

# L'apoptose peut expliquer le mode d'action pharmacologique et Effets indésirables de l'isotrétinoïne, y compris la tératogénicité

Bodo C. MELNIK

Département de dermatologie, médecine environnementale et théorie de la santé, Université d'Osnabrück, Osnabrück, Allemagne

L'isotrétinoïne (acide 13-cis rétinolique) est le médicament sébo-suppresseur le plus efficace pour le traitement de l'acné sévère. Son effet dépend de l'apoptose des sébocytes, qui résulte de l'expression induite par l'isotrétinoïne du ligand induisant l'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale de la protéine apoptotique, de la protéine 3 de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline et de la lipocaline associée à la gélatinase des neutrophiles. Cette revue propose que le mode d'action pharmacologique de l'isotrétinoïne dans le traitement de l'acné sévère, de la leucémie promyélocytaire aiguë et du neuroblastome résulte de l'apoptose. De plus, l'apoptose pourrait être le mécanisme sous-jacent et unificateur des effets indésirables de l'isotrétinoïne sur la crête neurale (cellules de l'épiderme (tératogénicité), neurones de l'hippocampe (dépression), cellules de l'épiderme et des muqueuses (effets secondaires mucocutanés), cellules du follicule pileux (effluvium télogène), cellules épithéliales intestinales (maladie inflammatoire de l'intestin), cellules des muscles squelettiques (myalgie et libération de créatine kinase) et les hépatocytes (libération de transaminases et de lipoprotéines de très basse densité). Des variantes génétiques des composants de la cascade de signalisation apoptotique, tels que les polymorphismes RARA, pourraient expliquer les variations dans l'ampleur de la signalisation apoptotique induite par l'isotrétinoïne et identifier apparemment des sous-groupes de patients qui subissent soit des effets indésirables plus importants avec le traitement par l'isotrétinoïne, soit une résistance au traitement.

Mots clés : effets indésirables ; apoptose; FoxO ; l'isotrétinoïne; PISTE.

Accepté le 19 septembre 2016 ; Publication en ligne avant impression le 27 septembre 2016

Acta Derm Vénéréol 2017 ; 97 : 173-181.

Corr : Bodo C. Melnik, Département de dermatologie, médecine environnementale et théorie de la santé, Université d'Osnabrück, Sedanstrasse 115, DE 49090 Osnabrück, Allemagne. E-mail : melnik@t-online.de

L'isotrétinoïne orale (acide 13-cis rétinolique) est la plus efficace médicament efficace dans le traitement de l'acné nodulaire récalcitrante sévère (1). L'isotrétinoïne a été introduite sur le marché par Hoffman-La Roche en 1982. Cependant, le traitement par l'isotrétinoïne est associé à des effets indésirables, dont le plus grave est la tératogénicité (2, 3). D'autres effets indésirables gérables sont les effets secondaires cutané-muqueux, l'augmentation des transaminases et l'hypertriglycéridémie. Les effets indésirables rares sont la dépression et les maladies inflammatoires de l'intestin. Le but de cette hypothèse médicale est de montrer que le mécanisme commun sous-jacent qui

explique le mode d'action de l'isotrétinoïne et tous ses effets indésirables est l'apoptose. L'effet apoptotique souhaité de l'isotrétinoïne dans le traitement de l'acné est discuté en premier, suivi de ses effets indésirables indésirables, notamment la tératogénicité.

## APOPTOSE DES SÉBOCYTES

La principale action pharmacologique de l'isotrétinoïne dans le traitement de l'acné sévère est la suppression du sébum (1). On pense qu'une production excessive de sébum et des modifications qualitatives proinflammatoires de la composition du sébum (« sébum acnéique ») jouent un rôle majeur dans la pathogenèse de l'acné (4–6). De tous les médicaments anti-acnéiques connus, l'isotrétinoïne présente l'effet sébo-suppresseur le plus puissant (7). Cette activité sébo-suppressive repose principalement sur l'apoptose des sébocytes. Nelson et coll. (8) ont démontré que l'isotrétinoïne induit l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire dans les sébocytes SEB-1 humains. Dans 2 autres études, Nelson et al. (9) ont montré que le ligand induisant l'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale de la protéine apoptotique (TRAIL) et la lipocaline associée à la gélatinase neutrophile (NGAL) contribuent à l'effet apoptotique de l'isotrétinoïne dans les cellules des glandes sébacées humaines (10). Kelhälä et al. (11) ont récemment confirmé une expression accrue de TRAIL et NGAL dans la peau de patients souffrant d'acné. TRAIL (Apo-2L), qui induit l'apoptose dans un certain nombre de lignées cellulaires tumorales, est relativement non toxique pour les cellules normales. Conformément à son absence de toxicité, TRAIL est exprimé de manière constitutive dans de nombreux tissus humains (12). Au niveau du promoteur, l'expression de TRAIL est induite par les facteurs de transcription nucléaires FoxO, notamment FoxO3a (13, 14). Chez les patients souffrant d'acné, l'activité de FoxO est supprimée en raison d'une signalisation améliorée du facteur de croissance (15-17). Le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) et l'insuline, qui augmentent tous deux pendant la puberté et sous l'influence du régime alimentaire occidental (glucides hyperglycémiques et lait) (18, 19), stimulent la kinase Akt, entraînant une phosphorylation de FoxO, ce qui conduit à l'inactivation nucléaire de FoxO par séquestration cytoplasmique via la liaison 14-3-3. Les FoxO favorisent l'inhibition de la croissance cellulaire et/ou la signalisation de l'apoptose, soit en stimulant l'expression de ligands des récepteurs de mort, tels que les ligands TRAIL et Fas (FASL), soit en induisant l'expression de plusieurs membres pro-apoptotiques de la famille Bcl2 ciblant les mitochondries. protéines, ou en augmentant les niveaux d'inhibiteurs de kinases dépendant de la cycline, tels que p21 et p27 (13), comme le démon

Straté dans des sébocytes SEB-1 traités à l'isotrétinoïne (8). Dans les sébocytes, le promédicament isotrétinoïne (acide 13-cis rétinolique) est isomérisé en acide tout-trans rétinolique (ATRA) (Fig. 1). ATRA régule positivement l'expression de FoxO3a et TRAIL (23-25). FoxO3a est un facteur de transcription clé de l'apoptose (25). En fait, des éléments de liaison à l'ADN de FoxO3a existent dans le promoteur TRAIL, ce qui indique que TRAIL est une cible directe de FoxO3a induite par l'ATRA (14). Il a été démontré que TRAIL est régulé positivement dans les cellules des glandes sébacées humaines pendant le traitement par l'isotrétinoïne (9-11). Il est donc raisonnable de supposer que l'isotrétinoïne augmente FoxO3a.

Signalisation TRAIL dans les glandes sébacées des patients souffrant d'acné, entraînant l'apoptose des sébocytes. La suppression du sébum qui en résulte, « l'huile de Kligman de la flamme de l'acné », constitue l'action anti-acnéique majeure de la thérapie orale à l'isotrétinoïne.

Les FoxO jouent également un rôle essentiel dans l'expression de la protéine 3 pro-apoptotique liant l'IGF (IGFBP3) (26), qui agit comme un facteur de transcription nucléaire (27). Le traitement à l'isotrétinoïne a augmenté de manière significative l'IGFBP3 dans les sébocytes (10). L'IGFBP3 nucléaire interagit avec le récepteur  $\alpha$  du rétinolide X (RXR $\alpha$ ) et le récepteur  $\alpha$  de l'acide rétinolique (RAR $\alpha$ ) et interfère ainsi avec la formation d'hétérodimères RXR: RAR (28). L'interaction RXR-IGFBP3 module l'activité transcriptionnelle de RXR $\alpha$  et est essentielle pour la médiation des effets de l'IGFBP3 sur l'apoptose (29). L'induction dépendante de FoxO de l'IGFBP3 nucléaire avec l'activation consécutive de RAR $\alpha$  peut améliorer l'expression de NGAL pro-apoptotique (30), dont l'expression au niveau du promoteur est régulée via RAR $\alpha$  et RXR $\alpha$  (10). Ainsi, il existe des preuves substantielles selon lesquelles l'isotrétinoïne augmente l'expression des protéines pro-apoptotiques FoxO, TRAIL, IGFBP3 et NGAL.

Il y a de bonnes raisons de supposer que les équilibres de signalisation pro-apoptotiques de l'isotrétinoïne augmentent la signalisation pro-survie médiée par l'Akt dans la peau acnéique (31). L'augmentation de la signalisation Akt pilotée par l'IGF 1 maintient une expression élevée de la protéine anti-apoptotique survivine (32), qui est régulée positivement dans le sérum et la peau des patients souffrant d'acné (133, ajouté dans la preuve). Il a notamment été démontré que FoxO3a atténue l'expression de la survivine (33). Il est important de noter que la signalisation FoxO induite par l'ATRA peut favoriser l'apoptose, non seulement dans les cellules des glandes sébacées et des glandes de Meibomius humaines, mais également dans les cellules de la crête neurale, les cellules de neuroblastome, les neurones de l'hippocampe, les cellules de lymphome, les cellules de mélanome, les cellules de leucémie promyélocytaire, et autres (30). Ainsi, la question se pose : tous les effets indésirables de l'isotrétinoïne sont-ils causés par l'apoptose ?

## APOPTOSE ET DIFFÉRENCIATION TERMINALE

Les rétinoïdes modifient la différenciation des kératinocytes et, pour cette raison, sont utilisés dans le traitement de divers troubles de la kératinisation, notamment l'acné. Dans les kératinocytes épidermiques primaires, il a été démontré que l'ATRA régule de nombreux gènes associés au contrôle du cycle cellulaire et à la mort cellulaire programmée (34). Il convient de garder à l'esprit que la différenciation terminale des kératinocytes épidermiques est finalement complétée par la cornification, considérée comme un processus spécialisé d'apoptose des kératinocytes. L'apoptose est également impliquée dans le processus de sécrétion holocrine des sébocytes, ainsi que dans l'induction télogène dans le cycle capillaire. Curieusement, il a récemment été démontré que le ligand mortel TRAIL est impliqué dans la différenciation des kératinocytes, ce qui nécessite l'activation de la caspase et l'expression de p63 (37). Ainsi, l'apoptose est un processus critique pour l'homéostasie des tissus et la différenciation épidermique. L'apoptose est le résultat d'une augmentation des signaux de mort mais d'une diminution des signaux favorables à la survie.

L'hypothèse présentée, étayée par des preuves translationnelles, confirme que les effets indésirables de l'isotrétinoïne sur les cellules non cibles sont médiés par l'apoptose induite par l'isotrétinoïne.

## APOPTOSE ET TÉRATOGENICITÉ

Le traitement par l'isotrétinoïne pendant la grossesse est associé à un risque accru de tératogénéité (38). La prévention de l'exposition fœtale à l'isotrétinoïne est largement reconnue comme un problème de sécurité important. Le programme iPLEDGE est le dernier d'une série de programmes de gestion des risques mandatés par la Food and Drug Administration et conçus pour prévenir les grossesses chez les patientes en âge de procréer qui prennent de l'isotrétinoïne. L'isotrétinoïne exerce des effets tératogènes chez les animaux de laboratoire et chez les humains (40). Chez l'homme, un schéma caractéristique de malformations concerne les structures cranio-faciales, cardiaques, thymiques et du système nerveux central (40-43).

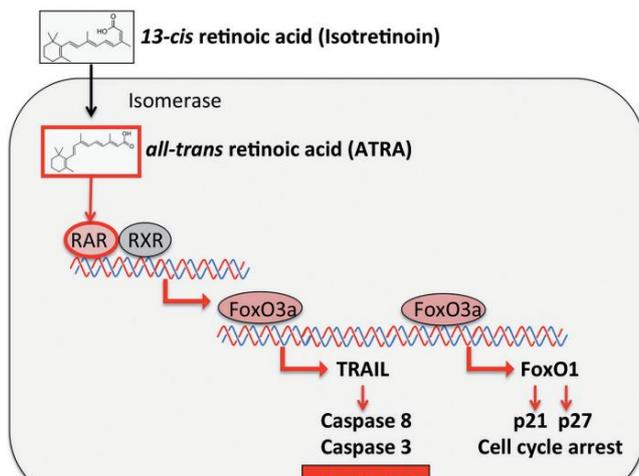


Fig. 1. Hypothèse de signalisation apoptotique induite par l'isotrétinoïne expliquant les effets pharmacologiques et indésirables de l'isotrétinoïne.

Après l'isomérisation de l'isotrétinoïne en acide rétinolique tout trans (ATRA) et la liaison de l'ATRA au récepteur de l'acide rétinolique (RAR), le facteur de transcription FoxO3a est régulé positivement. Au niveau du promoteur, FoxO3a induit l'expression du ligand induisant l'apoptose liée au facteur de nécrose tumorale (TRAIL) et de FoxO1. TRAIL active la cascade des caspases, entraînant l'apoptose. FoxO1 intervient dans l'arrêt du cycle cellulaire via une régulation positive des inhibiteurs du cycle cellulaire p21 et p27.

Certaines des anomalies les plus caractéristiques comprennent la microtie, l'anotie, la micrognathie, les malformations cardiaques conotruncales et les anomalies de la crosse aortique, l'ectopie ou aplasie thymique, l'agénésie du vermis cérébelleux et diverses anomalies de migration neuronale (40). Les principales caractéristiques du syndrome s'expliquent par l'effet du médicament sur les cellules de la crête neurale. Au cours du développement neuronal, une mort cellulaire massive se produit chez les vertébrés (44). La mort cellulaire programmée (apoptose) est un contributeur au développement du système nerveux conservé au cours de l'évolution et nécessite un équilibre bien régulé de la signalisation apoptotique pendant les périodes les plus critiques qui garantissent une différenciation et une maturation cellulaires appropriées dans le système nerveux en développement (45). Il est remarquable que l'apoptose accrue des cellules de la crête neurale soit également la cause sous-jacente du syndrome d'alcoolisme fœtal (46). L'ATRA conduit à une reprogrammation à grande échelle de l'expression des gènes de la crête neurale crânienne (47), ce qui entraîne une apoptose accrue (48). Des études animales ont confirmé que l'administration d'isotrétinoïne augmente l'apoptose des cellules de la crête neurale (49-51). Une mort cellulaire excessive, apparemment limitée aux neuroblastes du ganglion trijumeau d'origine placodale, suit l'administration d'isotrétinoïne au moment de la formation des ganglions et conduit à des malformations (49). Dans les embryons de souris et les cultures de cellules primaires, l'isotrétinoïne a provoqué un retard de croissance global significatif, en particulier dans les processus palatins primaires et secondaires. Chez les embryons explantés au jour 10 de la gestation et exposés pendant 24 ou 48 h, le mésenchyme situé sous l'épithélium des processus nasaux et maxillaires contenait des noyaux pycnotiques (signes d'apoptose) ainsi qu'un nombre considérablement réduit de noyaux incorporant de la H-thymidine (50). L'apoptose accrue des cellules de la crête neurale est le mécanisme crucial des malformations craniofaciales induites par l'isotrétinoïne (52).

Les malformations cardiaques et les anomalies de la crosse aortique font partie des effets tératogénétiques de l'isotrétinoïne (40-43). L'isotrétinoïne provoque un schéma caractéristique de malformations cardiaques, qui résultent d'une migration altérée des cellules de la crête neurale. La morphogenèse et le remodelage développemental des tissus cardiovasculaires impliquent une régulation coordonnée de la prolifération cellulaire et de l'apoptose. Dans le cœur, il existe des preuves claires de l'apoptose focale contribuant au développement de la voie d'éjection embryonnaire, des valves cardiaques, du système conducteur et du système vasculaire coronaire en développement (53). Les cibles cardiovasculaires spécifiques de l'action de l'ATRA comprennent des effets sur la spécification des tissus cardiovasculaires au cours du développement précoce, tels que la configuration antéro-postérieure du cœur précoce (79) et les bonnes décisions et la formation du situs cardiaque et du coussin endocardique (54-57). La prolifération dans le tissu cardiaque de cultures d'embryons de poulet entiers a été inhibée dans un milieu avec 10 à 100 nM d'isotrétinoïne à 62 % du niveau de contrôle dans le myocarde (58). Prises ensemble, toutes ces observations soulignent que l'apoptose des cellules de la crête neurale joue un rôle clé dans la tératogénéité de l'isotrétinoïne.

## APOPTOSE ET DÉPRESSION

Des études récentes ont démontré que le pus de l'hippocampe est l'une des régions du cerveau où de nouveaux neurones se forment constamment ; un phénomène appelé neurogenèse (59-61). Des théories récentes sur la pathogenèse de la dépression suggèrent une diminution de la neurogenèse de l'hippocampe et du cortex préfrontal (59-61). En particulier, l'ajout de nouveaux neurones au sein de l'hippocampe, une région limbique impliquée dans les troubles de l'humeur, est compromis dans les modèles animaux de dépression (61). En revanche, le traitement antidépresseur semble opérer par une augmentation de la neurogenèse, qui s'observe chronologiquement au cours de la même période que l'amélioration clinique (61, 62). Une autre irrégularité de l'hippocampe associée à la dépression est la réduction du volume de l'hippocampe. Curieusement, le traitement par l'isotrétinoïne des souris entraîne à la fois une diminution de la neurogenèse de l'hippocampe et une réduction du volume de l'hippocampe (63, 64). Le traitement des cellules hypothalamiques avec 10 µM d'isotrétinoïne pendant 48 h a réduit la croissance cellulaire à 45,6 ± 13 % du contrôle (65). Griffin et coll. (65) ont émis l'hypothèse que la capacité de l'isotrétinoïne à diminuer le nombre de cellules hypothalamiques pourrait contribuer à l'augmentation des comportements liés à la dépression observée chez la souris. Une étude récente a confirmé que l'ATRA appliqué par voie intracérébroventriculaire à des rats adultes augmentait l'expression de la protéine RARα dans l'hippocampe, suggérant une activation des mécanismes de signalisation induits par l'ATRA (66). Chez ces rats, les altérations de la neurogenèse hippocampique induites par l'ATRA étaient corrélées à des symptômes de type dépression (66). Remarquablement, le gène 1 inductible par l'acide rétinoïque (RAI-1), qui augmente au cours de la différenciation neuronale, a été révélé être significativement régulé positivement dans le cerveau de patients atteints de schizophrénie, de trouble bipolaire ou de dépression majeure (67). Par conséquent, la suppression de la neurogenèse hippocampique médiée par l'isotrétinoïne pourrait fournir un mécanisme biologique plausible expliquant les effets dépressogènes du médicament. Les personnes présentant des déficiences préexistantes de la neurogenèse hypothalamique peuvent présenter un risque plus élevé de développer une dépression augmentée par l'isotrétinoïne. En fait, la littérature examinée de 1960 à juin 2010 par Bremner et al. (68) est cohérente avec une dépression associée à l'isotrétinoïne dans un sous-groupe d'individus vulnérables. Le risque accru de dépression médiée par l'isotrétinoïne suscite récemment un intérêt dans la recherche psychiatrique (69-71). Suarez et coll. (70) ont comparé les patients souffrant d'acné traités par l'isotrétinoïne et ceux non traités et ont rapporté que 13,8 % contre 8,3 % des patients ont développé une anxiété et/ou une dépression cliniquement significative pendant le traitement, respectivement. Ils ont également conclu qu'il existe des individus susceptibles à la dépression induite par l'isotrétinoïne, ce qui est conforme à la propre expérience thérapeutique de l'auteur avec l'isotrétinoïne orale sur plus de 30 ans. Sundström

avec l'isotrétinoïne. Marron et coll. (73) ont signalé une réduction significative de l'anxiété et de la dépression chez les patients acnéiques traités à l'isotrétinoïne. Cependant, il est important de réaliser que la dépression induite par l'acné et la dépression induite par l'isotrétinoïne dans un sous-groupe de patients sont deux entités pathogènes différentes, qui peuvent échapper à une détection correcte par les études épidémiologiques. Un sous-groupe de patients souffrant d'acné peut être plus susceptible à l'apoptose neurogène induite par l'isotrétinoïne que la grande majorité des patients dont la qualité de vie s'est améliorée après un traitement réussi contre l'acné.

## APOPTOSE ET INFLAMMATOIRE DE L'INTESTIN MALADIE

Bien que la grande majorité des patients traités par l'isotrétinoïne ne présentent pas de développement ou d'aggravation d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII) (74-79), un risque accru de MII dans un sous-groupe de patients ne peut être exclu (80-84). Il est à noter qu'une étude récente a rapporté une mort excessive des cellules épithéliales intestinales (CEI) dans l'épithélium iléal et colique comme représentant une caractéristique pathogénétique majeure des MII (85). Cependant, le mode précis de décès par IEC dans les MII n'a pas encore été défini. Il est donc concevable que, dans un sous-groupe de patients prédisposés et sujets à développer une MII, un traitement par l'isotrétinoïne puisse aggraver l'apoptose IEC préexistante, favorisant ainsi le développement d'une MII, bien qu'aucune preuve scientifique ne soit

## APOPTOSE ET CÔTÉ MUCOCUTANÉ EFFETS

Les effets indésirables cutanéomuqueux du traitement oral à l'isotrétinoïne dépendent de la dose et reflètent principalement une diminution de la production de sébum, une diminution de l'épaisseur de la couche cornée et une altération de la fonction de barrière cutanée avec une perte d'eau transépidermique accrue (86). La xérose cutanée, en particulier sur la peau exposée, et la chéillite sont les effets secondaires les plus précoces et les plus fréquents qui touchent presque tous les patients traités. Il convient de garder à l'esprit que les kératinocytes de l'épiderme subissent une forme unique de différenciation terminale et de mort cellulaire programmée, connue sous le nom de cornification (35, 36). Les sébocytes meurent également au cours du processus de sécrétion d'holocrine, qui est un processus de mort cellulaire programmée moins bien compris (35). Notamment, l'ATRA régule de nombreux gènes associés au contrôle du cycle cellulaire et à la mort cellulaire programmée (34). Les gènes induits dans les kératinocytes épidermiques par l'ATRA sont les caspases CASP3, CASP6, CASP7 et CASP9 (34). Il a été démontré que l'ATRA induisait TRAIL dans les cellules leucémiques (87, 88), ce qui est évidemment le mode d'action thérapeutique de l'isotrétinoïne dans la leucémie promyélocytaire aiguë et la leucémie à cellules T de l'adulte (89, 90). Wu et coll. (37) ont récemment démontré que, dans les

de différenciation et d'apoptose. Le traitement par l'isotrétinoïne via l'activation de la signalisation apoptotique induite par TRAIL perturbe apparemment l'équilibre homéostatique entre la croissance des cellules épidermiques et la mort cellulaire, ce qui compromet la fonction de barrière épidermique (91).

## APOPTOSE DES HÉPATOCTES

Le traitement oral par l'isotrétinoïne est souvent associé à une augmentation modérée des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et de triglycérides des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) (92-95). Il y a de bonnes raisons de supposer que l'apoptose des hépatocytes induite par l'isotrétinoïne explique l'augmentation des concentrations sériques de transaminases. En effet, il a été démontré dans 2 lignées cellulaires d'hépatomes (Hep3B, HepG2) que l'ATRA et l'isotrétinoïne induisent l'apoptose des hépatocytes (96). Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve directe que l'isotrétinoïne induit l'apoptose des hépatocytes chez les patients traités. L'expression régulée positivement des protéines FoxO induites par l'isotrétinoïne peut expliquer l'expression accrue de TRAIL hépatique médiée par FoxO (13, 14). En fait, il a été démontré que TRAIL joue un rôle essentiel dans la mort des cellules hépatiques et l'inflammation hépatique (97). La signalisation FoxO1 médiée par l'isotrétinoïne peut également expliquer l'hypertriglycéridémie induite par l'isotrétinoïne (30, 98, 99). FoxO1 régule positivement la protéine microsomale de transfert des triglycérides, ce qui augmente la synthèse hépatique des VLDL riches en triglycérides. Des études supplémentaires sont nécessaires pour examiner le rôle précis des FoxO régulés positivement dans la céridémie hypertrigly induite par l'isotrétinoïne.

## APOPTOSE ET MYOPATHIE

Des plaintes d'origine musculaire et une augmentation des taux sanguins de créatine kinase (CK), un marqueur spécifique de la destruction musculaire, ont été rapportées chez 16 à 51 % des patients souffrant d'acné traités par isotrétinoïne (102-104). Les effets musculaires indésirables associés à l'isotrétinoïne orale se manifestent par des myalgies et des raideurs et, dans de rares cas, par une véritable myopathie ou une rhabdomyolyse. Il a été constaté que la CK était élevée, parfois jusqu'à 100 fois la valeur normale, en particulier chez les patients soumis à un exercice physique vigoureux (105). Une expression accrue de TRAIL a été détectée récemment dans les fibres musculaires de la myosite (106). Bien que des preuves directes manquent, il est possible que la myalgie induite par l'isotrétinoïne soit liée à l'apoptose des cellules musculaires médiée par TRAIL, expliquant la libération de CK pendant le traitement par l'isotrétinoïne.

## APOPTOSE ET FERTILITÉ

Auparavant, Abali et al. (107) ont mené une étude sur l'effet de l'isotrétinoïne sur la réserve ovarienne chez des femmes. Sprague-Dawley, qui a montré une détérioration

réserve ovarienne. Notamment, le nombre de follicules ovariens contenant des cellules de granulosa apoptotiques a augmenté dans les groupes expérimentaux recevant de l'isotrétinoïne (107). Cependant, Cinar et al. (108) ont exclu les effets indésirables à long terme du traitement systémique par l'isotrétinoïne sur la fertilité féminine chez l'homme.

Une étude récente n'a révélé aucun effet indésirable de la tinoïne isotrét par voie orale chez les patients souffrant d'acné sur la fertilité masculine, à raison d'une dose totale de 120 mg/kg sur une période de 6 mois (109). À l'heure actuelle, les effets indésirables de l'isotrétinoïne sur la fertilité masculine ne suscitent aucune inquiétude (110). Néanmoins, des études animales ont démontré une spermatogenèse altérée. Chez le rat, l'administration de 2 mg/ml/jour d'isotrétinoïne pendant 21 jours a diminué le nombre de cellules positives pour la cycline D1 et E2F (111). Chez les gerbilles mâles adultes (*Gerbillus cheesemani*), l'isotrétinoïne a induit un arrêt presque complet de la maturation des spermatozoïdes et a produit des altérations dans le cytoplasme des cellules de Leydig (112). Chez le lézard adulte *Podarcis sicula*, l'administration d'ATRA a altéré la spermatogenèse et amélioré l'apoptose des cellules germinales testiculaires (113). Ces études mettent en évidence un risque accru d'apoptose des cellules germinales induite par l'isotrétinoïne chez ces espèces sensibles aux rétinoïdes.

#### APOPTOSE ET CHUTE DE CHEVEUX

L'utilisation à long terme d'isotrétinoïne à des doses plus élevées affecte la croissance des cheveux et est associée à une perte de cheveux accrue et à un effluvium télogène chez les individus sensibles (86, 114, 115). Les follicules pileux subissent des étapes répétitives de prolifération cellulaire et de mort cellulaire programmée. Le stade catagène de l'apoptose physiologique est lié à des changements dynamiques de morphologie et à des altérations de l'expression des gènes (116, 117). L'ATRA induit une régression prématurée des follicules pileux, conduisant à un stade de type catagène dans les follicules pileux humains (118). L'allongement de la tige capillaire a déjà diminué de manière significative après 2 jours dans le groupe traité par ATRA, et environ 80 % des follicules pileux traités par ATRA étaient entrés prématurément dans le stade de type catagène au jour 6, contre 30 % dans le groupe témoin. Cela correspondait à une régulation positive des cellules apoptotiques dans les follicules pileux traités à l'ATRA (116).

#### APOPTOSE DES CELLULES CANCÉREUSES

L'isotrétinoïne est le rétinoïde préféré dans la chimioprévention du xeroderma pigmentosum et du syndrome de carcinome basocellulaire névoïde (119). Les rétinoïdes systémiques jouent un rôle important dans le traitement du lymphome cutané à cellules T (120). L'isotrétinoïne médie l'apoptose dans les cellules d'ascite du lymphome de Dalton (121). L'isotrétinoïne a induit une inhibition de la croissance et l'apoptose dans les cellules adultes de leucémie à cellules T (ATL) (90, 122). De plus, l'isotrétinoïne a induit l'apoptose dans les cellules de mélanome B16F-10 (123). L'isotrétinoïne est utilisée dans le traitement de la leucémie promyélocytaire aiguë (124, 125). Dans les cellules de leucémie promyélocytaire, l'expression de TRAIL induite par l'ATRA est très probablement à l'origine de leucémies

apoptose des cellules mûres (87). L'introduction de l'isotrétinoïne dans le traitement du neuroblastome, une tumeur infantile agressive, a considérablement amélioré le pronostic de cette tumeur maligne (87, 125-127). Notamment, le neuroblastome dérive de la crête neurale périphérique (125). Il existe des preuves récentes selon lesquelles l'isotrétinoïne potentialise les effets apoptotiques d'autres médicaments, tels que la mélatonine, dans les cellules neuroblastomiques (128). Ainsi, l'apoptose induite par l'isotrétinoïne cible apparemment les cellules de la crête neurale au cours de l'embryogenèse ainsi que les cellules de neuroblastome dérivées des cellules de la crête neurale. Prises ensemble, ces données soulignent que l'apoptose induite par l'isotrétinoïne constitue l'effet chimiopréventif et anticancéreux fondamental du médicament.

#### CONCLUSION

Il existe des preuves irréfutables que le principal mode d'action de l'isotrétinoïne est l'apoptose des sébocytes. D'autres cellules, qui sont également très sensibles à l'apoptose induite par l'isotrétinoïne, telles que les cellules de la crête neurale ou les cellules de neuroblastome dérivées de la crête neurale et les cellules de leucémie, répondent par une apoptose prononcée. Nous devons garder à l'esprit que l'isotrétinoïne (acide 13-cis rétinoïque) est le promédicament des cellules capables d'isomériser le 13-cis en tout-trans.

acide rétinoïque (ATRA). Le sébocyte est évidemment une telle cellule, qui possède une activité isomérase élevée pour la conversion de l'isotrétinoïne en ATRA (22). Nous savons que l'ATRA se lie aux récepteurs de l'acide rétinoïque et modifie ainsi l'expression d'une multitude de gènes, notamment la régulation positive de FoxO3a et TRAIL (23-25). Au niveau du promoteur, FoxO3a induit par ATRA active l'expression de TRAIL (13, 14) et FoxO1 (129). Enfin, TRAIL active la cascade des caspases et orchestre le programme d'apoptose, tandis que FoxO1 induit un arrêt du cycle cellulaire via une régulation positive de p21 et p27 (30) (Fig. 1).

Des polymorphismes génétiques ou des mutations de composants de cette cascade de signaux de mort peuvent expliquer les susceptibilités individuelles observées renforçant l'apoptose médiée par l'isotrétinoïne. Il est remarquable que les polymorphismes génétiques du gène RARA, qui code pour RAR $\alpha$ , augmentent les effets indésirables de l'isotrétinoïne (130). L'analyse de l'haplotype à trois locus (rs2715554 C/T - rs4890109 G/T - rs9303285 T/C) a montré que les fréquences des haplotypes CTG et TTG sont associées de manière significative à l'apparition d'arthralgies, de myalgies, de saignements de nez et de maux de tête chez les patients traités par isotrétinoïne. De plus, l'haplotype TCG était associé à des saignements de nez et à des maux de tête, tandis que l'haplotype TTT était associé à des arthralgies et à des myalgies. De plus, les niveaux d'AST ont augmenté chez les patients présentant le génotype TC du polymorphisme rs2715554, alors que l'allèle T de rs9303285 s'est avéré protecteur contre le développement d'une dépression chez les patients traités par l'isotrétinoïne (130). Ainsi, les variations génétiques des régulateurs critiques de la signalisation apoptotique induite par l'isotrétinoïne peuvent expliquer le risque accru d'effets indésirables ou de résistance au traitement dans des sous-groupes de patients.

Tableau I. Apoptose induite par l'isotrétinoïne et effets médiés par les médicaments

Type de cellule	Effets liés à l'apoptose	Les références
Sébocyte	Apoptose → suppression du sébum, amélioration de l'acné	8-11
Cellule de neuroblastome	Apoptose → mort cellulaire du neuroblastome	87, 125-128
Cellule de leucémie promyélocytaire aiguë	Apoptose → mort cellulaire de la leucémie	124, 125
Lymphome à cellules T de l'adulte	Apoptose → mort cellulaire du lymphome	90, 122
Cellule de la crête neurale	Apoptose → tératogénicité	47-51
Cellule hippocampique	Apoptose → diminution de la neurogenèse hippocampique → dépression 63-66	
Kératinocytes	Différenciation épidermique médiée par TRAIL perturbée → xérose, dysfonctionnement de la barrière épidermique, sensibilité accrue aux UV 35-37	
Cellule du follicule pileux	Apoptose → effluvium télogène 116-118	
Hépatocytes	Apoptose → libération de transaminases 96	
Cellule musculaire	Apoptose → libération de créatine kinase	106
Cellule épithéliale intestinale	Apoptose → maladie inflammatoire de l'intestin	80-85

recevoir de l'isotrétinoïne systémique. Notamment, l'activation des caspases, les effecteurs de la machinerie apoptotique, a été détectée récemment dans les lymphocytes de patients souffrant de dépression et d'anxiété (131). Ainsi, il y a de bonnes raisons de supposer que le dépistage des polymorphismes génétiques augmentant la susceptibilité à l'apoptose induite par l'isotrétinoïne et à la dépression associée à l'isotrétinoïne pourrait, à l'avenir, être utile pour identifier les individus présentant une signalisation apoptotique accrue médiée par l'isotrétinoïne. À l'heure actuelle, le dépistage de la dépression à l'aide de questionnaires de santé peut constituer une méthode appropriée pour détecter les individus sensibles, qui doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par l'isotrétinoïne (132).

En résumé, il est proposé que le mécanisme sous-jacent au mode d'action et aux effets indésirables de l'isotrétinoïne soit l'apoptose (Tableau I). L'ampleur de la signalisation apoptotique induite par l'isotrétinoïne dépend évidemment de variations génétiques, telles que les polymorphismes RARA. Ces nouvelles connaissances permettent une vision plus équilibrée et plus précise du mode d'action de l'isotrétinoïne, de son profil de risque, et expliquent la susceptibilité accrue aux effets indésirables individuels liés à l'apoptose dans les sous-groupes présentant des variations génétiques des voies de signalisation apoptotique induites par l'isotrétinoïne.

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts.

## LES RÉFÉRENCES

1. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M et al. Rémissions prolongées de l'acné kystique et conglobée avec l'acide 13-cis-rétinoïque. *N Engl J Med* 1979; 300 : 329-333.
2. Honein MA, Lindstrom JA, Kweder SL. Pouvons-nous garantir l'utilisation sûre d'agents tératogènes humains connus ? : le cas test iPLEDGE. *Drug Saf* 2007 ; 30 : 5-15.
3. Prévost N, anglais JC. Isotrétinoïne : point sur les questions controversées. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013 ; 26 : 290-293.
4. Kligman AM, Wheatley VR, Mills OH. Comédogénicité du sébum humain. *Arch Dermatol* 1970 ; 102 : 267-275.
5. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. L'acné est une maladie inflammatoire et les altérations de la composition du sébum déclenchent des lésions acnéiques. *J Eur Acad Dermatol Vénéréol* 2014 ; 28 : 527-532.
6. Melnik BC. Relier l'alimentation à la métabolisme de l'acné et à l'inflammation et comédogénèse : une mise à jour. *Clin Cosmetol Invest Dermatol* 2015 ; 8 : 371-388.
7. Strauss JS, Stranieri AM, Farrell LN, Downing DT. L'effet d'une inhibition marquée de la production de sébum avec l'acide 13 cis-rétinoïque sur la composition lipidique de la surface de la peau. *J Invest*

*Dermatol* 1980 ; 74 : 66-67.

8. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. L'acide 13-cis rétinolique induit l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire dans les sébocytes SEB-1 humains. *J Invest Dermatol* 2006 ; 126 : 2178-2189.
9. Nelson AM, Cong Z, Gilliland KL, Thiboutot DM. TRAIL contribue à l'effet apoptotique de l'acide 13-cis rétinolique dans les cellules des glandes sébacées humaines. *Br J Dermatol* 2011 ; 165 : 526-533.
10. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, Zaenglein AL, Liu W, Thiboutot DM. La lipocaline associée à la gélatinase neutrophile médie l'apoptose induite par l'acide 13-cis rétinolique des cellules des glandes sébacées humaines. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 1468-1478.
11. Kelhala HL, Fyhrquist N, Palatsi R, Lehtimäki S, Väyrynen JP, Kubin ME et al. Le traitement à l'isotrétinoïne réduit les lésions d'acné mais pas directement l'inflammation de l'acné lésionnelle. *Exp Dermatol* 2016 ; 25 : 477-478.
12. MacFarlane M. Signalisation et apoptose induites par TRAIL. *Toxicol Lett* 2003 ; 139 : 89-97.
13. Zhang X, Tang N, Hadden TJ, Rishi AK. Akt, FoxO et régulation de l'apoptose. *Biochim Biophys Acta* 2011 ; 1813 : 1978-1986.
14. Modur V, Nagarajan R, Evers BM, Milbrandt J. Les protéines FOXO régulent l'apoptose liée au facteur de nécrose tumorale induisant l'expression du ligand. Implications de la mutation PTEN dans le cancer pro-état. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 47928-47937.
15. Melnik BC, Zouboulis CC. Rôle potentiel de FoxO1 et mTORC1 dans la pathogenèse de l'acné induite par le régime alimentaire occidental. *Exp Dermatol* 2013 ; 22 : 311-315.
16. Mirdamadi Y, Thielitz A, Wiede A, Gohl A, Papakonstantinou E, Hartig R et al. L'insuline et le facteur de croissance insulin-like-1 peuvent moduler la voie phosphoinositide-3-kinase/Akt/FoxO1 dans les sébocytes SZ95 in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 2015 ; 415 : 32-44.
17. Agamia NF, Abdallah DM, S Sorour O, Morad B, Younan DY. Expression cutanée de la cible mammifère de la rapamycine (mTOR), du facteur de transcription O1 (FoxO1) et du facteur de croissance sérique analogue à l'insuline 1 (IGF-1) chez les patients atteints d'acné vulgaire et leur relation avec l'alimentation. *Br J Dermatol* 2016 ; 174 : 1299-1307.
18. Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Andersson AM, Juul A. Sérum IGF1 et taux d'insuline chez les filles ayant une puberté normale et précoce. *Eur J Endocrinol* 2012 ; 166 : 903-910.
19. Melnik BC. Régime alimentaire dans l'acné : preuves supplémentaires du rôle de la signalisation des nutriments dans la pathogenèse de l'acné. *Acta Derm Vénéréol* 2012 ; 92 : 228-231.
20. Gross DN, Wan M et Birnbaum MJ. Le rôle de FOXO dans la régulation du métabolisme. *Représentant Curr Diab* 2009 ; 9 : 208-214.
21. Wang Y, Zhou Y, Graves DT. Facteurs de transcription FOXO : leur signification clinique et leur régulation. *Biomed Res Int* 2014 ; 2014 : 925350.
22. Tsukada M, Schröder M, Roos TC, Chandraratna RA, Reichert U, Merk HF et al. L'acide 13-cis rétinolique exerce son activité spécifique sur les sébocytes humains par isomérisation intracellulaire sélective en acide rétinolique tout trans et par liaison aux récepteurs de l'acide rétinolique. *J Invest Dermatol* 2000 ; 115 : 321-327.
23. Gudas LJ, Wagner JA. Les rétinoliques régulent la différenciation des cellules souches. *J Cell Physiol* 2011 ; 226 : 322-330.
24. Kim MJ, Ahn K, Park SH, Kang HJ, Jang BG, Oh SJ et al.

- SIRT1 régule l'expression de la tyrosine hydroxylase et la différenciation des cellules de neuroblastome via FOXO3a. *FEBS Lettre* 2009 ; 583 : 1183-1188.
25. Sakoe Y, Sakoe K, Kirito K, Ozawa K, Komatsu N. FOXO3A en tant que molécule clé pour la différenciation granulo-cytaire induite par l'acide rétinoïque tout trans et l'apoptose dans la leucémie promyélocytaire aiguë. *Sang* 2010 ; 115 : 3787-3795.
  26. Van Der Heide LP, Hoekman MF, Smidt MP. Les tenants et les aboutissants de la navette FoxO : mécanismes de translocation FoxO et régulation transcriptionnelle. *Biochem J* 2004 ; 380 : 297-309.
  27. Baxter RC. Actions nucléaires de la protéine 3 liant le facteur de croissance analogue à l'insuline. *Gène* 2015 ; 569 : 7-13.
  28. Schedlich LJ, Graham LD, O'Han MK, Muthukaruppan A, Yan X, Firth SM, Baxter RC. Bases moléculaires de l'interaction entre l'IGFBP-3 et le récepteur rétinoïde X : rôle dans la modulation de la signalisation RAR. *Arch Biochem Biophys* 2007 ; 465 : 359-369.
  29. Liu B, Lee HY, Weinzimer SA, Powell DR, Clifford JL, Kurie JM et al. Les interactions fonctionnelles directes entre la protéine 3 de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline et le récepteur al pha du rétinoïde X régulent la signalisation transcriptionnelle et l'apoptose. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 33607-33613.
  30. Melnik BC. Isotrétinoïne et FoxO1 : une hypothèse scientifique. *Dermatoendocrinol* 2011 ; 3 : 141-165.
  31. Melnik BC. La croissance pro-inflammatoire des sébocytes et la signalisation de survie dans l'acné vulgaire sont inversées par la signalisation pro-apoptotique de l'isotrétinoïne. *Exp Dermatol* 2016 ; 25 : 676-677.
  32. Hilmi C, Larr이버 L, Giuliano S, Bille K, Ortonne JP, Ballotti R, et al. IGF1 favorise la résistance à l'apoptose dans les cellules de mélanome grâce à une expression accrue de BCL2, BCL-X(L) et de la survivine. *J Invest Dermatol* 2008 ; 128 : 1499-1505.
  33. Hilmi C, Larr이버 L, Deckert M, Rocchi S, Giuliano S, Bille K et al. Implication de FKHL1 dans la survie et la mort des cellules de mélanome. *Mélanome à cellules pigmentaires Res* 2008 ; 21 : 139-146.
  34. Lee DD, Stojadinovic O, Krzyzanowska A, Vouthounis C, Blumenberg M, Tomic-Canic M. Modifications transcriptionnelles sensibles aux rétinoïdes dans les kératinocytes épidermiques. *J Cell Physiol* 2009 ; 220 : 427-439.
  35. Eckhart L, Lippens S, Tschachler E, Declercq W. Mort cellulaire par cornification. *Biochim Biophys Acta* 2013 ; 1833 : 3471-3480.
  36. Costanzo A, Fausti F, Spallone G, Moretti F, Narcisi A, Botti E. Mort cellulaire programmée dans la peau. *Int J Dev Biol* 2015 ; 59 : 73-78.
  37. Wu NL, Lee TA, Tsai TL, Lin WW. La différenciation des kératinocytes induite par TRAIL nécessite l'activation de la caspase et l'expression de p63. *J Invest Dermatol* 2011 ; 131 : 874-883.
  38. Nau H. Tératogénicité de l'isotrétinoïne revisitée : variation des espèces et rôle de l'acide tout-trans-rétinoïque. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 45 : S183 à S187.
  39. Shin J, Cheetham TC, Wong L, Niu F, Kass E, Yoshinaga MA et al. L'impact du programme iPLEDGE sur l'exposition fœtale à l'isotrétinoïne dans un système de santé intégré. *J Am Acad Dermatol* 2011 ; 65 : 1117-1125.
  40. Coberly S, Lammer E, Alashari M. Pathy embryonnaire à l'acide rétinoïque : rapport de cas et revue de la littérature. *Pédiatre Pathol Lab Med* 1996 ; 16 : 823-836.
  41. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT et al. Embryopathie de l'acide rétinoïque. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 837-841.
  42. Lynburg MC, Khoury MJ, Lammer EJ, Waller KO, Codero JF, Erickson JD. Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive des malformations dans l'embryopathie à l'isotrétinoïne. *Téra tologie* 1990 ; 42 : 513-519.
  43. Fernhoff PM, Lammer EJ. Caractéristiques craniofaciales de l'embryopathie à l'isotrétinoïne. *J Pédiatre* 1984 ; 5 : 595-597.
  44. Miura M. Fonctions des caspases apoptotiques et non apoptotiques dans le développement neuronal. *Neurochem Res* 2011 ; 36 : 1253-1260.
  45. Yamaguchi Y, Miura M. Mort cellulaire programmée dans le développement neurologique. *Cellule de développement* 2015 ; 32 : 478-490.
  46. Smith SM, Garic A, Flentke GR, Berres ME. Développement de la crête neurale dans le syndrome d'alcoolisme foetal. *Malformations congénitales Res C Embryo Today* 2014 ; 102 : 210-220.
  47. Williams SS, Mear JP, Liang HC, Potter SS, Aronow BJ, Colbert MC. Reprogrammation à grande échelle des neurones crâniens expression du gène de crête par exposition à l'acide rétinoïque. *Physiol Génomique* 2004 ; 19 : 184-197.
  48. Wang L, Mear JP, Kuan CY, Colbert MC. L'acide rétinoïque induit des inhibiteurs de CDK et des gènes spécifiques d'arrêt de la croissance (Gas) dans les cellules de la crête neurale. *Différence de croissance des développeurs* 2005 ; 47 : 119-130.
  49. Johnston MC, Bronsky PT. Modèles animaux de malformations crânio-faciales humaines. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991 ; 11 : 277-291.
  50. Watanabe T, Goulding EH et Pratt RM. Altérations de la croissance cranio-faciale induites par l'isotrétinoïne (acide 13-cis-rétinoïque) dans l'embryon entier de souris et la culture de cellules mésenchymateuses primaires. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1988 ; 8 : 21-33.
  51. Lammer EJ, Armstrong DL. Malformations des structures du cerveau postérieur chez les humains exposés à l'isotrétinoïne (acide 13-cis rétinoïque) au début de l'embryogenèse. Dans : Morriss-Kay G, éditeur. *Rétinoïdes en développement normal et tératogène*. New York : Presses universitaires d'Oxford, 1991 ; p. 281-295.
  52. Shuler CF. Mort cellulaire programmée et transformation cellulaire dans le développement cranio-facial. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995 ; 6 : 202-217.
  53. Fisher SA, Langille BL, Srivastava D. Apoptose au cours du développement cardiovasculaire. *Circ Res* 2000 ; 87 : 856-864.
  54. Pan J, Baker KM. L'acide rétinoïque et le cœur. *Vitamine Horm* 2007 ; 75 : 257-283.
  55. Xavier-Neto J, Rosenthal N, Silva FA, Matos TG, Hochgreb T, Linhares VL. Signalisation rétinoïde et segmentation antéropostérieure cardiaque. *Genèse* 2001 ; 31 : 97-104.
  56. Niederreither K, Vermot J, Messaddeq N, Schuhbauer B, Chambon P, Dollé P. La synthèse de l'acide rétinoïque embryonnaire est essentielle à la morphogenèse cardiaque chez la souris. *Développement* 2001 ; 128 : 1019-1031.
  57. Colbert MC. Rétinoïdes et défauts de développement cardiovasculaire. *Cardiovasc Toxicol*, 2002 ; 2 : 25-39.
  58. Wiens DJ, Mann TK, Fedderson DE, Rathmell WK, Franck BH. Développement cardiaque précoce chez l'embryon de poulet : effets de l'isotrétinoïne sur la prolifération cellulaire, la synthèse de l'alpha-actine et le développement des contractions. *Différenciation* 1992 ; 51 : 105-112.
  59. Duman RS. Dépression : un cas de vie ou de mort neuronale ? *Biol Psychiatrie* 2004 ; 56 : 140-145.
  60. Sapolsky RM. Dépression, antidépresseurs et hippocampe rétréci. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 12320-12322.
  61. Vaidya VA, Fernandes K, Jha S. Régulation de la neurogenèse hippocampique adulte : pertinence pour la dépression. *Expert Rev Neurother* 2007 ; 7 : 853-864.
  62. Apple DM, Fonseca RS, Kokovay E. Le rôle de la neurogenèse adulte dans les troubles psychiatriques et cognitifs. *Brain Res*, 19 janvier 2016. [Epub avant impression].
  63. Sakai Y, Crandall JE, Brodsky J, McCaffery P. L'acide 13-cis rétinoïque (Accutane) supprime la survie des cellules hippocampiques chez la souris. *Ann NY Acad Sci* 2004 ; 1021 : 436-440.
  64. Crandall JE, Sakai Y, Zhang J, Koul O, Mineur Y, Crusio WE et al. L'acide 13-cis rétinoïque supprime la division cellulaire de l'hippocampe et l'apprentissage dépendant de l'hippocampe chez la souris. *Proc Nat Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 5111-5116.
  65. Griffin JN, Pinali D, Olds K, Lu N, Appleby L, Doan L et al. L'acide 13-cis-rétinoïque diminue le nombre de cellules hypothalamiques in vitro. *Neurosci Res* 2010 ; 68 : 185-190.
  66. Hu P, Wang Y, Liu J, Meng FT, Qi XR, Chen L et al. Le traitement chronique à l'acide rétinoïque supprime la neurogenèse de l'hippocampe adulte, en étroite corrélation avec un comportement de type dépressif. *Hippocampe* 2016 ; 26 : 911-923.
  67. Haybaeck J, Postruznik M, Miller CL, Dulay JR, Llenos IC, Weis S. Augmentation de l'expression du gène 1 induit par l'acide rétinoïque dans le cortex préfrontal dorsolatéral dans la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression majeure. *Neuropsychiatre Dis Treat* 2015 ; 11 : 279-289.
  68. Bremner JD, Shearer KD et McCaffery PJ. Acide rétinoïque et troubles affectifs : les preuves d'une association. *J Clin Psychiatrie* 2012 ; 73 : 37-50.
  69. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Interrelations entre le traitement à l'isotrétinoïne et les troubles psychiatriques : dépression, trouble bipolaire, anxiété, psychose et risques de suicide. *Monde J Psychiatrie* 2015 ; 5 : 222-227.

70. Suarez B, Serrano A, Cova Y, Baptista T. L'isotrétinoïne n'était pas associée à la dépression ou à l'anxiété : une étude de douze semaines. *Monde J Psychiatrie* 2016 ; 6 : 136-142.
71. Fakour Y, Noormohammadpour P, Ameri H, Ehsani AH, Mokhtari L, Khosrovanmehr N, et al. L'effet du traitement par l'isotrétinoïne (Roaccutane) sur la dépression et la qualité de vie des patients souffrant d'acné sévère. *Iran J Psychiatrie* 2014 ; 9 : 237-240.
72. Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, Gerdén B, Bergman U, Jokinen J. Association des tentatives de suicide avec l'acné et le traitement à l'isotrétinoïne : étude de cohorte suédoise rétrospective. *BMJ* 2010 ; 341 : c5812.
73. Marron SE, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiété, dépression, qualité de vie et satisfaction des patients chez les patients acnéiques traités par isotrétinoïne orale. *Acta Derm Vénéréol* 2013 ; 93 : 701-706.
74. Alhusayan RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morrow RL, Shear NH, Dormuth CR ; Réseau canadien de recherche sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments. Utilisation de l'isotrétinoïne et risque de maladie inflammatoire de l'intestin : une étude de cohorte basée sur la population. *J Invest Dermatol* 2013 ; 133 : 907-912.
75. Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, Larson JJ, Lahr BD, Murray JA. Exposition à l'isotrétinoïne et risque de maladie inflammatoire de l'intestin. *JAMA Dermatol* 2014 ; 150 : 1322-1326.
76. Racine A, Cuerq A, Bijon A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H, et al. Isotrétinoïne et risque de maladie inflammatoire de l'intestin : une étude nationale française. *Suis J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 563-569.
77. Coughlin SS. Clarifier la prétendue association entre l'isotrétinoïne et les maladies inflammatoires de l'intestin. *J Environ Santé Sci* 2015 ; 1 (2). est ce que je : 10.15436/2378-6841.15.007.
78. Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, Bechtold ML, Nguyen DL. L'exposition à l'isotrétinoïne augmente-t-elle le risque de développement d'une maladie inflammatoire de l'intestin ? Une méta-analyse. *Eur J Gastroenterol Hépatol* 2016 ; 28 : 210-216.
79. Lebowitz B, Sundström A, Jabri B, Kupfer SS, Green PH, Ludvigsson JF. Utilisation de l'isotrétinoïne et maladie coeliaque : une étude transversale basée sur la population. *Am J Clin Dermatol* 2014 ; 15 : 537-542.
80. Passier JL, Srivastava N, van Puijenbroek EP. L'isotrétinoïne a induit une maladie inflammatoire de l'intestin. *Neth J Med* 2006 ; 64 : 52-54.
81. Reddy D, Siegel CA, Sands BE, Kane S. Association possible entre l'isotrétinoïne et la maladie inflammatoire de l'intestin. *Suis J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 1569-1573.
82. Papageorgiou NP, Altman A, Shoenfeld Y. Maladie inflammatoire de l'intestin : effet indésirable de l'isotrétinoïne. *Isr Med Assoc J* 2009 ; 11 : 505-506.
83. Bharmal R, Anderson SH. Exacerbation d'une maladie inflammatoire de l'intestin avec l'isotrétinoïne. Représentant court *JRSM* 2010 ; 1 : 58.
84. Papaconstantinou I, Stefanopoulos A, Papaïlia A, Zeglinas C, Georgopoulos I, Michopoulos S. Isotrétinoïne et colite ulcéreuse : à propos d'un cas et revue de la littérature. *Monde J Gastrointest Surg* 2014 ; 6 : 142-145.
85. Blander JM. Mort dans l'épithélium intestinal – biologie fondamentale et implications pour les maladies inflammatoires de l'intestin. *FEBS J* 2016 ; 283 : 2720-2730.
86. Shalita AR. Toxicité mucocutanée et systémique des rétinoïdes : surveillance et prise en charge. *Dermatologique* 1987 ; 175 : 151-157.
87. Altucci L, Rossin A, Raffelsberger W, Reitmair A, Chomienne C, Gronemeyer H. L'apoptose induite par l'acide rétinoïque dans les cellules leucémiques est médiée par l'action paracrine du ligand mortel sélectif des tumeurs TRAIL. *Nat Med* 2001 ; 7 : 680-686.
88. Jiménez-Lara AM, Clarke N, Altucci L, Gronemeyer H. Apoptose induite par l'acide rétinoïque dans les cellules leucémiques. *Tendances Mol Med* 2004 ; 10 : 508-515.
89. Bell BA, Findley HW, Krischer J, Whitehead VM, Holbrook T, Haggard ME et al. Étude de phase II sur l'acide 13-cis-rétinoïque chez des patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë non lymphocytaire – une étude du groupe d'oncologie pédiatrique. *J Immunother* 1991 ; 10 : 77-83.
90. Maeda Y, Miyatake J, Sono H, Matsuda M, Tatsumi Y, Horiuchi F et al. L'acide 13-cis rétinoïque inhibe la croissance des cellules leucémiques à cellules T adultes et provoque l'apoptose ; possible nouvelle indication pour la thérapie aux rétinoïdes. *Stagiaire en médecine* 1996 ; 35 : 180-184.
91. Lippens S, Denecker G, Ovaere P, Vandenaabeele P, Declercq W. Peine de mort pour les kératinocytes : apoptose versus cornification. *La mort cellulaire diffère* 2005 ; 12 Supplément 2 : 1497-1508.
92. Vieira AS, Beijamini V, Melchioris AC. L'effet de l'isotrétinoïne sur les triglycérides et les aminotransférases hépatiques. *Un Bras Dermatol* 2012 ; 87 : 382-387.
93. Kızılyel O, Metin MS, Elmas ÖF, Çayır Y, Aktaş A. Effets de l'isotrétinoïne orale sur les lipides et les enzymes hépatiques chez les patients acnéiques. *Cutis* 2014 ; 94 : 234-238.
94. Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, Kirby JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL. Surveillance en laboratoire standardisée avec utilisation de l'isotrétinoïne dans l'acné. *J Am Acad Dermatol* 2016 ; 75 : 323-328.
95. Lee YH, Schamitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Surveillance en laboratoire pendant le traitement par l'isotrétinoïne de l'acné : une revue systématique et une méta-analyse. *JAMA Dermatol* 2016 ; 152 : 35-44.
96. Arce F, Gätjens-Boniche O, Vargas E, Valverde B, Díaz C. Événements apoptotiques induits par les rétinoïdes naturels ATRA et l'acide rétinoïque 13-cis sur les lignées cellulaires d'hépatome humain Hep3B et HepG2. *Cancer Lett* 2005 ; 229 : 271-281.
97. Zheng SJ, Wang P, Tsabary G, Chen YH. Rôles critiques de TRAIL dans la mort des cellules hépatiques et l'inflammation hépatique. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 58-64.
98. Melnik BC, Bros U, Plewig G. Évaluation du risque athérogène d'altérations induites par l'isotrétinoïne et l'étrétinate du métabolisme du cholestérol lipoprotéique. *J Invest Dermatol* 1987 ; 88 (3 supplément) : 39 s à 43 s.
99. Bershad S, Rubinstein A, Paterniti JR, Le NA, Poliak SC, Heller B et al. Modifications des lipides plasmatiques et des lipoprotéines au cours du traitement par l'isotrétinoïne contre l'acné. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 981-985.
100. Kamagate A, Qu S, Perdomo G, Su D, Kim DH, Slusher S, Meseck M et al. FoxO1 intervient dans la régulation insulino-dépendante de la production hépatique de VLDL chez la souris. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 2347-2364.
101. Kim DH, Zhang T, Ringquist S, Dong HH. Cibler FoxO1 pour l'hypertriglycéridémie. *Objectifs Curr en matière de médicaments* 2011 ; 12 : 1245-1255.
102. Landau M, Mesterman R, Ophir J, Mevorah B, Alcalay J, Harel A et al. Signification clinique des taux sériques de créatine kinase nettement élevés chez les patients souffrant d'acné sous isotrétinoïne. *Acta Derm Venereol* 2001 ; 81 : 350-352.
103. Kaymak Y. Valeurs de créatine phosphokinase pendant le traitement par isotrétinoïne pour l'acné. *Int J Dermatol* 2008 ; 47 : 398-401.
104. Heudes AM, Laroche L. Dommages musculaires lors du traitement à l'isotrétinoïne. *Ann Dermatol Venereol* 1998 ; 125 : 94-97.
105. Chroni E, Monastirli A, Tsambaos D. Effets indésirables neuromusculaires associés à la dermatothérapie systémique aux rétinoïdes : surveillance et algorithme de traitement pour les cliniciens. *Drug Saf* 2010 ; 33 : 25-34.
106. Alger HM, Raben N, Pistilli E, Francia DL, Rawat R, Getnet D, et al. Le rôle de TRAIL dans la médiation de l'autophagie dans la myosite musculaire squelettique : un mécanisme non immunitaire potentiel de lésions musculaires. *Arthritis rhumatoïde* 2011 ; 63 : 3448-3457.
107. Abali R, Yuksel MA, Aktas C, Celik C, Guzel S, Erfan G et al. Diminution de la réserve ovarienne chez les rats femelles Sprague-Dawley induite par l'exposition à l'isotrétinoïne (acide rétinoïque). *Reproduit Biomed en ligne* 2013 ; 27 : 184-191.
108. Cinar SL, Kartal D, Aksoy H, Cinar E, Aydin T, Öz L et al. Effet à long terme de l'isotrétinoïne systémique sur la fertilité féminine. *Cutan Ocul Toxicol* 5 juillet 2016. [Epub avant impression].
109. Çinar L, Kartal D, Ergin C, Aksoy H, Karadag MA, Aydin T et al. L'effet de l'isotrétinoïne systémique sur la fertilité masculine. *Cutan Ocul Toxicol* 2016 ; 35 : 296-299.
110. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Effets des médicaments dermatologiques sur la fertilité masculine. *Dermatol Ther* 2013 ; 26 : 337-346.
111. Gencoglan G, Tosun M. Effets de l'isotrétinoïne sur la spermatogenèse des rats. *Cutan Ocul Toxicol* 2011 ; 30 : 55-60.
112. Sadek IA, Abdul-Mohsen MH. Administration à long terme de vitamine A et processus de spermatogenèse. *Santé de la Méditerranée Est* J 1999 ; 5 : 123-129.
113. Comitato R, Esposito T, Cerbo G, Angelini F, Varriale B, Car-

- fait A. Altération de la spermatogenèse et amélioration de l'apoptose des cellules germinales testiculaires induite par l'acide tout-trans-rétinoïque exogène chez le lézard adulte *Podarcis sicula*. *J Exp Zool A Comp Exp Biol* 2006 ; 305 : 288-298.
114. Heilgemeir GP, Braun-Falco O, Plewig G, Sund M. Effet de l'acide 13-cis-rétinoïque sur la croissance des cheveux. *Hautarzt* 1982 ; 33 : 533-536.
115. Kmieć ML, Pajor A, Broniarczyk-Dyła G. Évaluation des paramètres biophysiques de la peau et évaluation de la croissance des cheveux chez les patients souffrant d'acné traités à l'isotrétinoïne. *Postepy Dermatol Alergol* 2013 ; 30 : 343-349.
116. Botchkareva NV, Ahluwalia G, Shander D. Apoptose dans le follicule pileux. *J Invest Dermatol* 2006 ; 126 : 258-264.
117. Veselá B, Matalová E. Expression de gènes liés à l'apoptose dans la peau de souris au cours du premier stade catagène postnatal, axée sur la localisation de Bnip3L et de la caspase-12. *Connecter Tissue Res* 2015 ; 56 : 326-335.
118. Foitzik K, Spexard T, Nakamura M, Halsner U, Paus R. Vers disséquer la pathogenèse de la perte de cheveux induite par les rétinoïdes : l'acide tout-trans rétinoïque induit une régression prématurée des follicules pileux (catagène) par régulation positive du facteur de croissance transformant bêta2 dans la papille dermique. *J Invest Dermatol* 2005 ; 124 : 1119-1126.
119. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Les rétinoïdes dans la chimioprévention des cancers de la peau autres que le mélanome : pourquoi, quand et comment. *J Dermatologue Traiter* 2013 ; 24 : 235-237.
120. Huen AO, Kim EJ. Le rôle des rétinoïdes systémiques dans le traitement du lymphome cutané à cellules T. *Dermatol Clin* 2015 ; 33 : 715-729.
121. Guruvayoorappan C, Pradeep CR, Kuttan G. L'acide 13-cis-rétinoïque médie l'apoptose dans les cellules d'ascite du lymphome de Dalton en régulant l'expression des gènes. *J Basic Clin Physiol Pharm macol* 2007 ; 18 : 267-276.
122. Fujimura S, Suzumiya J, Anzai K, Ohkubo K, Hata T, Ya mada Y et al. Les acides rétinoïques induisent une inhibition de la croissance et l'apoptose dans les lignées cellulaires de leucémie à cellules T (ATL) adultes. *Loèche Res* 1998 ; 22 : 611-618.
123. Guruvayoorappan C, Pradeep CR, Kuttan G. L'acide 13-cis-rétinoïque induit l'apoptose en modulant l'expression des gènes des caspase-3, bcl-2 et p53 et régule l'activation de facteurs de transcription dans les cellules de mélanome B16F-10. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2008 ; 27 : 197-207.
124. Graf N, Riesinger P, Reinhard H. Rétinoïdes dans le traitement de la leucémie promyélocytaire aiguë. *Revue de la littérature. Klin Padiatr* 1995 ; 207 : 43-47.
125. Masetti R, Biagi C, Zama D, Vendemini F, Martoni A, Morello W et al. Les rétinoïdes en onco-hématologie pédiatrique : le modèle de la leucémie promyélocytaire aiguë et du neuroblastome. *Adv Ther* 2012 ; 29 : 747-762.
126. Veal G, Rowbotham S, Boddy A. Pharmacocinétique et pharmacogénétique de l'acide rétinoïque 13-cis dans le traitement du neuroblastome. *Thérapie* 2007 ; 62 : 91-93.
127. Ponthan F, Borgström P, Hassan M, Wassberg E, Redfern CP, Kogner P. Les analogues de la vitamine A : l'acide 13-cis rétinoïque, l'acide 9-cis rétinoïque et le Ro 13-6307 inhibent la croissance tumorale du neuroblastome in vivo. *Med Pediatr Oncol* 2001 ; 36 : 127-131.
128. Tosun M, Soysal Y, Mas NG, Karabekir HS. Comparaison des effets de l'acide 13-cis-rétinoïque et de la mélatonine sur la viabilité de la lignée cellulaire de neuroblastome SH-SY5Y. *J coréen Neurochirurgie Soc* 2015 ; 57 : 147-151.
129. Essaghir A, Dif N, Marbehant CY, Coffier PJ, Demoulin JB. La transcription des gènes FOXO est stimulée par FOXO3 et réprimée par les facteurs de croissance. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 10334-10342.
130. Alzoubi KH, Khabour OF, Hassan RE, Qarqaz F, Al-Azzam S, Mhaidat N. L'effet des polymorphismes génétiques du gène RARA sur le profil des effets indésirables des patients atteints d'acné traités à l'isotrétinoïne. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013 ; 51 : 631-640.
131. Gerasimovich ES, Yakovlev AA, Druzhkova TA, Grishkina MN, Guekht AB, Gulyaeva NV. Activation des caspases dans les lymphocytes de patients souffrant de dépression et d'anxiété. *Bio med Khim* 2016 ; 62 : 89-92.
132. Schrom K, Nagy T, Mostow E. Dépistage de la dépression à l'aide de questionnaires de santé chez les patients recevant de l'isotrétinoïne orale pour l'acné vulgaire. *J Am Acad Dermatol* 2016 ; 75 : 237-239.
133. Assaf HA, Abdel-Maged WM, Elsadek BE, Hassan MH, Adly MA, Ali SA. Survivine en tant que nouveau biomarqueur dans la pathogénie de l'acné vulgaire et sa corrélation avec le facteur de croissance de type insuline I. *Marqueurs Dis* 2016, 2016 : ID 7040312.