

MONOGRAPHIE

VESANOID[®]

(acide tout-trans rétinoïque / trétinoïne)

Capsules

Inducteur de la différenciation

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Bahnhofstr. 1a
17498 Mesekenhagen, Allemagne

DATE DE PRÉPARATION :
Le 12 décembre 1994

Distribué par
Xediton Pharmaceuticals Inc
2000 Argentia Road
Mississauga,
Ontario L5N 1W1

DATE DE RÉVISION :
Le 19 juin 2013

Numéro de présentation : 115134

® Marque déposée de CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

© Copyright 1994-2007,

MONOGRAPHIE
NOM DU MÉDICAMENT
VESANOID®

Capsules
(acide tout-trans rétinolique)

Inducteur de la différenciation

L'ADMINISTRATION D'ACIDE TOUT-TRANS RÉTINOÏQUE AUX PATIENTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE AIGÜE PROMYÉLOCYTAIRE (LAP) DOIT SE FAIRE UNIQUEMENT SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN AYANT DE L'EXPÉRIENCE DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES ONCO-HÉMATOLOGIQUES (VOIR MISES EN GARDE).

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'acide tout-trans rétinolique est un métabolite naturel du rétinol et appartient à la classe des rétinolides, composés qui présentent une structure apparentée à celle de la vitamine A et comprennent des analogues naturels aussi bien que synthétiques. Des études *in vitro* sur l'acide tout-trans rétinolique ont révélé la capacité de cet acide d'induire la différenciation des lignées de cellules hématopoïétiques transformées, y compris les cellules humaines atteintes de leucémie myéloïde et d'en inhiber la prolifération.

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) est associée à une anomalie chromosomique non aléatoire caractérisée par des translocations équilibrées et réciproques entre les longs bras des chromosomes 15 et 17 [t(15;17)(q22;q21)]. Le gène qui code pour le récepteur-alpha de l'acide rétinolique (RAR- α) se trouve sur le chromosome 17. Un gène non identifié auparavant, le LPM, qui peut agir comme facteur de transcription, se trouve sur le chromosome 15. La translocation 15;17 conduit au soudage des gènes du LPM et du RAR- α , d'où la synthèse de deux transcrits de fusion réciproque : LPM/RAR- α (observée chez tous les patients) et RAR- α /LPM (observée chez environ les deux tiers des patients). Le transcrit LPM/RAR- α peut inhiber la différenciation des cellules myéloïdes, d'où la cancérogenèse, effet qu'on peut maîtriser grâce à l'emploi de doses élevées d'acide tout-trans rétinolique. L'acide tout-trans rétinolique administré par voie orale permet d'obtenir un taux élevé de rémission complète chez les patients atteints de LAP.

Pharmacocinétique

L'acide tout-trans rétinolique est un métabolite endogène de la vitamine A et se trouve naturellement dans le plasma à une concentration de 2 à 4 ng/mL. Le transport de l'acide tout-trans rétinolique se fait directement par la circulation porte plutôt que par le système lymphatique, de sorte que son absorption n'exige aucun mécanisme de transport particulier. C'est un acide fortement lipophile; plus de 95 % du produit est lié aux protéines plasmatiques. L'acide tout-trans rétinolique est surtout métabolisé par les enzymes hépatiques et converti en

isomère 13-cis. L'oxydation par des isoenzymes du cytochrome P450 donne les composés 4-hydroxy et 4-oxo correspondants. Après la glycuconjugaison, ces métabolites sont excrétés dans l'urine et dans la bile.

Après une dose unique d'acide tout-trans rétinolique marqué, environ 30 % de la radioactivité totale était récupérée dans les selles et environ 60 % dans l'urine. Presque toute la dose était excrétée en 3 à 6 jours.

Dose unique

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'acide tout-trans rétinolique ont été évaluées chez des volontaires en bonne santé après l'administration d'une dose orale unique de 40 mg d'acide tout-trans rétinolique et chez des patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) recevant une dose de 45 mg/m². Les concentrations plasmatiques maximales de l'acide tout-trans rétinolique ont été obtenues en une à deux heures chez les patients atteints de LAP et en 3 à 4 heures chez les volontaires en bonne santé. On a observé une grande variabilité d'un sujet à l'autre. Les concentrations plasmatiques ont baissé de façon mono-exponentielle avec une demi-vie d'élimination moyenne de 0,71 heure. Les taux endogènes (2 à 4 ng/mL) ont été atteints 7 à 12 heures après l'administration de la dose.

Doses multiples

Des doses orales multiples de l'acide tout-trans rétinolique étaient associées à une baisse significative (environ 2 fois) des concentrations plasmatiques maximales aussi bien que de l'aire sous la courbe (ASC), et cela après 2 à 6 semaines de traitement. Ces changements étaient associés à une excrétion urinaire 10 fois plus élevée du glycuconjugé 4-oxo de l'acide tout-trans rétinolique.

L'administration du kétoconazole, inhibiteur du système enzymatique P450, après la prise de doses multiples d'acide tout-trans rétinolique, a permis d'obtenir une plus grande ASC moyenne des concentrations plasmatiques d'acide tout-trans rétinolique qu'après l'administration de l'acide tout-trans rétinolique seul.

Pharmacocinétique chez les patients pédiatriques

Un essai de phase I de l'acide tout-trans rétinolique administré par voie orale, deux fois par jour pendant une période de 28 jours, a été effectué chez des patients pédiatriques. Des cohortes d'au moins trois patients ont reçu des doses successives d'acide tout-trans rétinolique à différents paliers (allant de 45 à 80 mg/m²/jour, avec un schéma posologique biquotidien) jusqu'à ce qu'une toxicité limitant la dose soit régulièrement observée. Au total, 21 patients ayant un âge médian de 14 ans et présentant différents types de tumeurs, dont deux cas de LAP, ont participé à l'essai clinique.

On a déterminé les données pharmacocinétiques chez 18 patients au jour 1 et chez 7 patients aux jours 1 et 28. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales se situe entre 1 et 4 heures après la prise du médicament. Des concentrations plasmatiques maximales de 0,59, 0,62 et 1,64 µM d'acide tout-trans rétinolique (180, 190 et 490 ng/mL) étaient observées après l'administration de doses de 22,5, 30 et 40 mg/m². Les valeurs ASC correspondant à ces doses étaient de 1,29, 1,13 et 3,35 µM (soit 387, 339 et 1 005 ng.h/mL), respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales ainsi que les valeurs ASC n'augmentaient pas proportionnellement à la dose. En effet, on a observé une augmentation de plus de trois fois des valeurs ASC après une augmentation de 30 % de la dose (30 à 40 mg/m²). La demi-vie terminale moyenne était de 0,7 heure. L'ASC au jour 1 était

nettement supérieure à l'ASC au jour 28 (diminution moyenne de 78 % ± 30 ET). Les concentrations du métabolite 4-oxo de l'acide tout-trans rétinolique n'étaient pas quantifiables.

Pharmacocinétique dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique

La pharmacocinétique de l'acide tout-trans rétinolique chez les insuffisants rénaux ou hépatiques n'a pas été étudiée.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

'Vesanoid' (acide tout-trans rétinolique) peut être utilisé pour induire une rémission chez les patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire (LAP; classification FAB : LAM 3). Les patients non traités antérieurement ainsi que les patients qui ont fait une rechute après une chimiothérapie classique ou qui se sont révélés réfractaires à celle-ci (daunomycine et cytarabine ou traitements équivalents) peuvent être traités par l'acide tout-trans rétinolique. Une fois la rémission complète obtenue, il faut administrer une chimiothérapie de consolidation à pleine dose. Chez les patients qui continuaient à prendre de l'acide tout-trans rétinolique, on a signalé une perte de la sensibilité à l'acide tout-trans rétinolique, le temps médian écoulé avant la rechute étant de 4 à 6 mois.

CONTRE-INDICATIONS

'Vesanoid' (acide tout-trans rétinolique) est hautement tératogène; par conséquent, il est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes qui allaitent. 'Vesanoid' ne doit pas être administré à des femmes en âge de procréer à moins qu'elles utilisent une méthode de contraception efficace pendant au moins un mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et au moins un mois suivant l'arrêt du traitement.

'Vesanoid' est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'acide tout-trans rétinolique ou aux composés apparentés.

L'administration de l'acide tout-trans rétinolique en association avec de la vitamine A est contre-indiquée (voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

MISES EN GARDE

L'administration d'acide tout-trans rétinolique aux patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) doit se faire uniquement sous la stricte surveillance d'un médecin ayant de l'expérience dans le traitement des maladies onco-hématologiques.

Grossesse

Grossesse : L'acide tout-trans rétinolique est hautement tératogène. Son utilisation est contre-indiquée chez les femmes enceintes et les femmes qui pourraient devenir enceintes pendant le traitement ou au cours du mois suivant l'arrêt du traitement. Il existe un risque extrêmement élevé qu'un enfant naisse avec des malformations si la mère devient enceinte pendant son traitement par l'acide tout-trans rétinolique, quelles que soient la dose et la durée du traitement. Potentiellement, tous les fœtus exposés au médicament peuvent être touchés. Par conséquent, le traitement par l'acide tout-trans rétinolique doit être instauré chez une femme uniquement si chacune des conditions suivantes est remplie :

- ◆ La patiente est atteinte d'affections malignes qui mettent sa vie en danger. Elle a été informée par son médecin des risques auxquels elle s'expose si elle devenait enceinte pendant le traitement par l'acide tout-trans rétinoïque ou au cours du mois suivant ce traitement.
- ◆ Elle est disposée à suivre fidèlement les mesures contraceptives qui s'imposent.
- ◆ Toute femme en âge de procréer qui va recevoir un traitement par l'acide tout-trans rétinoïque doit utiliser une méthode de contraception efficace pendant quatre semaines avant le traitement, durant ce traitement et pendant un mois après l'arrêt du traitement.
- ◆ Le traitement ne doit pas commencer avant le deuxième ou le troisième jour du cycle menstruel normal suivant.
- ◆ La patiente a été soumise à un test de grossesse, qui s'est révélé négatif, au cours des deux semaines précédant le début du traitement. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse tous les mois durant le traitement.

Malgré toutes ces précautions, si une grossesse se produisait pendant le traitement par l'acide tout-trans rétinoïque ou au cours du mois suivant l'arrêt du traitement, il y a un très grand risque de malformations graves pour le fœtus, surtout si la mère prenait de l'acide tout-trans rétinoïque durant le premier trimestre de la grossesse.

Toutes ces mesures doivent être évaluées en fonction de la gravité de la maladie et de la nature urgente du traitement.

Allaitement

Il faut arrêter l'allaitement si la mère commence un traitement par l'acide tout-trans rétinoïque.

« Syndrome de l'acide rétinoïque »

Chez un grand nombre de patients (20 à 25 %) atteints de leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) traités par 'Vesanoid' (acide tout-trans rétinoïque), il peut se produire un syndrome caractérisé par tous les symptômes suivants ou certains d'entre eux : fièvre, dyspnée, insuffisance respiratoire aiguë, infiltrats pulmonaires, hypotension, épanchement pleural ou péricardique, œdème, gain pondéral, insuffisance hépatique, rénale ou de plusieurs organes (syndrome de l'acide rétinoïque [SAR]). Le SAR est souvent associé à une hyperleucocytose et peut être fatal. Si des symptômes du SAR se manifestent, il faut instaurer immédiatement une corticothérapie (dexaméthasone) de courte durée à doses élevées, surtout si les patients chez qui l'on soupçonne le syndrome en question ne présentent pas d'hyperleucocytose.

Au cours des essais cliniques, une hyperleucocytose a été observée souvent (75 %), parfois en association avec le syndrome de l'acide rétinoïque.

Dans les cas où une hyperleucocytose survient pendant un traitement par l'acide tout-trans rétinoïque seul, on peut prévenir ce syndrome en ajoutant une chimiothérapie à base d'une anthracycline à pleine dose, au traitement par l'acide tout-trans rétinoïque, en fonction du nombre de leucocytes. Voici les recommandations thérapeutiques actuelles :

- ◆ Traiter immédiatement, par l'acide tout-trans rétinoïque en association avec une chimiothérapie, les patients qui ont une numération leucocytaire $> 5 \times 10^9/L$ lors du

diagnostic ou n'importe quand par la suite.

- ◆ Ajouter une chimiothérapie à pleine dose au traitement par l'acide tout-trans rétinoïque si le nombre de leucocytes est $< 5 \times 10^9/L$ au jour 0 de ce traitement et s'il devient :
 - $\geq 6 \times 10^9/L$ entre le jour 1 et le jour 6 du traitement
 - et/ou $\geq 10 \times 10^9/L$ entre le jour 7 et le jour 10 du traitement
 - et/ou $\geq 15 \times 10^9/L$ entre le jour 11 et le jour 28 du traitement.
- ◆ Traiter par la dexaméthasone (10 mg toutes les 12 heures pendant un maximum de 3 jours ou jusqu'à la disparition des symptômes) les patients qui présentent des signes cliniques précoces du syndrome.
- ◆ En cas de SAR modéré ou sévère, envisager une interruption temporaire du traitement par l'acide tout-trans rétinoïque.

Ces recommandations thérapeutiques permettent de réduire la mortalité et la morbidité chez les patients présentant ce syndrome.

Il y a un risque de thrombose (tant veineuse qu'artérielle) pouvant toucher tout appareil organique durant le premier mois du traitement (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Il faut donc user de prudence quand on traite des patients avec l'acide tout-trans rétinoïque en association avec des antifibrinolytiques, comme l'acide tranexamique, l'acide aminocaproïque ou l'aprotinine (voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**)

Un traitement de soutien approprié aux cas de leucémie aiguë promyélocytaire (par exemple, la prévention des hémorragies et le traitement rapide de toute infection) doit s'ajouter au traitement par la trétinoïne. Il faut vérifier souvent le bilan hématologique, les paramètres de la coagulation, les résultats des tests hépatiques, la triglycémie et la cholestérolémie.

L'acide tout-trans rétinoïque peut entraîner une hypertension intracrânienne/pseudotumeur cérébrale. L'emploi concomitant d'autres agents dont on sait qu'ils entraînent une hypertension intracrânienne/pseudotumeur cérébrale, comme les tétracyclines, peut faire accroître le risque d'apparition de ce trouble (voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

La capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine peut être amoindrie chez les patients traités par l'acide tout-trans rétinoïque, surtout s'ils ressentent des étourdissements ou de violents maux de tête.

Les formulations minidosées de progestérone (« mini-pilules ») pourraient ne pas constituer une méthode contraceptive adéquate pendant un traitement par l'acide tout-trans rétinoïque.

PRÉCAUTIONS

Interactions médicamenteuses

Étant donné que l'acide tout-trans rétinoïque est métabolisé par le système enzymatique du cytochrome P450, l'administration concomitante de médicaments qui induisent ou qui inhibent ce système pourrait, en théorie, modifier les paramètres pharmacocinétiques des traitements. La rifampicine, les glucocorticoïdes, le phénobarbital et le pentobarbital sont des médicaments qui induisent généralement les enzymes du cytochrome P450. Le kétoconazole, la cimétidine,

l'érythromycine, le vérapamil, le diltiazem et la cyclosporine sont des agents qui inhibent généralement ces enzymes. Rien ne permet de croire que l'administration concomitante de ces médicaments ait augmenté ou diminué l'efficacité ou la toxicité de l'acide tout-trans rétinoïque. Il n'y a aucune donnée sur une interaction pharmacocinétique possible entre l'acide tout-trans rétinoïque et la daunorubicine ou la cytarabine.

Antifibrinolytiques comme l'acide tranexamique, l'acide aminocaproïque et l'aprotinine : De rares cas de complications thrombotiques fatales ont été rapportés chez des patients qui prenaient en concomitance de l'acide tout-trans rétinoïque et des antifibrinolytiques. Il faut donc user de prudence quand on administre cette association (voir **MISES EN GARDE**).

Agents dont on sait qu'ils entraînent une hypertension intracrânienne/pseudotumeur cérébrale, comme les tétracyclines : l'acide tout-trans rétinoïque peut causer une hypertension intracrânienne/pseudotumeur cérébrale. L'administration concomitante d'acide tout-trans rétinoïque et d'agents dont on sait qu'ils entraînent également une hypertension intracrânienne/pseudotumeur cérébrale peut faire accroître le risque d'apparition d'un tel trouble (voir **MISES EN GARDE**).

Associations médicamenteuses contre-indiquées (voir **CONTRE-INDICATIONS**)

Vitamine A : Comme d'autres rétinoïdes, l'acide tout-trans rétinoïque ne doit pas être administré avec de la vitamine A, car cela risquerait d'aggraver les symptômes d'hypervitaminose A.

Insuffisance rénale ou hépatique

La pharmacocinétique de l'acide tout-trans rétinoïque chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été étudiée. Comme c'est le cas avec d'autres rétinoïdes, on ne sait pas s'il est nécessaire d'ajuster la dose chez les insuffisants rénaux ou hépatiques, mais on recommande de réduire la dose à 25 mg/m² par mesure de précaution.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les symptômes du « syndrome de l'acide rétinoïque » ont été observés fréquemment chez des sujets atteints de LAP et peuvent menacer le pronostic vital s'ils ne sont pas traités (voir **MISES EN GARDE**).

Le profil d'innocuité de 'Vesanoid' (acide tout-trans rétinoïque) a été évalué de façon rétrospective chez un petit nombre de patients.

Chez les personnes traitées aux doses quotidiennes recommandées de 'Vesanoid', les effets indésirables suivants ont été observés fréquemment (chez environ le quart des patients ou plus) : signes et symptômes d'hypervitaminose A (y compris xérodémie, sécheresse des lèvres et de la bouche, chéilite, éruption cutanée, œdème, nausées, vomissements et douleur dans les os). On peut également observer les effets suivants : céphalée, fièvre, frissons, fatigue, dorsalgie, douleur thoracique, dyspnée, toux, douleur abdominale, saignement dermique et élévation des taux sériques de triglycérides, de cholestérol et de transaminases.

Les effets indésirables suivants, dont la relation de cause à effet avec le traitement médicamenteux est considérée improbable, possible ou probable, ont été signalés chez moins

du quart de tous les patients atteints de LAP et traités avec 'Vesanoid' lors des essais cliniques :

Système nerveux autonome : tachycardie, hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices, pâleur, rougeur des extrémités.

Organisme entier : douleur généralisée, ballonnement abdominal, douleur post-traumatique, malaise thoracique, hypothermie.

Appareil cardio-vasculaire : insuffisance cardiaque, cyanose, hypertrophie du cœur, arythmies. Des cas de thrombose (tant veineuse qu'artérielle) touchant différents appareils organiques (par ex. accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, infarctus du rein) ont été signalés comme étant inhabituels (voir MISES EN GARDE).

Système nerveux central et périphérique : étourdissement, confusion, hypertension intracrânienne, sensation de tête légère, douleur au flanc, engourdissement des extrémités, anomalie de la démarche, faiblesse dans les jambes, réaction neurologique, douleur inguinale, anomalies du champ visuel, hyporéflexie, paresthésie.

Effets dermatologiques : prurit, transpiration plus abondante, alopecie, sécheresse du cuir chevelu, sécheresse nasale, troubles unguéaux, réaction de photosensibilité, xérophtalmie, érythème.

Appareil digestif : douleur abdominale, diarrhée, constipation, boutons dans la bouche, troubles gastriques, dysphagie, ulcération de la muqueuse buccale, stomatite, flatulence, ulcère, pancréatite, diminution de l'appétit.

Troubles métaboliques et nutritionnels : changement de poids, œdème des extrémités, acidose, goutte, déshydratation, surcharge liquidienne, face arrondie, élévation de la créatininémie.

Appareil locomoteur : douleur musculo-squelettique.

Plaquettes, saignement et coagulation : coagulation intravasculaire disséminée, saignement du nez et autres troubles hémorragiques, thrombose.

Troubles psychiatriques : faiblesse généralisée, anxiété, léthargie, dépression, malaise, insomnie, anorexie, agitation, oublis fréquents.

Système immunitaire : infection, septicémie, candidose.

Appareil respiratoire : épanchement pleural, congestion nasale, pharyngite, râle, insuffisance respiratoire, syndrome qui évoque l'asthme, pneumonie, détresse respiratoire, tachypnée, irritation du pharynx, infiltration pulmonaire, hypoxie, sinusite, asthme bronchique.

Organes des sens : vision brouillée, troubles visuels, photophobie, conjonctivite, vision affaiblie, changement de l'acuité visuelle, sensation d'oreilles bouchées, otalgie, bourdonnement d'oreille.

Appareil urinaire : dysurie, insuffisance rénale, infections des voies urinaires, miction fréquente, cystite.

La décision d'interrompre ou de poursuivre le traitement reposera sur une évaluation des bienfaits du traitement par rapport à la gravité des effets secondaires.

Expérience post-commercialisation

Troubles métaboliques et nutritionnels : Des cas occasionnels d'hypercalcémie ont été rapportés.

Troubles dermatologiques : On a signalé des cas peu fréquents de syndrome de Sweet et de rares cas d'érythème noueux.

Troubles hématologiques : De rares cas de thrombocytose ont été rapportés. On a signalé, dans de rares cas, une basophilie marquée avec ou sans hyperhistaminémie symptomatique, en particulier chez les personnes présentant la rare variante de LAP associée à une différenciation basophile.

Troubles locomoteurs : Une myosite a été signalée dans de rares cas.

Autres : De rares cas de vascularite, touchant le plus souvent la peau, ont été signalés.

On a peu d'information sur l'innocuité de l'acide tout-trans rétinolique chez les enfants. Quelques rapports ont fait état d'une toxicité accrue, notamment d'une augmentation de l'hypertension intracrânienne bénigne, chez les enfants traités par la trétinoïne.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage avec de l'acide tout-trans rétinolique, des signes réversibles d'hypervitaminose A (céphalées, nausées, vomissements, symptômes cutanéomuqueux) peuvent se manifester. La dose recommandée dans la leucémie aiguë promyélocytaire est le quart de la dose maximale tolérée chez les patients ayant une tumeur solide et une dose inférieure à la dose maximale tolérée chez les enfants. Il n'existe aucun traitement particulier du surdosage, mais il serait important de traiter le patient dans une unité spéciale d'hématologie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Chez les patients atteints de LAP, y compris les patients gériatriques et pédiatriques, on recommande une posologie quotidienne totale par voie orale de 45 mg/m² de surface corporelle, fractionnée en deux doses égales.

Chez l'adulte, cette dose correspond à environ 8 capsules. On recommande de traiter les enfants avec une dose de 45 mg/m² à moins qu'une réaction toxique importante n'apparaisse. Une réduction de la dose doit alors être envisagée, surtout en cas de céphalées rebelles.

Le traitement doit se poursuivre pendant 30 à 90 jours jusqu'à l'obtention d'une rémission complète.

Une fois la rémission complète obtenue, il faut instaurer immédiatement une chimiothérapie de consolidation incluant une anthracycline et la cytarabine (par exemple, trois cycles espacés de 5 à 6 semaines).

Si l'acide tout-trans rétinoïque seul induit une rémission, il n'est pas nécessaire d'en modifier les doses quand on lui ajoute une chimiothérapie.

L'effet des aliments sur la biodisponibilité de l'acide tout-trans rétinoïque n'a pas été déterminé. Vu que la biodisponibilité des rétinoïdes en général augmente en présence d'aliments, on recommande l'administration de l'acide tout-trans rétinoïque avec un repas ou peu après.

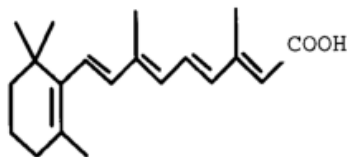
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom : trétinoïne

Nom chimique : acide 3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-enyl)nona-2,4,6,8 tout-trans tétraénoïque

Formule développée :



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

Poids moléculaire : 300,44

Description : Poudre cristalline jaune à orange pâle, très faiblement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et dans le chloroforme, très sensible à la lumière et à l'oxygène.

Composition : Chaque capsule contient 10 mg de trétinoïne. Ingrédients non médicinaux : huile de soja, gélatine, huile de soja partiellement hydrogénée, glycérol, cire d'abeille jaune, huile de soja hydrogénée, amidon hydrolysé et hydrogéné, sorbitol, oxyde de fer, mannitol, oxyde de titane.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à une température entre 15 et 30 °C dans un contenant hermétiquement fermé. Protéger de la lumière.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Les capsules 'Vesanoid' (acide tout-trans rétinoïque) sont offertes en flacons de 100.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Votre médecin vous a prescrit 'Vesanoid'. Les renseignements qui suivent vous aideront à mieux connaître ce médicament et vous indiqueront comment obtenir des résultats optimaux. Si vous avez des questions ou des préoccupations après avoir lu ces renseignements, faites-en part à votre médecin ou à votre pharmacien.

Qu'est-ce que la leucémie aiguë promyélocytaire?

- La leucémie aiguë promyélocytaire, ou LAP, est une forme de cancer du sang, caractérisée par une croissance non contrôlée de certains types de globules blancs anormaux.
- Les symptômes de la maladie comprennent un affaiblissement, une fatigue et une perte de poids.
- Le traitement fait appel à une chimiothérapie, à des transfusions sanguines et à des antibiotiques pour maîtriser l'infection.

Qu'est-ce que 'Vesanoid'?

- 'Vesanoid' est un médicament d'ordonnance, appartenant à la famille des rétinoïdes.
- Chaque capsule contient 10 mg de trétinoïne, la substance active, en plus des ingrédients non médicinaux ou inactifs suivants : huile de soja, gélatine, huile de soja partiellement hydrogénée, glycérol, cire d'abeille jaune, huile de soja hydrogénée, amidon hydrolysé hydrogéné, sorbitol, oxyde de fer, mannitol, oxyde de titane.

Quels sont les usages de 'Vesanoid' et comment agit-il?

- 'Vesanoid' est indiqué dans le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire. Il agit en arrêtant la croissance des cellules anormales du sang.

Qui devrait prendre 'Vesanoid'?

- 'Vesanoid' peut être utilisé chez les patients atteints de LAP qui n'ont jamais été traités, chez les patients qui n'ont pas répondu à leur traitement anticancéreux ou si la leucémie réapparaît malgré un traitement anticancéreux antérieur.
- 'Vesanoid' est prescrit sous la stricte surveillance d'un médecin qui a de l'expérience dans le traitement des cancers.

Que devez-vous dire à votre médecin avant de prendre 'Vesanoid'?

Avant d'entreprendre votre traitement par 'Vesanoid', ne manquez pas de mentionner à votre médecin si :

- vous avez déjà fait une mauvaise réaction à l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne) ou à l'un des ingrédients inactifs de 'Vesanoid';
- vous êtes allergique à d'autres médicaments, à certains aliments ou colorants;

- vous souffrez d'une autre maladie, par exemple une maladie des reins ou du foie;
- vous êtes enceinte, prévoyez une grossesse ou allaitez votre enfant;
- vous prenez des préparations vitaminiques ou des suppléments diététiques qui contiennent de la vitamine A. De fortes doses de vitamine A peuvent avoir certains des effets secondaires de 'Vesanoid'. Vous faites augmenter le risque d'effets secondaires si vous prenez en même temps de la vitamine A et 'Vesanoid';
- vous prenez d'autres médicaments, en particulier :
 - des médicaments utilisés pour traiter des troubles de la fibrinolyse, tels que l'acide tranexamique (Cyklokapron®[†]), l'acide aminocaproïque (Amicar®[†]) et l'aprotinine (Trasylol®[†]),
 - des contraceptifs oraux, car 'Vesanoid' peut réduire l'efficacité de certains contraceptifs à faible dose,
 - des antibiotiques, en particulier des tétracyclines, car ces produits peuvent accroître la pression intracrânienne s'ils sont pris en même temps que 'Vesanoid'.

Ces renseignements vous aideront, vous et votre médecin, à décider si 'Vesanoid' vous convient et expliquent les précautions à prendre au cours du traitement.

Comment faut-il prendre 'Vesanoid'?

Votre médecin vous a prescrit 'Vesanoid' après avoir étudié soigneusement votre cas. Ce médicament ne convient peut-être aux autres, même si leurs problèmes ressemblent aux vôtres. Ne donnez 'Vesanoid' à personne d'autre.

- Le nombre de capsules à prendre dépendra de votre surface corporelle, que votre médecin calculera. Prenez la dose que le médecin vous a prescrite deux fois par jour.
- Le traitement pourra durer entre un et trois mois, selon votre réponse. Si vous répondez complètement à 'Vesanoid', une autre cure suivra.
- Suivez à la lettre les directives de votre médecin. Évitez de dépasser la dose, la fréquence des prises ou la durée du traitement indiquées.
- Vous devrez passer un test de grossesse dans les deux semaines précédant le début du traitement par 'Vesanoid' pour confirmer que vous n'êtes pas enceinte. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse tous les mois durant le traitement.

Que faire si vous avez oublié une dose de médicament?

- Si vous avez oublié de prendre une dose de 'Vesanoid', prenez-la le plus tôt possible, puis reprenez votre horaire habituel. Si vous vous rappelez que vous avez oublié de prendre une dose, mais qu'il est presque temps de prendre la suivante, ne doublez pas la dose.

- Il serait bon de demander d'avance à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière que faire si vous sautez une dose.

Quels sont les autres points à ne pas oublier pendant que vous prenez 'Vesanoid' ?

- **'Vesanoid' peut causer des malformations congénitales. Le risque que votre enfant naisse avec des malformations si vous devenez enceinte pendant que vous prenez 'Vesanoid' est extrêmement élevé.** Ce produit ne doit donc pas être pris durant la grossesse. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devrez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant au moins un mois avant le traitement, durant tout le traitement et pendant au moins un mois après la fin du traitement.
- Il faudra cesser d'allaiter votre enfant si vous commencez à prendre 'Vesanoid'.
- Vous devrez passer des examens sanguins régulièrement et respecter tous les rendez-vous avec votre médecin.
- Votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines peut être amoindrie si vous prenez 'Vesanoid', surtout si vous éprouvez des étourdissements ou de violents maux de tête.

Quels sont les effets secondaires possibles de 'Vesanoid' ?

Tous les médicaments peuvent avoir des effets secondaires. Si vous ne vous sentez pas bien pendant que vous prenez 'Vesanoid', informez-en votre médecin ou votre pharmacien le plus vite possible.

Les effets secondaires les plus fréquents sont :

- sécheresse de la peau
- sécheresse de la bouche et des lèvres
- enflure de la bouche et des lèvres
- éruption cutanée
- tuméfaction
- nausées
- vomissements
- douleurs osseuses

Les effets secondaires moins fréquents sont :

- maux de tête

- frissons
- fatigue
- mal de dos
- douleur à la poitrine
- toux
- douleur à l'estomac
- dépression

Si vous souffrez de dépression ou si votre dépression s'aggrave, consultez votre médecin. Les signes de dépression sont les suivants : sentiment de tristesse, irritabilité, fatigue inhabituelle, problèmes de concentration, changement des habitudes de sommeil et perte d'appétit.

Quels sont les effets secondaires qui nécessitent des soins médicaux urgents?

Appelez votre médecin sur-le-champ si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- fièvre, difficulté respiratoire, essoufflement, vertige, étourdissements ou sensation d'évanouissement, enflure inhabituelle, prise de poids, difficulté à uriner, jaunissement de la peau ou des yeux.

Ces symptômes peuvent évoquer un syndrome de l'acide rétinoïque, qui constitue une urgence médicale et doit être traité dans les plus brefs délais.

- Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez 'Vesanoid' ou moins d'un mois après la fin du traitement, consultez immédiatement votre médecin, car 'Vesanoid' peut causer des malformations congénitales.

Si ces effets secondaires ou tout autre effet imprévu vous inquiètent, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Que faire en cas de surdosage ou de prise accidentelle de 'Vesanoid'?

- Contactez immédiatement votre médecin ou le centre antipoison de votre région si vous pensez avoir pris une quantité excessive de 'Vesanoid' ou si quelqu'un d'autre a ingéré le médicament par accident. Si vous êtes incapable de les joindre, rendez-vous immédiatement au service d'urgence d'un hôpital.

Comment manipuler et jeter 'Vesanoid' en toute sécurité?

- Évitez d'ouvrir les capsules de 'Vesanoid'.
- Assurez-vous de jeter le médicament dans un endroit hors de la portée des enfants.

Pour savoir comment vous débarrasser de 'Vesanoid', consultez votre pharmacien.

Comment entreposer 'Vesanoid'?

- Rangez le produit hors de la portée des enfants.
- Conservez-le à la température ambiante (15-30 °C) dans son contenant original étiqueté.
- Entreposez-le à l'abri de la chaleur et de la lumière directe.

Ce prospectus ne contient pas tous les renseignements connus sur 'Vesanoid'. Si vous avez d'autres questions ou des préoccupations au sujet de votre traitement, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

[†] Cyklokapron est une marque déposée de Pharmacia Aktiebolag, Amicar est une marque déposée de Wyeth-Ayerst, Trasylol est une marque déposée de Bayer Aktiengesellschaft.

PHARMACOLOGIE

GENRE DE TEST	ESPÈCE	POSOLOGIE	RÉSULTATS
Activité thérapeutique			
Effet sur les tumeurs transplantées	Souris Swiss femelle, rat Wistar	12,5 à 100 mg/kg/j p.o. ou i.p.	Aucun effet inhibiteur chez la souris sur le sarcome et les ascites d'Ehrlich, sur le sarcome Crocker S180, la leucémie L1210; chez le rat, sur le carcinosarcome Walker 256, l'épithélioma T8 de l'utérus (Guérin)
	Souris C57BL/6	45 µg/souris i.p. deux fois par semaine pendant 3 semaines	Diminution de la masse tumorale de 2,9 à 1,6 % du poids corporel; antagonisme de plusieurs changements immunosuppresseurs causés par la tumeur
	Souris DBA/2	1,5 ou 15 µg/souris s.c. par jour pendant 13 jours	Croissance renforcée des tumeurs P388
Effet sur les papillomes causés par un agent chimique	Souris Swiss femelle	100-400 mg/kg p.o. ou i.p. par semaine pendant 2 semaines; 20 ou 40 mg/kg/j p.o. pendant 2 ou 6 semaines	Régression liée à la dose des papillomes causés par le diméthylbenzanthracène ou l'huile de croton
Effet sur les cancers de la peau causés par un agent chimique	Souris Swiss femelle	400 mg/kg p.o. par semaine pendant 2 semaines	Stabilisation ou régression de 5 et 11 tumeurs, respectivement
		200 mg/kg p.o. toutes les 2 semaines durant la phase de promotion	Retard dans l'induction de tumeurs; incidence réduite de tumeurs causées par le diméthylbenzanthracène ou l'huile de croton
Effet sur les tumeurs de la vessie causées par un agent chimique	Rat Wistar-Lewis	2,5 ou 5 mg/kg de nourriture pendant 37 semaines	Réduction significative de l'incidence de tumeurs papillaires de la vessie causées par la N-méthyl-N-nitroso-urée
Effet sur la croissance et la différenciation des cellules (étude <i>in vitro</i>)	Épithélioma spino-cellulaire (sphéroïdes) du cou ou de la tête chez l'humain	10^{-10} à 10^{-6} M (0,3 ng/mL à 3 µg/mL)	Inhibition liée à la dose de la croissance et de l'expression des marqueurs de différenciation
Effet sur la prolifération des cellules (étude <i>in vitro</i>)	Cellules humaines HL60 (leucémie aiguë myéloïde), MCF-7 (carcinome mammaire) SCC4, SCC15, A431 (épithélioma spino-cellulaire)	3×10^{-9} à 3×10^{-5} M de trétinoïne (90 ng/mL à 90 µg/mL) seule ou combinée avec l'interféron-alpha	Inhibition de la prolifération, liée à la dose; l'interféron a amélioré les effets de la trétinoïne sur les cellules

Effet sur la différenciation des cellules (étude <i>in vitro</i>)	Cellules humaines HL60 (leucémie myéloïde)	10^{-9} à 10^{-6} M (3 ng/mL à 3 µg/mL)	Induction reliée à la dose de la différenciation des cellules
	Leucémie chez l'humain, lignée de cellules HL60, THP-1, U937	10^{-9} à 10^{-6} M (30 ng/mL à 3 µg/mL) de trétinoïne seule ou combinée avec PGE2	Induction des marqueurs cellulaires de la différenciation dans toutes les lignées cellulaires; effet additif en présence de la PGE2
	Cellules de la leucémie myélomonocytaire U937	10^{-9} à 10^{-6} M (3 ng/mL ou 3 µg/mL) de trétinoïne seule ou combinée avec les agents inducteurs AMPc	Induction de la différenciation, reliée à la dose; les agents inducteurs d'AMPc renforcent l'activité de la trétinoïne
	Cellules humaines HL-60 (leucémie aiguë myéloïde) et U937 (lymphome histiocytaire)	10^{-5} M (30 µg/mL) de trétinoïne seule ou combinée avec l'interféron-alpha/gamma, facteur stimulant de granulocytes, interleukine-alpha, interleukine 4, facteur alpha de nécrose tumorale	Induction de la différenciation dans les 2 lignées cellulaires; l'ajout des cytokines a provoqué des effets synergiques

Mode d'action

Caractérisation de la protéine cellulaire fixant les rétinoïdes (étude <i>in vitro</i>)	Grande variété d'espèces et de tissus	3×10^{-11} à $2,5 \times 10^{-7}$ M (0,09 ng/mL à 0,75 µg/mL)	Affinité de la protéine cellulaire fixant les rétinoïdes
	Hépatome HBV-positif et autres tissus	$2,5 \times 10^{-8}$ à 3×10^{-6} M (75 ng/mL à 9 µg/mL)	Induction de l'expression du gène CAT aux concentrations physiologiques
	Collection d'ADNc provenant de cellules humaines cancéreuses (MCF7, T47D) du testicule ou du sein	10^{-12} à 10^{-6} M (3 pg/mL à 3 µg/mL)	Induction reliée à la dose de l'expression du gène CAT
	RXR-alpha obtenu par expression du gène	10^{-7} (0,3 µg/mL)	Activité renforcée du RAR aux taux de trétinoïne qui n'activent pas RXR alpha
	RXR obtenu par expression du gène	10^{-5} M (30 µg/mL)	RXR joue un rôle central dans la voie de transmission des signaux de la trétinoïne
	Modèles de RXR, RAR construits en laboratoire	10^{-9} à 3×10^{-6} M (3 ng/mL à 90 µg/mL)	Faible affinité de fixation de la trétinoïne pour RXR-alpha; l'isomérisation de l'acide rétinoïque en 9-cis a produit un ligand ayant une grande affinité de fixation

Caractérisation de la protéine cellulaire fixant les rétinoïdes (étude <i>in vitro</i>) (suite)	Cellules provenant de patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire	10 ⁻⁹ M (3 ng/mL)	Le gène du RAR-alpha chez 6 des 8 patients a subi une translocation au chromosome 15
		non rapporté	Transcrits de fusion RARmyl et mylRAR observés dans les cas de leucémie aiguë promyélocytaire; les protéines chimériques ont des propriétés d'activation de la transcription modifiées
	Lignées cellulaires NBA (leucémie aiguë promyélocytaire)	non rapporté	Leucémie promyélocytaire chimérique - la protéine du RAR-alpha garde les domaines de fixation du RAR-alpha
	Cellules LAM3 provenant de patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire	non rapporté	Gène RAR-alpha réarrangé, conséquence d'une translocation t(15;17)
		10 ⁻⁹ à 10 ⁻⁵ M (3 ng/mL à 30 µg/mL)	Expression accrue du RAR-alpha
Degré d'expression de la protéine cellulaire fixant l'acide rétinoïque (CRABP étude <i>in vitro</i>)	Modèles de CRABP, RXR, RAR construits en laboratoire	10 ⁻² M (0,03 mg/mL)	Expression de CRABP en présence de RXR mais pas de RAR

Pharmacodynamie générale

Effets sur le système nerveux central	Souris, rat	100 mg/kg p.o.	Légère dépression du système locomoteur; aucun effet sur la narcose à l'hexobarbital, le réflexe de préhension/placement
Effets respiratoires et cardio-vasculaires	Chien, chat	Jusqu'à 1 000 mg/kg p.o.; 0,1 à 10 mg/kg i.v.	Aucun effet aux doses orales ou i.v. jusqu'à 1 mg/kg. À 10 mg/kg, effets biphasiques sur la tension artérielle, effets biphasiques sur la respiration, légère bradycardie; effets similaires produits par l'excipient
Effets sur le système immunitaire	Souris C57BL/6	50, 100 mg/kg i.p.	Aucun effet sur la réponse de cytotoxicité à l'administration de cellules de mastocytome P185x2
		0,05 ou 0,1 mg/souris/j (environ 2,8 ou 5,5 mg/kg/j) p.o. pendant 7 jours	Stimulation de la production d'anticorps contre des hématies de mouton ou le dinitrophénylamino-éthylcarbonylméthyl-Ficoll; aucun effet sur l'immunosuppression causée par le cyclophosphamide ou la cyclosporine A
		25, 100, 300, 800 µg/souris i.p. (environ 1,25, 5, 15, 40 mg/kg) par jour pendant 5 jours	Stimulation de la toxicité à médiation cellulaire après provocation avec cellules de myélome S194

Effets sur le système immunitaire (suite)	Souris C57BL/6 (suite)	100 µg/souris (environ 5, 1,25 mg/kg) i.p. par jour pendant 5 jours	Diminution des morts par leucémie après exposition à la radiation ⁶⁰ Co
		25, 100, 300 µg/souris i.p. (environ 1,25; 5; 15 mg/kg) par jour pendant 5 jours avant provocation, puis chaque jour pendant une semaine et ensuite 3 x/sem	Inhibition significative de la croissance des tumeurs (EL4), mais aucune guérison
	Souris C57BL/6, Balb/c	25, 100, 300 µg/souris/j (environ 1, 4, 12 mg/kg/j pendant 7 jours)	Stimulation de l'induction des cellules tueuses en réponse aux cellules de myélome S194; aucune amélioration de la réponse proliférative de la culture mixte des lymphocytes; aucune stimulation de la réponse lymphocytaire aux mitogènes
		5, 25, 100, 300 µg/souris i.p. (environ 0,25, 1,25, 5, 15 mg/kg) par jour pendant 5 jours, puis 3 x/sem. pendant 2 sem.	Inhibition de la croissance des tumeurs, reliée à la dose, chez 3 des 7 modèles de tumeurs (cellules S91, L33, E14); effet le plus marqué sur les tumeurs fortement immunogènes
		5, 25, 100, 300 µg/souris i.p. (environ 0,25, 5, 15 mg/kg) par jour pendant 5 jours ou 3 x/sem. pendant 1-3 mois	Stimulation de la toxicité à médiation cellulaire avec transfert de tumeurs allogéniques (S194) ou isogéniques (E14, S194)
	Souris C57BL/6J et BDF1	50, 100 mg/kg/j i.p. x 4 jours	Aucun effet sur le rejet des cellules C57BL/6J de la rate transplantées aux souris BDF1
	Souris (C57BL/6J x C3H/3B) F1	3,3, 33, 330, 3 330 µg injectés dans le coussinet plantaire	Effet adjuvant sur la réponse immunitaire
	Souris Balb/c	10, 30, 100, 300, 1 000 µg/souris i.p. (environ 0,5, 1,5, 5, 15, 50 mg/kg) par jour pendant 6 jours avant provocation	Amélioration de l'activité de neutralisation des cellules immunitaires anti-m-KSA de la rate de la souris Balb/c contre m-KSA
	Souris BDF1	100 mg/kg i.p.	Aucun effet sur la réponse mitogène à la phytohémagglutinine ou la concanavaline A administrée 1-25 jours après la trétinoïne
	Souris Füllinsdorf	100, 200 mg/kg/j p.o. x 4 jours; 50, 100, 200 mg/kg/j i.p. x 4 jours	Aucun effet constant sur le titre des IgG en réponse aux hématies de mouton ou aux lipopolysaccharides
	Rat Lewis	5, 150, 300 mg/kg au jour 9 à 11 après immunisation	Inhibition reliée à la dose des signes neurologiques de l'encéphalomyélite allergique expérimentale

Effets sur le système immunitaire (étude <i>in vitro</i>)	Lymphocytes humains	1-15 µg/mL	Augmentation reliée à la dose de l'effet mitogène de la phytohématagglutinine ou de la globuline de lapin anti-thymocyte humain; aucune modification de l'effet de la concanavaline A ni des mitogènes du pokeweed
	Cellules mononucléaires périphériques humaines	10 ⁻⁷ à 10 ⁻⁵ M (0,3 µg/mL à 30 µg/mL) cellules	Aucune augmentation de l'activité des cellules tueuses naturelles en réponse aux cellules K562, KG-1, MOLT-4, SK-N-SH et LA-N-5
Effets sur le métabolisme des lipides	Rat Füllinsdorf	1, 10 mg/kg, 2 x/jour, pour 5 doses	Élévation des triglycérides plasmatiques, reliée à la dose
	Rat Sprague-Dawley	33 µg/g de nourriture par jour, pendant 28 j; 33 µg/g de nourriture, 1 x/sem.; tous les animaux recevaient 1 % de cholestérol	Les doses quotidiennes ont augmenté les triglycérides sériques; les doses hebdomadaires ont réduit les taux de cholestérol hépatique et sérique totaux
		100 µg/g de nour. pendant 3 j.	Élévation de 2 fois du taux de sécrétion des triglycérides VLDL
		105, 210, 315 µg/g de nour. par jour pendant un max. de 8 j.	Hypertriglycéridémie à toutes les doses
		100 µg/g de nour. pendant 3 j.	Élévation des lipoprotéines VLDL et HDL; aucun effet sur le cholestérol sérique
		105 µg/g de nour. chaque jour pendant 1 ou 28 j.; 735 µg/g de nour. 1 x/sem. pendant 28 j.; tous les animaux recevaient 1 % de cholestérol	Élévation des triglycérides sériques; baisse des taux de cholestérol sérique et hépatique; effets réversibles
	Rat Wistar	5 mg/rat (environ 70 mg/kg) par jour pendant 2 j.	Inhibition des changements des lipides hépatiques causés par une carence en protéines
Lapin	16 mg (environ 5-6 mg/kg) p.o. 3 x/sem. pendant 70 j.	Inhibition de la formation des athéromes chez les animaux recevant un régime riche en cholestérol	
Autres effets - Absorption de la vitamine E	Rat Sprague-Dawley	4 mg/kg de nour. pendant un max. de 68 j.	Réduction du tocophérol plasmatique, causée par une plus faible absorption
	Rat	4 mg/kg de nour. pendant un max. de 28 j.	0,2 % d'acide taurocholique dans la nour. s'oppose à l'inhibition de l'absorption du tocophérol par la trétinoïne
Autres effets - hypervitaminose D	Rat Wistar	21,3 mg/kg/j. p.o. pendant 3 j.	Réduit la gravité de la néphrocalcinose et réduit la décalcification osseuse causée par 7,5 mg/kg de cholécalférol; aucun effet sur l'hypercalcémie

Autres effets - carence en vitamine A	Rat	40 µg/rat/j. pendant 5-13 j.	Inversion partielle du pourcentage de cellules kératinisées dans le vagin; habitudes d'accouplement irrégulières; effet léger ou aucun effet sur les taux de progestérone sérique chez les animaux présentant une carence en vitamine A
		40 µg/j (environ 0,2 mg/kg) pendant 30 j. avant chirurgie, 250 µg (environ 1,25 mg/kg) au jour 1 postopératoire, puis 100 µg/j (environ 0,5 mg/kg)	Augmentation nettement plus faible du poids du foie chez les animaux présentant une carence en vitamine A et recevant de la trétinoïne
		0,1 à 3 mg/j dans la nour. ou 2 doses par sem.	Résorption de tous les fœtus chez les femelles gestantes présentant une carence en vitamine A
	Rat Sprague-Dawley	5 µg/rat i.p. (environ 0,025 mg/kg)	Différenciation de l'épithélium vaginal chez les animaux présentant une carence en vitamine A
		10 mg/kg de nour. pendant 21 ou 29 j.	Spermatogenèse qualitativement normale mais quantitativement subnormale chez les animaux présentant une carence en vitamine A
		0,1 mg p.o.	Activation de la synthèse de 111 des 698 protéines testiculaires
	Rat Wistar	5 mg/kg de nour. ou 5 mg i.p., 1 ou 2 x/jour	Développement complet des spermatozoïdes chez les animaux présentant une carence en vit. A
	Rat Holtzman	50 µg p.o. 3 x/sem. pendant 15 sem.	Aucune inversion de la métaplasie utérine causée par la carence en vitamine A

Interactions médicamenteuses

AAS	Souris Swiss	30 mg/kg de trétinoïne i.p. par jour pendant 21 j. avec ou sans AAS 150 mg/kg p.o.	Réduction de la mortalité reliée à la trétinoïne; aucun effet sur la fréquence des fractures
AINS	Souris Swiss	14 mg/kg de trétinoïne i.p. par jour pendant 21 j. avec ou sans anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)	Les AINS ont réduit notablement la fréquence des fractures causées par la trétinoïne
Kétoconazole	Rat Wistar	200 ng (³ H) - trétinoïne i.v. après prétraitement par kétoconazole	Le kétoconazole a inhibé la formation des métabolites de la trétinoïne
Divers agents	Rat Wistar	0,1 mg/kg de trétinoïne i.v. après administration orale de : kétoconazole, R75251, aminoglutéthimide, cimétidine, itraconazole, métyrapone, saperconazole	Le kétoconazole et le R75251 ont élevé les taux de trétinoïne plasmatique; les autres agents n'ont provoqué aucun effet

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË

ESPÈCE	VOIE	PÉRIODE D'OBSERVATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	p.o.	24 heures 10 jours 14 jours	> 4 000 2 200-2 600 4 850
	i.p.	24 heures 10 jours 14 jours	> 4 000 790-1 230 520
Rats	p.o.	24 heures 7 jours 10 jours	> 4 000 7 100 2 000
	i.p.	24 heures 7 jours 10 jours	> 4 000 385 790
Rats nouveau-nés	p.o.	5 jours	225
Lapins	p.o.	14 jours	> 2 000

Les symptômes notés chez les souris et les rats comprenaient : sédation, perte de poils, dépression respiratoire, yeux encroûtés de sang, enflure des paupières, changements dans la texture cutanée, cachexie, diurèse, diarrhée et salivation.

TOXICITÉ À LONG TERME

ESPÈCE	POSOLOGIE	VOIE ET DURÉE	RÉSULTATS
Toxicité subchronique			
Souris Füllinsdorf	400 mg/kg/j	p.o. x 4 jours	Létalité à 100 %
Souris C57BL/6, BALB/c	0,3, 1 mg/souris (environ 12, 40 mg/kg/j)	7 jours	Réduction du poids du thymus à la faible dose; à la forte dose, réduction du poids du thymus et de la rate; perte pondérale de 20 %
Souris Swiss	10, 30, 60, 100 mg/kg/j ou 3, 6, 10, 30, 60 mg/kg/j	p.o. ou i.p. x 21 jours	DL ₅₀ 31 mg/kg i.p.; 23 % de mortalité aux doses orales élevées; fractures des os aux doses > 10 mg/kg p.o. ou > 3 mg/kg i.p.
Rat Wistar	21,3 mg/kg/j	p.o. 3 jours	Hyperémie glomérulaire, œdème glomérulaire, dégénérescence des cellules tubulaires
Rat	0,78, 1,56, 3,12, 6,25, 12,5 mg/kg/j	p.o. x 11 jours	Mort après 5 jours à forte dose; diminution du gain pondéral à toutes les doses; légère baisse de l'hématocrite; fractures des os à 1,56 mg/kg ou plus
	46,4, 100, 215, 464 mg/kg/j	p.o. x 11 jours	Aucune mortalité ni pathologie aux deux doses les plus faibles; 2 morts/10 après 11-12 j à 215 mg/kg; 8 morts/10 après 6-14 j à 464 mg/kg; modifications des os aux deux doses
	10 mg/rat/j (environ 50 mg/kg/j)	p.o. 14 jours	Élévations de la phosphatase alcaline et des transaminases sériques
Rat Wistar	15 mg/kg/j	p.o. x 4 semaines	Diminution du gain pondéral, fractures des os, baisse des globules rouges, de l'hématocrite, de l'hémoglobine et de l'albumine; augmentation du cholestérol, de la phosphatase alcaline, des globulines α et β
Rat Sprague-Dawley	0,5, 2 ou 5 mg/kg/j	p.o. pendant 4, 8 ou 12 semaines	Réduction de l'albumine sérique, liée à la dose; augmentation de la phosphatase alcaline sérique
Rat CFN	0,24, 1,2, 6 mg/kg	p.o. x 12 semaines	Aux 2 doses les plus élevées, augmentation du poids du foie et augmentation de la phosphatase alcaline sérique
Rat	2, 6, 20 mg/kg/j	p.o. x 13 semaines; sous forme de gouttelettes de gélatine	Fractures des os et faible tolérance à la dose élevée après 2-3 sem.; aux doses plus faibles, hyperplasie des éléments hématopoïétiques, légère augmentation des cellules Kupffer du foie, amincissement de l'épiderme
	0,4 ou 10 mg/kg/j	p.o. x 90 jours	À la dose élevée, augmentation de la phosphatase alcaline, baisse de l'albumine; baisse du cholestérol

ESPÈCE	POSOLOGIE	VOIE ET DURÉE	RÉSULTATS
Rat Sprague-Dawley	1, 4, 14 ou 50 mg/kg/j	p.o. x 13 semaines	Intolérance de la dose élevée; anémie, croissance réduite, augmentation de la phosphatase alcaline sérique, fractures des os, dégénérescence testiculaire à 14 mg/kg/j; diminution de l'hématocrite/érythrocytes, augmentation de la phosphatase alcaline à 4 mg/kg/j; baisse de l'hématocrite chez les femelles à 1 mg/kg/j
Cobaye	10 ou 50 mg/kg/j	i.p x 4 jours	Altérations rénales reliées à la dose : dilatation tubulaire, basophilie, minéralisation, adhésions glomérulaires
Chien	3, 10, 30 mg/kg/j	p.o. x 13 semaines	À 30 mg/kg/j, diminution du gain pondéral, eczéma subaigu, hyperacanthose, spermatogenèse, atrophie de l'épithélium tubulaire des testicules, hyperplasie des éléments hématopoïétiques; aucune mortalité
Toxicité chronique			
Rat	2,5 mg/kg ou 5 mg/kg de nourriture	dans la nourriture, 310-440 j ou 191 j	Dégénérescence des testicules

TÉRATOLOGIE ET REPRODUCTION

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION ET DURÉE	RÉSULTATS
Étude du segment I		
Rat Füllinsdorf	0, 0,5, 2, 5 mg/kg p.o. aux mâles pendant 10 sem. avant ou durant l'accouplement; aux femelles 2 sem. avant l'accouplement et durant la période de gestation/lactation	Aucun effet sur la fécondité ou la capacité de reproduction; mortalité accrue de la progéniture du groupe 5 mg/kg; aucune malformation signalée
Étude du segment II		
Souris Füllinsdorf	1, 3, 9, 17, 43, 86, 130 mg/kg p.o. pendant les jours 8-10 de la gestation	Tératogénicité reliée à la dose; résorption de tous les fœtus à 9 mg/kg ou plus; toxicité chez les mères aux doses > 3 mg/kg
	0, 1, 3, 10 mg/kg s.c. aux jours 7-16 de la gestation	Anomalies du squelette à 3 et 10 mg/kg; toxicité chez les mères, résorption des fœtus, aucune progéniture viable à la dose élevée
	0, 0,7, 2, 6 mg/kg/j p.o. aux jours 7-16 de la gestation	Tératogénicité reliée à la dose à 2 et 6 mg/kg/j; légère toxicité embryonnaire; tous les petits sont morts à 6 mg/kg/j; aucune toxicité chez les mères
Souris NMRI	5-30 mg/kg p.o. - 3 doses à intervalles de 6 h au jour 8 de la gestation	Fréquence de spina bifida aperta reliée à la dose et létalité embryonnaire

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION ET DURÉE	RÉSULTATS
Souris ICR	25-200 mg/kg p.o. aux jours 9, 10 ou 11 de la gestation	Fréquence accrue de polydactylie; pas de rapport dose-réponse clair
Souris CD-1	80 mg/kg p.o. au jour 9 de la gestation	Tératogénicité (spina bifida, anomalie de la queue, anomalie cranio-faciale)
Souris A/Jax	50-200 mg/kg p.o. aux jours 8,9 ou 10 de la gestation	Toxicité embryonnaire à 50 mg/kg; tératogénicité et létalité embryonnaire aux doses plus élevées
Souris Looptail	5 mg/kg i.p. au jour 8 de la gestation	Anomalies du tube neural
Rat Long-Evans	5 ou 10 mg/rat/j p.o. aux jours 9-11 ou 8-10 de la gestation	89-95 % de létalité embryonnaire si les doses sont administrées aux jours 9-11 de la gestation; 5 % de tératogénicité aux doses faibles, administrées aux jours 8-10 de la gestation
Rat Füllinsdorf	0, 2, 5, 10 mg/kg/j s.c. aux jours 7-16 de la gestation	Tératogénicité reliée à la dose; aucun effet sur la progéniture à 2 et 5 mg/kg/j; faible poids à la naissance et 50 % de mortalité pendant la période de lactation, à la dose élevée
Rat Sprague-Dawley	a) 25 mg/kg p.o. aux jours 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 de la gestation;	a) Taux de résorption maximal au jour 9;
	b) 3-25 mg/kg p.o. au jour 9 de la gestation	b) Létalité embryonnaire reliée à la dose; DL ₅₀ 12,3 mg/kg
	10-40 mg/kg i.p. au jour 8,5-9 de la gestation	Malformations maxillo-faciales; les doses plus élevées ont causé une résorption des fœtus
	5 mg/kg p.o. aux jours 8-10, 11-13, 14-16 de la gestation; 2,5 ou 5 mg/kg p.o. aux jours 11-13 ou 14-16, 2, 4 ou 6 mg/kg p.o. aux jours 14-16 de la gestation	Mortalité post-natale significative après 5 mg/kg aux jours 11-13 de la gestation; changements du comportement chez les petits exposés aux doses de 4-6 mg/kg/j
Hamster Golden Syrian	7-116 mg/kg p.o. aux jours 1-13 de la gestation	Tératogénicité et létalité embryonnaire reliées à la dose et au moment d'admin.; effet maximal : jour 7 de la gestation
Lapin Füllinsdorf	0, 0,7, 2, 6 mg/kg/j p.o. aux jours 7-19 de la gestation	Tératogénicité et augmentation significative des résorptions à 6 mg/kg/j; aucun signe d'anomalies du squelette ni de toxicité chez les mères
	0, 0,5, 1, 2 mg/kg/j s.c. pendant les jours 7-19 de la gestation	Légère diminution de gain pondéral chez les mères, résorption accrue, réduction du poids et de la survie des fœtus à 1 et 2 mg/kg/j; tératogénicité à la dose élevée
Lapin	5, 15, 25, 75 mg/kg/j p.o. pendant les jours 7-19 de la gestation	Doses de 25 et 75 mg/kg/j non tolérées; tous les fœtus abortifs au jour 19 à 15 mg/kg/j; à 5 mg/kg/j, tératogénicité chez 1/24 fœtus; 14/24 fœtus n'ont pas survécu 24 heures
Singe Cynomolgus	5, 10, 20 mg/kg/j, 1 x/jour pendant les jours 19-20 de la gestation et 2 x/jour aux jours 21-24 de la gestation	Toxicité embryonnaire selon la dose; tératogénicité à 10 mg/kg/j; toxicité chez les mères à 10-20 mg/kg/j
Singe Pigtail	a) 7,5 ou 10 mg/kg/j p.o. aux jours 18-44 de la gestation;	a) Fréquence élevée de malformations musculo- squelettiques cranio-faciales;
	b) 25-40 mg/kg pendant 2-15 jours	b) Aucune malformation mais 5/19 fœtus abortifs

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION ET DURÉE	RÉSULTATS
Singe Rhésus	20 ou 40 mg/kg/j entre les jours 17 et 45 pendant 4-8 jours	Les jours 24-35 de gestation sont les plus sensibles quant à la tératogénicité
	a) 20, 40 ou 80 mg/kg aux jours 20, 21 ou 22 de la gestation b) 30, 40 ou 80 mg/kg/j pendant 3 jours durant les jours 21-28 de la gestation	a) Aucune toxicité embryonnaire b) Avortement, térato-génicité
Étude du segment III		
Rat Füllinsdorf	0, 2, 5, 10 mg/kg/j p.o. du jour 16 de la gestation au jour 22 postnatal	Légère inhibition du gain pondéral chez les mères à la dose élevée; faible réduction (-12 à 16 %) du taux de survie de la progéniture; aucune modification fonctionnelle ou comportementale chez les petits

POUVOIR MUTAGÈNE

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION ET DURÉE	RÉSULTATS
<i>S. typhi murium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	4, 8 µg/plaque avec ou sans activation métabolique; 8 µg/plaque avec ou sans exposition au rayon UV	Aucun signe de mutagénicité signalé

POUVOIR CANCÉROGÈNE

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION ET DURÉE	RÉSULTATS
Souris SENCAR	0,3, 3, 30 µg/g de nourriture pendant 44 semaines	Absence de carcinomes à la dose élevée; aucun effet sur la fréquence des papillomes causés par le 7,12 diméthylbenz[a]anthracène + 12-0-tétradécanoyl-phorbol-13-acétate
Souris B6D2F1	30 mg/kg de nourriture pendant 12 mois	Fréquence accrue des tumeurs hépatiques causées par la diéthylnitrosamine; la trétinoïne seule n'a eu aucun effet

BIBLIOGRAPHIE

1. Adamson PC *et al.* Dose dependent pharmacokinetics of all-trans retinoic acid. *J Nat Cancer Inst* 1992;84:1332-5.
2. Breitman TR, Keene BR, Hemmit H. Retinoic acid-induced differentiation of fresh human leukaemia cells and the human myelomonocytic leukemia cell lines HL-60, U-937, and THP-1. *Cancer Surv* 1983;2:263-91.
3. Castaigne S *et al.* All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia: I. Clinical results. *Blood* 1990;76:1704-9.
4. Chytil F. Retinoic acid: biochemistry, pharmacology, toxicology and therapeutic use. *Pharmacol Rev* 1984;26:93S-100S.
5. Degos L *et al.* Treatment of first relapse in acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. *Lancet* 1990;336:1440-1.
6. Degos L *et al.* All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia, from clinical results to molecular biology. *Haematologica* 1991;76 (Suppl 4):55.
7. De Luca HF. Retinoic acid metabolism. *Fed Proc Fed Am Soc Exp Biol* 1979;38:2519-23.
8. De The H *et al.* The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukemia fuses the retinoic acid receptor α gene to a novel transcribed locus. *Nature* 1990;347:558-61.
9. De The H *et al.* The PML-RAR α fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. *Cell* 1991;66:675-84.
10. Fenaux P, Degos L. Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. *Leukemia Res* 1991;15:655-7.
11. Gerber LE, Erdman JW, Jr. Changes in lipid metabolism during retinoid administration. *J Am Acad Dermatol* 1982a;6:664-72.
12. Howard WB *et al.* Comparative distribution, pharmacokinetics and placental permeabilities of all-trans retinoic acid, 13-cis retinoic acid, all-trans-4-oxo-retinoic acid, retinyl acetate and 9-cis retinal in hamsters. *Arch Toxicol* 1989;63:112-20.
13. Huang ME *et al.* Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72:567-72.
14. Lefebvre P *et al.* Pharmacokinetics of oral all-trans retinoic acid in patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1991;5:1054-8.
15. Lucek RW, Colburn WA. Clinical pharmacokinetics of the retinoids. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:38-62.
16. Madani KA. Retinoic acid: A general overview. *Nutr Res* 1986;6:107-23.
17. Miller VA *et al.* Cytochrome P-450 inhibitors as modulators of all-trans retinoic acid metabolism. *Clin Res* 1993;41:25A.
18. Muindi J *et al.* Clinical pharmacology of oral all-trans retinoic acid in patient with acute promyelocytic leukemia. *Cancer Res* 1992;52:2138-42.
19. Smith MA *et al.* Phase I and pharmacokinetic evaluation of all-trans retinoic acid in pediatric patients with cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1666-73.
20. Warrel RP *et al.* Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all trans retinoic acid). *N Engl J Med* 1991;324:1385-93.