. Kruman N, Kumaravel TS, Lohani A, 2002. La carence en acide folique et l'homocystéine altèrent la réparation de l'ADN dans les neurones de l'hippocampe et les sensibilisent à la toxicité amyloïde dans des modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer . *J. Neurosci* . 22 , 1752–1762.[Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

195. Kumar A, Schweizer E, Jin Z, Miller D, Bilker W, Swan LL, Gottlieb G, 1997. Substrats neuroanatomiques de la dépression mineure en fin de vie. une étude quantitative d'imagerie par résonance magnétique .

Cambre. Neurol . 54 , 613–617. [PubMed] [Google Scholar]

196. Kumar A, Zin Z, Bilker W, Udupa J, Gottlieb G, 1998. Dépression mineure et majeure d'apparition tardive : preuves précoces de substrats neuroanatomiques communs détectés à l'aide de l'IRM . *Proc. Natl. Acad. Sci.* États - *Unis A.* 95 , 7654–7658.[Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

197. Kuo HK, Sorond FA, Chen JH, Hashmi A, Milberg WP, Lipsitz LA, 2005. Le rôle de l'homocystéine dans les problèmes multisystémiques liés à l'âge : une revue systématique . *J. Gérontol. Méd. SCI* . 60 , 1190-1201. R. [PubMed] [Google Scholar]

198. La Placa M, 2005. Dépression aiguë due à l'isotrétinoïne . *Un autre cas. J.Eur. Acad. Dermatol. Vénéréol* . 19 , 380–399. [Pub Med] [Google Scholar]

199. Lafay-Chebassier C, Chavant F, Favrelière S, Pizzoglio V, Pérault-Pochat MC, 2015. Dépression médicamenteuse : une étude cas/non cas dans la base de données française de pharmacovigilance . *Thérapie* 70 , 425–432. [PubMed] [Google Scholar]

200. Lai TJ, Payne ME, Byrum CE, Steffens D, Krishnan KR, 2000. Réduction du volume du cortex frontal orbital dans la dépression gériatrique . *Biol. Psychiatrie* 48 , 971–975. [PubMed] [Google Scholar]

201. LaMantia AS, 1999. Induction du cerveau antérieur, acide rétinoïque et vulnérabilité à la schizophrénie : aperçu de l'analyse moléculaire et génétique chez des souris en développement . *Biol. Psychiatrie* 46 , 19–30. [PubMed] [Google Scholar]

202. Lamberg L, 1998. Les avertissements de dépression liée aux médicaments contre l'acné soulignent le besoin de soins d'experts . *Confiture. Méd. Assoc* . 279 , 1057. [PubMed] [Google Scholar]

203. Lammer EJ, Armstrong DL, 1992. Malformations des structures du cerveau postérieur chez les humains exposés à l'isotrétinoïne (acide 13-cis-rétinoïque) au début de l'embryogenèse. Dans : Morris-Kay GM. (Ed.), *Rétinoïdes dans le développement normal et la tératogenèse, Ed* . Presse universitaire d'Oxford, Oxford. [Google Scholar]

204. Landy D, 1985. Pibloktoq (hystérie) et nutrition inuite : implication possible de l'hypervitaminose a . *Soc. Sci. Médium* . 21 , 173–185. [Pub Med] [Google Scholar]

205. Lane MA, Bailey SJ, 2005. Rôle de la signalisation rétinoïde dans le cerveau adulte . *Programme. Neurobiol* .75 , 275–293. [PubMed] [Google Scholar]

206. Lane RD, Reiman EM, Ahern CE, Schwartz GE, Davidson RJ, 1997. Corrélats neuroanatomiques du bonheur, de la tristesse et du dégoût . *Suis. J. Psychiatrie* 154 , 926–933. [Pub Med] [Google Scholar]

207. Lasek RJ, Chren MM, 1998. Acné vulgaire et qualité de vie des patients adultes en dermatologie . *Cambre. Dermatol* . 134 , 454–458. [Pub Med] [Google Scholar]

208. Layton AM, Seukeran, Cunliffe W, 1997. Marqué à vie ? *Dermatologie* 195 , 15–21. [PubMed] [Google Scholar]

209. Lee AG, 1995. Pseudotumor cerebri après traitement à la tétracycline et à l'isotrétinoïne pour l'acné . *Cutis* 55 , 165–168. [PubMed] [Google Scholar]

210. Levenson JL, 1983. Dépression sensible à la biotine pendant l'hyperalimentation . *J. Parenter. Entrer. Nutr* .7 , 181–183. [Pub Med] [Google Scholar]

211. Levine N, Moon TE, Cartmeal B, Banger JL, Rodney S, Dong Q, Peng YM, Alberts DS, 1997. Essai sur le rétinol et l'isotrétinoïne dans la prévention du cancer de la peau : un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé . *Épidémiologie du cancer. Biomarqueurs Préc* . 6 , 957–961. [PubMed] [Google Scholar]

212. Lewin AH, Bos ME, Zusi FC, Nair X, Whiting G, Bouquin P, Tetrault G, Carroll FI, 1994. Évaluation des rétinoïdes comme agents thérapeutiques en dermatologie . *Pharm. Rés* . 11 , 192–200. [Pub Med] [Google Scholar]

213. Lewis SJ, Lawlor DA, Davey Smith G, Araya R, Timpson N, Day INM, Ebrahim S, 2006. La variante thermolabile du MTHFR est associée à la dépression selon l'étude sur le cœur et la santé des femmes britanniques et une méta-analyse . *Mol. Psychiatrie* 11 , 352–360. [PubMed] [Google Scholar]

214. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L, 2019. Utilisation de l'isotrétinoïne et risque de dépression chez les patients souffrant d'acné : revue systématique et méta-analyse . *BMJ Open* 9 , e021549. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

215. Lindemayr H, 1986. Intoxication à l'isotrétinoïne lors d'une tentative de suicide . *Acta Derm. Vénéréol* . 66 , 452–453. [PubMed] [Google Scholar]

216. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, 1997. Neurotoxicité associée à la double action de l'homocystéine au niveau du récepteur N-méthyl-D-aspartate . *Proc. Natl. Acad. Sci.* États - *Unis A.* 94 , 5923–5928. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

217. Lombaert A, Carton H, 1976. Hypertension intracrânienne bénigne par a-hypervitaminose chez l'adulte et l'adolescent . *EUR. Neurol* . 14 , 340–350. [PubMed] [Google Scholar]

218. Lucca JM, Varghese NA, Ramesh M, Ram D, 2016. Un rapport de cas de psychose maniaque induite par l'isotrétinoïne. Indien *J. Dermatol* .61 , 120. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

219. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F, 2015. Interrelations entre traitement à l'isotrétinoïne et troubles psychiatriques : dépression, trouble bipolaire, anxiété, psychose et risques suicidaires . *World J. Psychiatr* . 5 , 222–227. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

220. Luo T, Wagner E, Crandall JE, Drager UC, 2004a. Une période critique d'acide rétinoïque dans le cerveau postnatal précoce de la souris . *Biol. Psychiatrie* 56 , 971–980. [Pub Med] [Google Scholar]

221. Luo T, Wagner E, Grun F, Drager UC, 2004b. La signalisation de l'acide rétinoïque dans le cerveau marque la formation de projections optiques, la maturation du télencéphale dorsal et la fonction des sites limbiques . *J. Comp. Neurol* . 470 , 297–316. [PubMed] [Google Scholar]

222. Maden M, 2000. Le rôle de l'acide rétinoïque dans le développement embryonnaire et post-embryonnaire . *Proc. Nutr. Soc* . 59 , 65–73. [PubMed] [Google Scholar]

223. Maden M, Holder N, 1992. Acide rétinoïque et développement du système nerveux central . *Bioessais* 14 , 431–438. [PubMed] [Google Scholar]

224. Magin P, Pond D, Smith W, 2005. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence . *Br. J.Clin. Pratique* . 55 , 134–138.[Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

225. Magin PJ, Pond CD, Smith WT, Goode SM, 2010. Relation de l'acné avec la morbidité psychiatrique et psychologique : résultats d'une étude de cohorte d'adolescents en milieu scolaire . *J.Eur. Acad. Dermatol. Vénéréol* . 24 , 58–64. [PubMed] [Google Scholar]

226. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY, 1999. La qualité de vie dans l'acné : une comparaison avec les conditions médicales générales à l'aide de questionnaires génériques . *Br. J. Dermatol* . 140 , 672–676. [Pub Med] [Google Scholar]

227. Marie J, Voir G, 1954. Hypervitaminose aiguë a du nourrisson. sa manifestation clinique avec une hydrocéphalie aiguë bénigne et un renflement prononcé de la fontanelle. une étude clinique et biologique . *Suis. J.Dis. Enfant* . 73 , 731–736. [PubMed] [Google Scholar]

228. Marqueling AL, Zane LT, 2005. Dépression et comportement suicidaire chez les patients acnéiques traités à l'isotrétinoïne : une revue systématique . *Sémin. Cutane. Méd.* . _ 24 , 92–102. [Pub Med] [Google Scholar]

229. Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S, 2013. Anxiété, dépression, qualité de vie et satisfaction des patients chez les patients acnéiques traités par isotrétinoïne orale . *Acta Dermatol. Vénéréol* . 93 , 701–706. [PubMed] [Google Scholar]

230. Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, Pappata S, Syrota A, 1990. Hypométabolisme glucidique préfrontal gauche à l'état déprimé : une confirmation . *Suis. J. Psychiatrie* 147 , 1313–1317. [PubMed] [Google Scholar]

231. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, Swift P, Shimada H, Black CT, Brodeur GM, Gerbing RB, Reynolds CP, 1999. Traitement du neuroblastome à haut risque avec chimiothérapie intensive, radiothérapie , greffe de moelle osseuse autologue et acide 13-cis-rétinoïque . *N. Engl. J.Med* . 341 , 1165–1173. [PubMed] [Google Scholar]

232. Mayberg HS, 1994. Dysfonctionnement du lobe frontal dans la dépression secondaire . *J. Neuropsychiatrie Clin. Neurosci* . 6 , 428–442. [PubMed] [Google Scholar]

233. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, Silva JA, McGinnis S, Glass TG, Martin CC, Fox PT, 1997. Fonction cingulaire dans la dépression : un prédicteur potentiel de la réponse au traitement . *Neurorapport* 8 , 1057–1061. [PubMed] [Google Scholar]

234. Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN, 1994. Hypoperfusion paralimbique dans la dépression unipolaire . *J. Nucl. Méd* . 35 , 929–934. [Pub Med] [Google Scholar]

235. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT, 1999. Fonction limbique-corticale réciproque et humeur négative : constatations TEP convergentes dans la dépression et tristesse normale .*Suis. J. Psychiatrie* 156 , 675–682. [PubMed] [Google Scholar]

236. Mayberg HS, Starkstein SE, Peyser CE, Brandt J, Dannals RF, Folstein SE, 1992. Hypométabolisme du lobe frontal paralimbique dans la dépression associée à la maladie de Huntington . *Neurologie* 42 , 1791–1797. [PubMed] [Google Scholar]

237. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, Wagner HN, Robinson RG, 1990. Hypométabolisme sélectif dans le lobe frontal inférieur chez les patients déprimés atteints de la maladie de Parkinson . *Ann. Neurol* . 28 , 57–64. [PubMed] [Google Scholar]

238. McCaffery P, Drager UC, 1994a. Niveaux élevés d'une déshydrogénase génératrice d'acide rétinoïque dans le système dopaminergique méso-télencéphalique . *Proc. Natl. Acad. Sci.* États - *Unis A.* 91 , 7772–7776.[Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

239. McCaffery P, Drager UC, 1994b. Points chauds de la synthèse de l'acide rétinoïque dans la moelle épinière en développement . *Proc. Natl. Acad. Sci.* États - *Unis A.* 91 , 7194–7197. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

240. McCaffery PJ, Adams J, Maden M, Rosa-Molinar E, 2003. Trop d'une bonne chose : l'acide rétinoïque en tant que régulateur endogène de la différenciation neurale et tératogène exogène . *EUR. J. Neurosci* . 18 , 457–472. [PubMed] [Google Scholar]

241. McCance-Katz EF, Price LH , 1992. Dépression associée à une intoxication à la vitamine A. *Psychosomatique* 33 , 117. [PubMed] [Google Scholar]

242. McEwen BS, Magarinos AM, Reagan LP, 2002. Études de l'action hormonale dans la formation de l'hippocampe : pertinence possible pour la dépression et le diabète . *J. Psychosom. Rés* . 53 , 883–890. [Pub Med] [Google Scholar]

243. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, Hickey JR, Skevington SM, 2010. Un essai prospectif des effets de l'isotrétinoïne sur la qualité de vie et les symptômes dépressifs . *Br. J. Dermatol* . 163 , 1323–1329. [PubMed] [Google Scholar]

244. Medansky RS, Handler RM, Medansky DL, 1981. Auto-évaluation de l'acné et des émotions : une étude pilote . *Psychosomatique* 22 , 379–383. [Pub Med] [Google Scholar]

245. Melnik BC, 2016. L'apoptose peut expliquer le mode d'action pharmacologique et les effets indésirables de l'isotrétinoïne, y compris la tératogénicité . *Acta Derm. Vénéréol* . 97 , 173–181. [PubMed] [Google Scholar]

246. Mendelsohn C, Lohnes D, Decimo D, Lufkin T, LeMeur M, Chambon P, Mark M, 1994. Fonction des récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR) au cours du développement (II). anomalies multiples à divers stades de l'organogenèse chez les doubles mutants RAR . *Développement* 120 , 2749–2771. [Pub Med] [Google Scholar]

247. Meyskens FLJ, 1982. Courts rapports cliniques . *Confiture. Acad. Dermatol* . 6 , 732–733. [PubMed] [Google Scholar]

248. Middelkoop T, 1999. Roaccutane (isotrétinoïne) et le risque suicidaire : rapport de cas et revue de la littérature et rapports de pharmacovigilance . *J.Pharm. Pratique* .12 , 374–378. [Google Scholar]

249. Montero ER, Sancho MII, Partearroyo BE, 2012. [Isotrétinoïne associée au risque de suicide]. *Cultiver. Hôte* . 36 , 443. [PubMed] [Google Scholar]

250. Moreno FA, Gelenberg AJ, Heninger GR, Potter RL, McKnight KM, Allen J, Phillips AP, Delgado PL, 1999. Épuisement du tryptophane et vulnérabilité dépressive . *Biol. Psychiatrie* 46 , 498–505. [Pub Med] [Google Scholar]

251. Morgan CA, LeDoux JE, 1995. Contribution différentielle du cortex préfrontal médian dorsal et ventral à l'acquisition et à l'extinction de la peur conditionnée chez le rat . *Comportement Neurosci* . 109 , 681–688. [PubMed] [Google Scholar]

252. Morgan CA, Romanski LM, LeDoux JE, 1993. Extinction de l'apprentissage émotionnel : contribution du cortex préfrontal médial . *Neurosci. Lett* . 163 , 109-113. [Pub Med] [Google Scholar]

253. Morrice G, Havener WH, Kapetansky F, 1960. Intoxication à la vitamine A comme cause de

pseudotumeur cérébrale . *JAMA* 173 , 1802–1805. [PubMed] [Google Scholar]

254. Morris CD, Carson S, 2003. Supplémentation vitaminique de routine pour prévenir les maladies cardiovasculaires : un résumé des preuves pour le groupe de travail sur les services préventifs aux États-Unis . *Ann. Interne. Méd* . 139 , 56–70. [Pub Med] [Google Scholar]

255. Mosam A, Vawda NB, Gordhan AH, Nkwanyana N, Aboobaker J, 2005. Problèmes de qualité de vie pour les Sud-Africains atteints d'acné vulgaire . *Clin. Exp. Dermatol* . 30 , 6–9. [PubMed] [Google Scholar]

256. Moslinger D, Muhl A, Suormaia T, Baumgartner R, Stockler-Ipsiroglu S, 2003. Caractérisation moléculaire et résultat neuropsychologique de 21 patients présentant un déficit profond en biotinidase détecté par le dépistage néonatal et les études familiales . *EUR. J. Pediatr* . 162 , S46–S49. [Pub Med] [Google Scholar]

257. Muenter MD, Perry HO, Ludwig J, 1971. Intoxication chronique à la vitamine A chez l'adulte. complications hépatiques, neurologiques et dermatologiques . *Suis. J.Med* . 50 , 129–136. [PubMed] [Google Scholar]

258. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ, 1981. Une méthode d'estimation de la probabilité des réactions indésirables aux médicaments . *Clin. Pharmacol. Là* . 30 , 239–245. [Pub Med] [Google Scholar]

259. Neary MP, Klaskala W, McLane J, 2001. Étude épidémiologique des événements indésirables chez les utilisateurs d'accutane et les non-utilisateurs appariés : analyse rétrospective de la base de données des principales réclamations du régime de santé américain . *Pharmacoépidémiol. Drug Saf* . 10 , S141. [Google Scholar]

260. Nevoralová Z, Dvořáková D, 2013. Changements d'humeur, dépression et risque de suicide pendant le traitement à l'isotrétinoïne : une étude prospective . *Int. J. Dermatol* . 52 , 163–168. [Pub Med] [Google Scholar]

261. Ng CH, Schweitzer I, 2003. L'association entre la dépression et l'utilisation d'isotrétinoïne dans l'acné . *Aust. NZJ Psychiatry* 37 , 78–81. [PubMed] [Google Scholar]

262. Ng CH, Tam MM, Celi E, Tate B, Schweitzer I, 2002. Étude prospective des symptômes dépressifs et de la qualité de vie chez les patients atteints d'acné vulgaire traités par isotrétinoïne par rapport à un traitement antibiotique et topique . *Australes. J. Dermatol* . 45 , 262–268. [Pub Med] [Google Scholar]

263. Ng CH, Tam MM, Hook SJ, 2001. Acné, traitement à l'isotrétinoïne et dépression aiguë. Monde J. *Biol. Psychiatrie* 2 , 159–161. [PubMed] [Google Scholar]

264. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS, 1995. Régulation de l'ARNm du BDNF et du trkB dans le cerveau du rat par des crises électroconvulsives chroniques et des traitements médicamenteux antidépresseurs . *J. Neurosci* . 15 , 7539–7547. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

265. Nutt DJ, 2006. Le rôle de la dopamine et de la noradrénaline dans la dépression et le traitement antidépresseur . *J.Clin. Psychiatrie* 67 , 3–8. [PubMed] [Google Scholar]

266. Nutt DJ, Baldwin D, Clayton A, Elgie R, Montejo AL, Papakostas GI, Souery D, 2006. Déclaration de consensus et besoins de recherche : le rôle de la dopamine et de la noradrénaline dans la dépression et le traitement antidépresseur . *J.Clin. Psychiatrie* 67 , 46–49. [Pub Med] [Google Scholar]

267. O'Connell MJ, Chua R, Hoyos B, Buck J, Chen YQ, Derguini F, Hammerling U, 1996. Rétro-rétinoïdes dans

la croissance et la mort cellulaires régulées . *J. Exp. Méd* . 184 , 549–555. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

268. O'Donnell J, 2003. Aperçu des recherches existantes et des informations reliant l'isotrétinoïne (accutane), la dépression, la psychose et le suicide . *Suis. J. Ther* . 10 , 148–159. [Pub Med] [Google Scholar]

269. O'Donnell J, 2004. Hystérie polaire : une expression de l'hypervitaminose a . *Suis. J. Ther* . 11 , 507-516. [PubMed] [Google Scholar]

270. O'Reilly K, Bailey SJ, Lane MA, 2008a. Régulation de l'humeur médiée par les rétinoïdes : mécanismes cellulaires possibles . *Exp. Biol. Méd* . 233 , 251–258. [Pub Med] [Google Scholar]

271. O'Reilly KC, Shumake J, Bailey SJ, Gonzalez-Lima F, Lane MA, 2008b. L'administration chronique d'acide 13-cis-rétinoïque perturbe les interactions du réseau entre les noyaux du raphé et le système hippocampique chez les jeunes souris adultes . *EUR. J. Pharmacol* . 605 , 68–77. [PubMed] [Google Scholar]

272. O'Reilly KC, Shumaker J, Gonzalez-Lima F, Lane MA, Bailey SJ, 2006. L' administration chronique d'acide 13-cis-rétinoïque augmente le comportement lié à la dépression chez la souris . *Neuropsychopharmacologie* 31 , 1919–1927. [Pub Med] [Google Scholar]

273. O'Reilly KC, Trent S, Bailey SJ, Lane MA, 2007. L'acide 13-cis-rétinoïque modifie la sérotonine intracellulaire, augmente le récepteur 5-HT1a et les niveaux de transporteur de recapture de la sérotonine in vitro . *Exp. Biol. Méd* . 232 , 1195-1203. [PubMed] [Google Scholar]

274. Oliver TK, Havener WH, 1958. Manifestations oculaires de l'intoxication chronique à la vitamine A. AMA *Arch. Ophtalmol* . 60 , 19–22. [PubMed] [Google Scholar]

275. Olson JA, 1987. Apports nutritionnels recommandés (AJR) de vitamine A chez l'homme . *Suis. J.Clin. Nutr* . 45 , 703–716. [PubMed] [Google Scholar]

276. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FLJ, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S, 1996. Effets d'une combinaison de bêta-carotène et de vitamine A sur les poumons le cancer et les maladies cardiovasculaires . *N. Engl. J.Med* . 334 , 1150–1155. [PubMed] [Google Scholar]

277. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC, 1997. Utilisation actuelle et rôle potentiel futur des rétinoïdes en dermatologie . *Médicaments* 53 , 358–384. [PubMed] [Google Scholar]

278. Ormerod AD, Thind CK, Rice SA, Reid IC, Williams JHG, McCaffery PJA, 2012. Influence de l'isotrétinoïne sur l'apprentissage basé sur l'hippocampe chez les sujets humains . *Psychopharmacologie* 221 , 667–674 (Berl.). [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

279. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Cardinali DP, Monti JM, 2006. L'agomélatine pourrait-elle être l'antidépresseur idéal ? *Expert Rev. Neurother* . 6 , 1595-1608. [PubMed] [Google Scholar]

280. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM, 2003. Aspects neuroendocriniens de l'hypercortisolisme dans la dépression majeure . *Horm. Comportement* . 43 , 60–66. [PubMed] [Google Scholar]

281. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, Butkus D, Arnaud-Battandier J, 1979. Rémissions prolongées de l'acné kystique et conglobée avec l'acide 13-cis-rétinoïque . *N. Engl. J.Med* . 300 , 329–333. [PubMed] [Google Scholar]

282. Peleg-Raibstein D, Pezze MA, Ferger B, Zhang WN, Murphy CA, Feldon J, Bast T, 2005. Activation de la neurotransmission dopaminergique dans le cortex préfrontal médial par stimulation N-méthyl-d-aspartate de l'hippocampe ventral chez le rat . *Neurosciences* 132 , 219–232. [PubMed] [Google Scholar]

283. Pendino F, Dudognon C, Delhommeau F, Sahraoui T, Flexor M, Bennaceur-Griscelli A, Lanotte M, Segal-Bendirdjian E, 2003. Récepteur de l'acide rétinoïque alpha et agonistes spécifiques du récepteur rétinoïde-X ciblent de manière synergique l'expression de la télomérase et induisent la cellule tumorale la mort . *Oncogène* 22 , 9142–9150. [PubMed] [Google Scholar]

284. Pendino F, Flexor M, Delhommeau F, Buet D, Lanotte M, 2001. Les rétinoïdes régulent à la baisse la télomérase et la longueur des télomères dans une voie distincte de la différenciation des cellules leucémiques . *Proc. Natl. Acad. Sci. États-Unis* . 98 , 6662–6667. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

285. Pendino F, Hillion J, Dudognon C, Delaunay J, Mourah S, Podgorniak MP, Lafon I, Chomienne C, Lanotte M, Dombret H, Rousselot P, Segal-Bendirdjian E, 2006. Ciblage de la télomérase par les rétinoïdes dans les cellules de patients atteints de myéloïde leucémies de divers sous-types, pas seulement APL . *Leucémie* 20 , 599–603. [PubMed] [Google Scholar]

286. Persson B, Tunnell R, Ekengren K, 1965. Intoxication chronique à la vitamine A au cours du premier semestre de la vie : description de cinq cas . *Acta Paediatr. Scannez* . 54 , 49–60. [PubMed] [Google Scholar]

287. Pitts M, 2000. *Audiences de la FDA sur l'isotrétinoïne et le suicide et la dépression* . FDA. [Google Scholar]

288. Rademaker M, 2010. Effets indésirables de l'isotrétinoïne : examen rétrospectif de 1 743 patients ayant commencé l'isotrétinoïne . *Australes. J. Dermatol* . 51 , 248–253. [PubMed] [Google Scholar]

289. Radley JJ, Sisti HM, Hao J, Rocher AB, McCall T, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH, 2004. Le stress comportemental chronique induit une réorganisation dendritique apicale dans les neurones pyramidaux du cortex préfrontal médial . *Neurosciences* 125 , 1–6. [PubMed] [Google Scholar]

290. Rajagopal S, 2014. Psychose aiguë induite par l'isotrétinoïne . *Indian J. Psychiatry* 56 , 295–297. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

291. Rajkowska NA, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Melzer HY, Overholser JCRBL, Stockmeier CA, 1999. Preuve morphométrique de la pathologie des cellules préfrontales neuronales et gliales dans la dépression majeure . *Biol. Psychiatrie* 45 , 1085–1098. [PubMed] [Google Scholar]

292. Rapola JM, Virtamo J, 1997. Essai randomisé de suppléments d'alpha-tocophérol et de bêta-carotène sur l'incidence des événements coronariens majeurs chez les hommes ayant déjà subi un infarctus du myocarde . *Lancette* 349 , 1715–1720. [PubMed] [Google Scholar]

293. Rehn LM, Meririnne E, Höök-Nikanne J, Isometsä E, Henriksson M, 2009. Symptômes dépressifs et idées suicidaires pendant le traitement à l'isotrétinoïne : une étude de suivi de 12 semaines sur des conscrits militaires finlandais de sexe masculin . *J.Eur. Acad. Dermatol. Vénéréol* . 23 , 1294–1297. [PubMed] [Google Scholar]

294. Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, Yun LS, Chen K, 1997. Corrélats neuroanatomiques des émotions humaines générées de manière externe et interne . *Suis. J. Psychiatrie*

154 , 918–925. [PubMed] [Google Scholar]

295. Restak RM, 1972. Pseudotumor cerebri, psychose et hypervitaminose a . *J. Nerv. Ment. Dis* . 155 , 172–175. [PubMed] [Google Scholar]

296. Reynolds EH, Carney MWP, Toone BK, 1984. Méthylation et humeur . *Lancette* 196–198 ii. [PubMed] [Google Scholar]

297. Ring RA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ, 1994. Dépression dans la maladie de Parkinson : une étude d'émission de positrons . *Br. J. Psychiatrie* 165 , 333–339. [PubMed] [Google Scholar]

298. Robusto O, 2002. Depressao por antiacneico . *Acta Med. Port* . 15 , 325–326. [PubMed] [Google Scholar]

299. Rocher C, Spedding M, Munoz C, Jay TM, 2004. Changements induits par le stress aigu dans les circuits hippocampiques/préfrontaux chez le rat : effets des antidépresseurs . *Cerb. Cortex* 14 , 224–229. [Pub Med] [Google Scholar]

300. Rodahl K, Moore T, 1943. Teneur en vitamine A et toxicité du foie d'ours et de phoque . *Biochimie. J.* _ 37 , 166–168. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

301. Rogers D, Pies R, 2008. Médicaments associés à la dépression . *Psychiatrie* 5 , 28–41. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

302. Ross AW, Bell LM, Littlewood PA, Mercer JG, Barrett P, Morgan PJ, 2005. Les changements temporels de l'expression génique dans le noyau arqué précèdent les réponses saisonnières en matière d'adiposité et de reproduction . *Endocrinologie* 146 , 1940–1947. [PubMed] [Google Scholar]

303. Ross SA, De Luca LM, 1996. Un nouveau métabolite du rétinol : le tout-trans-4-oxo-rétinol comme activateur des récepteurs et agent de différenciation . *Nutr. Rév* . 54 , 355–356. [PubMed] [Google Scholar]

304. Rouve N, Bagheri H, Telmon N, Pathak A, Franchitto N, Schmitt L, Rougé D, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, 2011. Drogues prescrites et violences : une étude cas/non cas dans la base française de pharmacovigilance . *EUR. J.Clin. Pharmacol* . 67 , 1189–1198. [PubMed] [Google Scholar]

305. Roytman M, Frumkin A, Bohn TG, 1988. Pseudotumeur cérébrale causée par l'isotrétinoïne . *Cutis* 42 , 399–400. [Pub Med] [Google Scholar]

306. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG, 1987. Réduction de l'anxiété et de la dépression chez les patients atteints d'acné kystique après un traitement réussi avec l'isotrétinoïne orale . *Confiture. Acad. Dermatol* . 17 , 25–32. [PubMed] [Google Scholar]

307. Rubio-Garcíam L, Pulido-Díaz N, Jímenez-López JL, 2015. [Isotrétinoïne et symptômes dépressifs chez les patients souffrant d'acné sévère et récurrente]. *Rév. Med. Inst. Mexique. Seguro Soc* . 53 , S54–S59. [PubMed] [Google Scholar]

308. Sachdev PS, Parslow RA, Lux O, Salonikas C, Wen W, Naidoo D, Christensen H, Jorm AF, 2005. Relation de l'homocystéine, de l'acide folique et de la vitamine B12 avec la dépression dans un échantillon communautaire d'âge moyen . *Psychol. Méd* . 35 , 529–538. [PubMed] [Google Scholar]

309. Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Brown RP, Apter S, Prudic J, Devanand DP, Mukherjee S, 1990. Débit

sanguin cérébral régional dans les troubles de l'humeur, I : comparaison des dépressifs majeurs et des contrôles normaux au repos . *Cambre. Psychiatrie générale* 47 , 60–70. [PubMed] [Google Scholar]

310. Sadhu DP, Brody S, 1947. Ingestion excessive de vitamine A, taille de la thyroïde et métabolisme énergétique . *Suis. J. Physiol* . 149 , 400–403. [PubMed] [Google Scholar]

311. Saitta P, Keehan P, Yousif J, Way BV, Grekin S, Brancaccio R, 2011. Une mise à jour sur la présence de comorbidités psychiatriques chez les patients acnéiques, partie 2 : dépression, anxiété et suicide . *Cutis* 88 , 92–97. [PubMed] [Google Scholar]

312. Sani BP, Venepally PR, Levin AA, 1997. Acide didéhydrorétinoïque : activation transcriptionnelle médiée par les récepteurs rétinoïdes et propriétés de liaison . *Biochimie. Pharmacol* . 53 , 1049–1053. [PubMed] [Google Scholar]

313. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R, 2003. Exigence de la neurogenèse hippocampique pour les effets comportementaux des antidépresseurs . *Sciences* 301 , 805–809. [PubMed] [Google Scholar]

314. Schaefer M, Schwaiger M, Pich M, Lieb K, Heinz A, 2003. Modifications des neurotransmetteurs par l'interféron alpha et implications thérapeutiques . *Pharmacopsychiatrie* 36 , 203–206. [PubMed] [Google Scholar]

315. Schaffer LC, Schaffer CB, Hunter S, Miller A, 2010. Réactions psychiatriques à l'isotrétinoïne chez les patients atteints de trouble bipolaire . *J. Affect. Désordre* . 122 , 306–308. [Pub Med] [Google Scholar]

316. Scheinman PL, Peck GL, Rubinow DR, DiGiovanna JJ, Abangan DL, Ravin PD, 1990. Dépression aiguë due à l'isotrétinoïne . *Confiture. Acad. Dermatol* . 22 , 1112–1114. [PubMed] [Google Scholar]

317. Schmitt JV, Luvizotto PP, 2020. Symptômes dépressifs avant et pendant le traitement de l'acné par l'isotrétinoïne et ses corrélations : une étude prospective . *Un. Bras. Dermatol. S0365* - 0596 , 30214–30212. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

318. Schulpis KH, Georgala S, Papakonstantinou ED, Michas T, 1999a. Statut psychologique et sympatho-surrénalien chez les patients atteints d'acné kystique . *J.Eur. Acad. Dermatol. Vénéréol* . 13 . [PubMed] [Google Scholar]

319. Schulpis KH, Georgala S, Papkonstantinou ED, Michas T, Karikas GA, 1999b. L'effet de l'isotrétinoïne sur l'activité de la biotinidase . *Peau Pharmacol. Appl. Peau Physiol* . 12 , 28–33. [PubMed] [Google Scholar]

320. Schulpis KH, Karikas GA, Georgala S,T,M,S,T, 2001a. Taux plasmatiques élevés d'homocystéine chez les patients sous traitement à l'isotrétinoïne pour l'acné kystique . *Int. J. Dermatol* . 40 , 33–36. [PubMed] [Google Scholar]

321. Schulpis KH, Karikas GA, Tjamouranis J, Regoutas S, Tsakiris S, 2001b. Faible activité de la biotinidase sérique chez les enfants sous monothérapie à l'acide valproïque . *Épilepsie* 42 , 1359–1362. [PubMed] [Google Scholar]

322. Scott AIF, Dougall N, Ross M, O'Carroll RE, Riddle W, Ebmeier KP, Goodwin GM, 1994. Effets à court terme du traitement électroconvulsif sur l'absorption de [Tc-99m] examétazine dans le cerveau lors d'une dépression majeure tomographie par émission de photons . *J. Affect. Désordre* . 30 , 27–34. [PubMed] [Google Scholar]

323. Scott D, 1958. Carence clinique en biotine ("blessure du blanc d'œuf") : rapport d'un cas avec quelques remarques sur le cholestérol sérique . *Acta Med. Scannez* . 162 , 69–70. [Pub Med] [Google Scholar]

324. Secor McVoy JR, Levy HL, Lawler M, Schmidt MA, Ebers DD, Hart PS, Dove Pettit D, Blitzer MG, Wolf B, 1990. Déficit partiel en biotinidase : caractéristiques cliniques et biochimiques . *J. Pediatr* . 116 , 78–83. [PubMed] [Google Scholar]

325. Selhorst JB, Waybright EA, Jennings S, Corbett JJ, 1984. Maux de tête amoureux du foie : pseudotumeur cérébrale et intoxication à la vitamine A. *Confiture. Méd. Assoc* . 252 , 3365. [PubMed] [Google Scholar]

326. Shaw EW, Niccoli JZ, 1953. Hypervitaminose a : rapport d'un cas chez un homme adulte . *Ann. Interne. Méd* . 39 , 131–134. [PubMed] [Google Scholar]

327. Shaywitz BA, Siegal NJ, Pearson HA, 1977. Mégavitamines pour un dysfonctionnement cérébral minimal. une thérapie potentiellement dangereuse . *JAMA* 238 , 1749–1750. [PubMed] [Google Scholar]

328. Shearer KD, Goodman TH, Ross AW, Reilly L, Morgan PJ, McCaffery PJ, 2010. Régulation photopériodique de la signalisation de l'acide rétinoïque dans l'hypothalamus . *J. Neurochem* . 12 , 246–257. [PubMed] [Google Scholar]

329. Sheline YI, Wang P, Gado M, Csernansky J, Vannier M, 1996. Atrophie de l'hippocampe dans la dépression majeure récurrente . *Proc. Natl. Acad. Sci.* États - *Unis A.* 93 , 3908–3913. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

330. Shih TW, Shealy YF, Strother DL, Hill DL, 1986. Isomérisation non enzymatique des rétinoïdes tout-trans et 13-cis catalysée par des groupes sulfhydryle . *Médicament Metab. Disposition* 14 , 698-702. [PubMed] [Google Scholar]

331. Shuster S, Fisher GH, Harris E, Binnel D, 1978. L'effet des maladies de la peau sur l'image de soi . *Br. J. Dermatol* . 99 , 18–19. [PubMed] [Google Scholar]

332. Siegel NJ, Spackman TJ, 1972. Hypervitaminose chronique a avec hypertension intracrânienne et faible concentration de protéines dans le liquide céphalo-rachidien : deux cas illustratifs . *Clin. Pédiatre* . 11 , 580–584 (Phila.). [PubMed] [Google Scholar]

333. Silverman AK, Ellis CN, Voorhees JJ, 1987. Hypervitaminose un syndrome : un paradigme des effets secondaires rétinoïdes . *Confiture. Acad. Dermatol* . 16 , 1027-1039. [PubMed] [Google Scholar]

334. Šimić D, Penavić JZ, Babić D, Gunarić A, 2017. État psychologique et qualité de vie chez les patients acnéiques traités par isotrétinoïne orale . *Psychiatre. Danub* . 29 , 104–110. [PubMed] [Google Scholar]

335. Šimić D, Šitum M, Letica E, Penavić JZ, Živković MV, Tomić T, 2009. Impact psychologique du traitement à l'isotrétinoïne chez les patients souffrant d'acné modérée et sévère . *Coll. Antropol* . 33 , 15–19. [PubMed] [Google Scholar]

336. Singer S, Tkachenko E, Sharma P, Barbieri JS, Mostaghimi A, 2019. Événements indésirables psychiatriques chez les patients prenant de l'isotrétinoïne, tels que rapportés dans une base de données de l'administration des aliments et des médicaments de 1997 à 2017 . *JAMA Dermatol* . 155 , 1162–1166. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

337. Smithard A, Glazebrook C, Williams HC, 2001. Prévalence de l'acné, connaissances sur l'acné et la morbidité psychologique au milieu de l'adolescence : une étude communautaire . *Br. J. Dermatol* . 145 ,

274–279. [PubMed] [Google Scholar]

338. Soderlund MB, Sjoberg A, Svard G, Fex G, Nilsson-Ehle P, 2002. Variation biologique des rétinoïdes chez l'homme . *Scannez. J.Clin. Laboratoire. Investissez* . 62 , 511-520. [PubMed] [Google Scholar]

339. Soler-Bechara J, Soscia JL, 1963. Hypervitaminose chronique a. déclaration d'un cas chez un adulte . *Cambre. Interne. Méd* . 112 , 462–466. [PubMed] [Google Scholar]

340. Spector RH, Carlisle J, 1984. Pseudotumor cerebri causé par une préparation synthétique de vitamine a . *Neurologie* 34 , 1509–1511. [PubMed] [Google Scholar]

341. Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, 1994. *Les rétinoïdes : biologie, chimie et médecine* . Raven Press, New York. [Google Scholar]

342. Steffens DC, Krishnan KRR, 1998. Neuroimagerie structurelle et troubles de l'humeur : découvertes récentes, implications pour la classification et orientations futures . *Biol. Psychiatrie* 43 , 705–712. [PubMed] [Google Scholar]

343. Stimson WH, 1961. Intoxication à la vitamine A chez l'adulte : Rapport d'un cas avec un résumé de la littérature . *N. Engl. J.Med* . 265 , 369–373. [Google Scholar]

344. Strahan JE, Raimer S, 2006. L'isotrétinoïne et la controverse des effets indésirables psychiatriques . *Int. J. Dermatol* . 45 , 789–799. [PubMed] [Google Scholar]

345. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, Lowe NJ, Jones TM, Stewart DM, Jarratt MT, Katz I, Pariser DM, Pariser RJ, Tschen E, Chalker DK, Rafal ES, Savin RP , Roth HL, Chang LK, Baginski DJ, Kempers S, McLane J, Eberhardt D, Leach EE, Bryce G, Hong J, 2001. Sécurité d'une nouvelle formulation micronisée d'isotrétinoïne chez les patients atteints d'acné nodulaire récalcitrante sévère : un essai randomisé comparant isotrétinoïne micronisée avec isotrétinoïne standard . *Confiture. Acad. Dermatol* . 45 , 196–207. [PubMed] [Google Scholar]

346. Strom BL, 2005. *Pharmacoépidémiologie* , 4 éd. Wiley, New York. [Google Scholar]

347. Suarez B, Serrano A, Cova Y, Baptista T, 2016. L'isotrétinoïne n'était pas associée à la dépression ou à l'anxiété : une étude de douze semaines . *World J. Psychiatr* . 6 , 136–142. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

348. Sulzberger MB, Lazar MP, 1951. Hypervitaminose a. déclaration d'un cas chez un homme adulte . *JAMA* 146 , 788–793. [PubMed] [Google Scholar]

349. Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, Gerdén B, Bergman U, Jokinen J, 2010. Association des tentatives de suicide avec l'acné et le traitement à l'isotrétinoïne : étude de cohorte suédoise rétrospective . *BMJ* 341 , c5812. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

350. Sutton JD, 1983. Surdosage d'isotrétinoïne . *Confiture. Acad. Dermatol* . 9 , 600. [PubMed] [Google Scholar]

351. Suuberg A, 2019. Effets psychiatriques et développementaux du traitement à l'isotrétinoïne (rétinoïde) de l'acné vulgaire . *Courant. Là. Rés. Clin. Exp* . 90 , 27–31. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

352. Sweetman L, Surh L, Baker HPRM, Nyhan WL, 1981. Anomalies cliniques et métaboliques chez un garçon

présentant une carence alimentaire en biotine . *Pédiatrie* 68 , 553–558. [PubMed] [Google Scholar]

353. Sydenstricker VP, Singal SA, Briggs AP, DeVaughn NM, Isbel H, 1942. Observations sur la «lésion du blanc d'œuf» chez l'homme et sa guérison avec un concentré de biotine . *Confiture. Méd. Assoc* . 118 , 1199. [PubMed] [Google Scholar]

354. Tangrea JA, Adrianza ME, Helsel WE, Taylor PR, Hartman AM, Peck GL, Edwards BK, 1993. Effets indésirables cliniques et de laboratoire associés à l'isotrétinoïne à faible dose à long terme : Incidence et facteurs de risque . *Épidémiologie du cancer. Biomarqueurs Préc* . 2 , 375–380. [PubMed] [Google Scholar]

355. Tarkanyi I, Dudognon C, Hillion J, Pendino F, Lanotte M, Aradi J, Segal-Bendirdjian E, 2005. Traitement combiné rétinoïde/arsenic de la leucémie promyélocytaire : induction de la mort cellulaire dépendante de la télomérase . *Leucémie* 19 , 1806–1811. [PubMed] [Google Scholar]

356. Taylor WD, Steffens DC, McQuoid DR, Payne ME, Lee SH, Lai TJ, Krishnan KRR, 2003. De plus petits volumes de cortex frontal orbital associés à une incapacité fonctionnelle chez les personnes âgées déprimées . *Biol. Psychiatrie* 53 , 144–149. [PubMed] [Google Scholar]

357. Thomas KH, Martin RM, Potokar J, Pirmohamed M, Gunnell D, 2014. Signalement de la dépression induite par la drogue et des comportements suicidaires mortels et non mortels au Royaume-Uni de 1998 à 2011 . *BMC Pharmacol. Toxicol* . 15 , 54. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

358. Thompson Haskell G, Maynard TM, Shatzmiller RA, Lamantia AS, 2002. Signalisation de l'acide rétinoïque sur les sites de plasticité du système nerveux central mature . *J. Comp. Neurol* . 452 , 228–241. [PubMed] [Google Scholar]

359. Tiemeier T, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM, 2002. Vitamine B12, folate et homocystéine dans la dépression : l'étude de Rotterdam . *Suis. J. Psychiatrie* 159 , 2099-2101. [PubMed] [Google Scholar]

360. Tolmunen T, Hintikka J, Voutilainene S, Ruusunen A, Alfthan G, Nyyssonen K, Viinamaki H, Kaplan GA, Salonen JT, 2004. Association entre les symptômes dépressifs et les concentrations sériques d'homocystéine chez les hommes : une étude de population . *Suis. J.Clin. Nutr* . 80 , 1574–1578. [PubMed] [Google Scholar]

361. Toresson H, Mata de Urquiza A, Fagerstrom C, Perlmann T, Campbell KA, 1999. Les rétinoïdes sont produits par la glie dans l'éminence ganglionnaire latérale et régulent la différenciation des neurones striataux . *Développement* 126 , 1317–1326. [PubMed] [Google Scholar]

362. Tsukada M, Schroder M, Roos TC, Chandraratna RA, Reichert U, Merk HF, Orfanos CE, Zouboulis CC, 2000. L'acide rétinoïque 13-cis exerce son activité spécifique sur les sébocytes humains par isomérisation intracellulaire sélective en acide rétinoïque tout-trans et liaison aux récepteurs de l'acide rétinoïde . *J. Invest. Dermatol* . 115 , 321–327. [PubMed] [Google Scholar]

363. Turecki G, Breier R, Dewar K, Antonetii T, Lesage AD, Seguin M, Chawky N, Vanier C, Alda M, Joober R, Benkelfat C, Rouleau GA, 1999. Prédiction du niveau de liaison au récepteur de la sérotonine 2A par le récepteur de la sérotonine 2A variation génétique dans des échantillons de cerveau post-mortem de sujets qui se sont suicidés ou non . *Suis. J. Psychiatrie* 156 , 1456–1458. [PubMed] [Google Scholar]

364. Ummar S, Dorai BL, Ramanathan SA, 2016. Lésion cutanée pénible chez les patients atteints de trouble

affectif bipolaire sous thérapie au lithium : une étude transversale rétrospective . *Indian J. Psychiatry* 58 , 383–386. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

365. Valderrama F, Gómez A, Restrepo D, 2017. [Traitement à l'isotrétinoïne pour l'acné vulgaire et le premier épisode de psychose chez un patient adolescent]. *Révérend Colomb. Psychiatre* . 46 , 50–54. [PubMed] [Google Scholar]

366. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, Patten SB, 2018. Efficacité et effets indésirables de l'isotrétinoïne orale pour l'acné : une revue systématique . *Br. J. Dermatol* . 178 , 76–85. [PubMed] [Google Scholar]

367. van Broekhoven F, Verkes RJ, Janzing JG, 2003. Symptômes psychiatriques pendant le traitement à l'isotrétinoïne . *Ned. Tijdschr. Geneeskd* . 147 , 2341–2343. [PubMed] [Google Scholar]

368. Van der Meeren HLM, van der Schaar WW, van den Hurk CMAM, 1985. L'impact psychologique de l'acné sévère . *Cutis* 36 , 84–86. [PubMed] [Google Scholar]

369. Villalobos D, Ellis M, Snodgrass WR, 1989. Psychose associée à l'isotrétinoïne (Accutane) . *Vétérinaire. Hum. Toxicol* . 31 , 362. [Google Scholar]

370. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ, 2003. Utilisation de vitamines antioxydantes pour la prévention des maladies cardiovasculaires : méta-analyse d'essais randomisés . *Lancette* 361 , 2017–2023. [PubMed] [Google Scholar]

371. Voss P, Siems W, 2006. Paramètres cliniques d'oxydation du vieillissement . *Radic libre. Rés* . 40 , 1339–1349. [PubMed] [Google Scholar]

372. Vrignaud L, Simon C, Agier MS, Théophile H, Gras-Champel V, Beau-Salinas F, Lengellé C, Jonville-Béra AP, 2019. [Alitretinoïne (Toctino ®) : étude française de suivi de l' harmacovigilance] . *Thérapies* 74 , 513–519. [PubMed] [Google Scholar]

373. Waclaw RR, Wang B, Campbell KA, 2004. Le gène homéobox Gsh2 est nécessaire à la production de rétinoïdes dans le télencéphale embryonnaire de la souris . *Développement* 131 , 4013–4020. [PubMed] [Google Scholar]

374. Wang SS, Kamphuis W, Huitinga I, Zhou JN, Swaab DF, 2008. Analyse de l'expression génique dans l'hypothalamus humain dans la dépression par microdissection laser et PCR en temps réel : la présence de déséquilibres de récepteurs multiples . *Mol. Psychiatrie* 13 , 786–799. [PubMed] [Google Scholar]

375. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA, 2014. Résultats d'une étude de phase III, en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles, de non-infériorité évaluant l'innocuité et l'efficacité de l'isotrétinoïne-Lidose chez les patients atteints d'acné nodulaire récalcitrante sévère . *J. Médicaments Dermatol* . 13 , 665–670. [PubMed] [Google Scholar]

376. Welch GN, Upchurch G, Loscalzo J, 1997. Hyperhomocystinémie et athérothrombose . *Ann. NY Acad. Sci* . 811 , 48–58. [PubMed] [Google Scholar]

377. Werner B, Buajordet I, Madsen S, 2006. Symptômes cérébraux après traitement à l'isotrétinoïne . *Pharmacoépidémiol. Drug Saf* . 15 , S263. [Google Scholar]

378. Wiegand UW, Chou RC, 1998. Pharmacocinétique de l'isotrétinoïne orale . *Confiture. Acad. Dermatol* . 39 , S8–12. [PubMed] [Google Scholar]

379. Wilkin J, Roche Laboratories, 2002. Notice du produit Accutane. Dans : Wilkin J. (Ed.), *Food and Drug Administration., Ed* . Administration des aliments et des médicaments. [Google Scholar]

380. Williams JH, Pereira EA, Budge MM, Bradley KM, 2002. La largeur minimale de l'hippocampe est liée à l'homocystéine plasmatique chez les personnes âgées vivant dans la communauté . *Âge Vieillissement* 31 , 440–444. [PubMed] [Google Scholar]

381. Wilson L, Gale E, Maden M, 2003. Le rôle de l'acide rétinoïque dans la morphogenèse du tube neural . *J.Anat* . 203 , 357–368. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

382. Windhorst DB, Nigra T, 1982. Toxicologie clinique générale des rétinoïdes oraux . *Confiture. Acad. Dermatol* . 6 , 675–682. [PubMed] [Google Scholar]

383. Wismeth C, Hau P, Fabel K, Baumgart U, Hirschmann B, Koch H, Jauch T, Grauer O, Drechsel L, Brawanski A, Bogdahn U, Steinbrecher A, 2004. Traitement d'entretien avec l'acide rétinoïde 13-cis dans les gliome à réponse complète après traitement de première ligne - une étude de phase II . *J. Neurooncol* . 68 , 79–86. [PubMed] [Google Scholar]

384. Wiznitzer M, Bangert BA, 2003. Déficit en biotinidase : résultats cliniques et IRM compatibles avec une myélopathie . *Pédiatre Neurol* . 29 , 56–58. [PubMed] [Google Scholar]

385. Wolf B, Heard GS, Secor McVoy JR, Grier RE, 1985. Déficit en biotinidase . *Ann. NY Acad. Sci* . 447 , 252–262. [PubMed] [Google Scholar]

386. Wooltorton E, 2003. Accutane (isotrétinoïne) et effets indésirables psychiatriques . *Peut. Méd. Assoc. J.* _ 168 , 66. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

387. Wróbel A, Doboszewska U, Rechberger E, Wlaź P, Rechberger T, 2017. SN003, un antagoniste des récepteurs CRF(1), atténue le comportement de type dépressif et les symptômes d'hyperactivité du détrusor induits par l'acide 13-cis-rétinoïque chez le rat . *EUR. J. Pharmacol* . 12 , 216–224. [PubMed] [Google Scholar]

388. Wróbel A, Rechberger T, 2016. Un modèle animal d'hyperactivité du détrusor induite par la dépression . *J. Pharmacol. Toxicol. Méthodes* 80 , 19–25. [PubMed] [Google Scholar]

389. Wu H, Feng J, Lv W, Huang Q, Fu M, Cai M, He Q, Shang J, 2016. Effets neurotoxiques sur le développement de l'administration percutanée de médicaments : études comportementales et neurochimiques chez des souris C57BL/6 . *PLoS One* 11 , e0162570. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

390. Wu SF, Kinder BN, Trunnell TN, Fulton JE, 1988. Rôle de l'anxiété et de la colère chez les patients acnéiques : relation avec la sévérité du trouble . *Confiture. Acad. Dermatol* . 18 , 325–333. [PubMed] [Google Scholar]

391. Wysowski DK, 2001. Limites méthodologiques de l'étude « Utilisation d'isotrétinoïne et risque de dépression, symptômes psychotiques, suicide et tentative de suicide . *Cambre. Dermatol* . 137 , 1102. [PubMed] [Google Scholar]

392. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J, 2001a. Une analyse des rapports de dépression et de suicide chez les patients traités par l'isotrétinoïne . *Confiture. Acad. Dermatol* . 45 , 515–519. [PubMed] [Google Scholar]

393. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J, 2001b. Dépression et suicide chez les patients traités par isotrétinoïne . *N.*

Engl. J.Med . 344 , 460. [PubMed] [Google Scholar]

394. Wysowski DK, Swartz L, 2005. Relation entre les maux de tête et la dépression chez les utilisateurs d'isotrétinoïne . *Cambre. Dermatol* . 141 , 640–641. [PubMed] [Google Scholar]

395. Yamamoto M, McCaffery P, Drager UC, 1996. Influence du plexus choroïde sur le développement cérébelleux : analyse de la synthèse de l'acide rétinoïque . *Cerveau Res. Dév. Cerveau Res* . 93 , 182–190. [PubMed] [Google Scholar]

396. Yesilova Y, Bez Y, Mehmet MA, Kaya C, Alpak G, 2012. Effets de l'isotrétinoïne sur les symptômes obsessionnels compulsifs, la dépression et l'anxiété chez les patients atteints d'acné vulgaire . *J. Dermatol. Traiter* . 23 , 268–271. [PubMed] [Google Scholar]

397. Zanger UM, Schwab M, 2013. Enzymes du cytochrome P450 dans le métabolisme des médicaments : régulation de l'expression génique, activités enzymatiques et impact de la variation génétique . *Pharmacol. Là* . 138 , 103–141. [PubMed] [Google Scholar]

398. Zetterstrom RH, Lindqvist E, Mata de Urquiza A, Tomac A, Eriksson U, Perlmann T, Olson L, 1999. Role of retinoids in the CNS: differential expression of retinoid binding proteins and receptors and evidence for presence of retinoic acid. *Eur. J. Neurosci.* 11, 407–416. [PubMed] [Google Scholar]

399. Zetterstrom RH, Simon A, Giacobini MMJ, Ericksson U, Olson L, 1994. Localization of cellular retinoid-binding proteins suggests specific roles for retinoids in the adult central nervous system. *Neuroscience* 62, 899–918. [PubMed] [Google Scholar]

400. Zhang J, Smith D, Yamamoto M, Ma L, McCaffery P, 2003. Les méninges sont une source d'acide rétinoïque pour le cerveau postérieur en développement tardif . *J. Neurosci* . 23 , 7610–7620. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]