

RAPPORT D'EVALUATION REPRODUCTION-GROSSESSE-ALLAITEMENT

Isotrétinoïne pendant la grossesse : **Risque neuro-développemental en l'absence de malformations à la naissance**

Décembre 2020

Expertise externe (Gautier Sophie, CRPV de Lille)

SOMMAIRE

1.	CONTEXTE DE LA DEMANDE	3
2.	RENSEIGNEMENTS GENERAUX SUR LA SPECIALITE	4
2.1	Pharmacodynamie :	5
2.2	Pharmacocinétique (PC):	5
2.3	Effets tératogènes de l'isotrétinoïne	6
2.4	RCP des spécialités à base de la même substance active	8
3.	EVALUATION DE LA PRESENTE DEMANDE	9
3.1	Rappel de l'objectif.....	9
3.2	Méthodes	9
3.2	Données cliniques (cas rapportés et études)	9
3.2.1	Données des Centres Régionaux de Pharmacovigilance issues de la BNPV	9
3.2.2	Données issues de la base Eudravigilance	9
3.2.3	Données de la littérature	10
3.4	Données expérimentales précliniques et cliniques.....	10
3.5	Données mécanistiques	12
3.6	Autres données.....	14
4.	DISCUSSION / CONCLUSION	15
5.	Bibliographie.....	16
6.	Annexes	19

Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AUC	Aire sous la courbe (pour <i>Area Under the Curve</i>)
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSP	Comité Scientifique Permanent
EMA	European Medicine Agency
ENTIS	European Network of the Teratology Information Services
FDA	Food and Drugs Administration
FDR	Facteur de risque
GT	Groupe de travail
HAS	Haute Autorité de Santé
IMG	Interruption médicale de grossesse
IVG	Interruption volontaire de grossesse
OR	Odd ratio
RCIU	Retard de croissance intra utérin
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
PRAC	Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance à l'EMA
SA	Semaine d'aménorrhée
SNC	Système nerveux central
TND	Troubles neurodéveloppementaux

1. CONTEXTE DE LA DEMANDE

La présentation au comité scientifique permanent (CSP), formation signal de l'ANSM en janvier 2020 d'un cas marquant concernant une suspicion de troubles du spectre autistique chez un jeune enfant exposé *in utero* à l'isotrétinoïne, et né sans malformations, pose la question du risque de troubles neurodéveloppementaux (TND) isolés, sans malformations associées, en cas d'exposition *in utero* à l'isotrétinoïne et de l'information à apporter aux patientes.

Actuellement, il est bien admis que l'isotrétinoïne est un tératogène majeur. En lien avec les malformations cranio-faciales et du système nerveux central (SNC), caractéristiques du tableau tératogène de cette molécule et facteurs de risque reconnus de la survenue d'un TND (HAS 2020), des troubles neurodéveloppementaux ont été décrits chez les enfants exposés *in utero* (Adams *et al*, 1991 et 1993; Charadika *et al*, 2004 ; Suuberg *et al*, 2019). Le service anglais « National Teratology Information Service » signale dès 2001, en s'appuyant sur les quelques études prospectives disponibles, qu'en cas d'exposition fœtale à l'isotrétinoïne, 30% des enfants sans malformations majeures présentent un retard mental et que plus de 60% ont des fonctions neuropsychologiques altérées (Sladden 2007). Cette information d'un risque fonctionnel et pas uniquement structurel au niveau du SNC au cours de l'embryogénèse n'est pas mentionnée actuellement dans les RCP.

La problématique a été relevée par la FDA à partir de son programme de surveillance dédiée à l'isotrétinoïne "iPLEDGE" depuis 2005 ("Cases of IQ scores less than 85 with or without other abnormalities have been reported.") et par le laboratoire Pierre Fabre en 2018 (à partir de l'article de Rouzès et Jonville, 2014). Le PRAC s'est saisi de cette question en janvier 2019 (PSUSA/00010488/201805 - "Neurodevelopmental symptoms without evidence of central nervous system malformation in the children of women taking isotretinoin") et les données issues des essais cliniques, de la notification spontanée et de la littérature ont été revues. L'évaluation préliminaire du PRAC (PSUSA/00010488/202005) du 28 Septembre 2020, concluait que la relation causale entre TND sans malformations du SNC et exposition prénatale à l'isotrétinoïne ne pouvait être établie par manque de données (avis définitif le 26 novembre 2020). Le signal est toujours en cours à l'Europe.

Il a été décidé à l'issue du CSP signal de janvier 2020, de mener des investigations complémentaires sur les troubles neurodéveloppementaux, en raison des quelques données publiées et d'un rationnel pharmacologique possible. Ce travail s'intègre dans un cadre plus général de l'évaluation de la persistance du risque d'exposition *in utero* à l'isotrétinoïne.

Ce rapport présente la synthèse des données sur le risque de troubles neurodéveloppementaux, en dehors de malformations associées visibles à la naissance, après une exposition *in utero* à l'isotrétinoïne.

2. RENSEIGNEMENTS GENERAUX SUR LA SPECIALITE

	PRINCEPS	GENERIQUES
Nom commercial	Roaccutane ® (arrêt de commercialisation en France en 2008 et abrogation de l'AMM en 2010)	1) Contracné ® 2) Curacné ® 3) Isotrétinoïne Acnetrait ® 4) Procuta ®
DCI	isotrétinoïne	
Classe ATC	PREPARATIONS ANTIACNEIQUES A USAGE SYSTEMIQUE	
Forme pharmaceutique et dosage		Capsule molle 5, 10, 20 et 40 mg
Classe pharmacologique	rétinoïdes	
Indication(s)	acné sévère	
Condition de prescription et de délivrance (France)	prescription initiale réservée aux dermatologues	
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)		1) procédure nationale 2) Procédure de reconnaissance mutuelle / FR rapporteur 3) procédure nationale 4) procédure nationale
PSUR : EURD list, ¹ (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission		Oui - Estonie - 15/07/2020 - 1 an
Titulaire d'AMM / Exploitant		1) BAILLEUL S.A. 2) PIERRE FABRE DERMATOLOGIE 3) ARROW GENERIQUES 4) LABORATOIRES EXPANSCIENCE
Date d'obtention de l'AMM		28/12/2001
Date de commercialisation en France		1) 23/05/2005 2) 29/04/2002 3) 07/11/2014 4) 18/06/2002
SMR/ASMR		Important/ -

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910

2.1 Pharmacodynamie :

L'isotrétinoïne (ou 13-cis-retinoïde) est un stéréo-isomère de l'acide tout-trans rétinoïque (trétinoïne) (figure 1). Le mécanisme d'action exact de l'isotrétinoïne est complexe et n'est pas encore précisément élucidé.

Figure 1 (Wiegand *et al*, 1998)

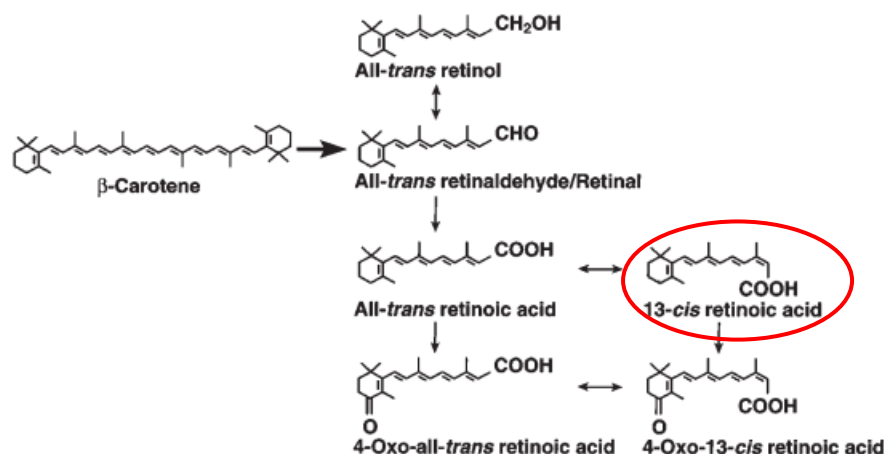


Fig. 1. Metabolic pathway on the formation of isotretinoin and its metabolites from dietary vitamin A and provitamin A carotenoids.

Les rétinoïdes, dont l'isotrétinoïne, exercent de nombreux effets au cours de l'embryogénèse, la reproduction, la régulation de l'inflammation, la croissance et la différenciation cellulaire. Leur rôle majeur dans la régulation génique est médié principalement par leur interaction avec les récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RAR) et le récepteur X des rétinoïdes (RXR) (<https://pharmacomedicale.org>).

La liaison du rétinoïde à son récepteur au sein du noyau cellulaire entraîne la formation d'un complexe hétérodimérique RAR/RXR. Une fois activé, ce complexe se comporte comme un facteur de transcription. Il se lie au promoteur du gène cible, l'élément de réponse à l'acide rétinoïque (RARE), et en stimule la transcription. Par cette voie, les rétinoïdes modulent des processus physiologiques variés, tels que la prolifération, la différenciation cellulaire et la régulation de l'inflammation au niveau cutané. Par leur impact sur la division et la différenciation, les rétinoïdes exercent également des effets sur la structure en couches de l'épithélium chez l'adulte et sur l'embryogénèse. Ce dernier point expliquerait leurs propriétés tératogènes (voir point 2.3).

2.2 Pharmacocinétique (PC):

Les principaux paramètres PC de l'isotrétinoïne et ses dérivés / métabolites sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 (Wiegand et Chou, 1998)

Table I. Important pharmacokinetic parameters of isotretinoin and its metabolites (mean $\pm$ SD)

	Isotretinoin	Oxo-isotretinoin	Retinoic acid*
Half-life (hr)	18.7 $\pm$ 6.2	29.2 $\pm$ 5.7	0.9 $\pm$ 0.4
C _{max} (ng/mL)	208 $\pm$ 91.8	473.2 $\pm$ 171.3	22.4 $\pm$ 15.0
C _{min} (ng/mL)	89.8 $\pm$ 48.7	387.9 $\pm$ 152.1	11.2 $\pm$ 5.6
T _{max} (hr)	4.5 $\pm$ 3.4	6.8 $\pm$ 6.5	4.5 $\pm$ 3.3

*Pharmacokinetic parameters were derived when all-trans-retinoic acid was administered directly to patients.

L'isotrétinoïne et ses métabolites passent à travers le placenta, à des concentrations inférieures d'un facteur 4 à celles retrouvées chez la mère, grâce à une régulation placentaire (données *in vitro* sur placenta humain ; Asai *et al*, 1993). Les propriétés PK de l'isotrétinoïne *versus* son isomère l'acide tout-trans rétinoïque sont relativement différentes (tableau 2) et interviennent dans le risque tératogène.

Isotrétinoïne pendant la grossesse :
Risque neuro-développemental en l'absence de malformations à la naissance (dec 2020)

Tableau 2 (Nau, 2001)**Table I.** Comparison between all-*trans*-retinoic acid and 13-*cis*-retinoic acid*

	All- <i>trans</i> - retinoic acid	13- <i>cis</i> - retinoic acid
Binding to CRABPs	+	–
Binding to retinoic acid receptors	+	–
Isomerization	+	+
Access to nucleus†	Limited	Extensive
Tissue distribution	Extensive	Limited
Placental transfer	Extensive	Limited
Half-life (human)	1 Hour	16 Hours

*Data from references 2-15.

†R. Rühl, M. Elmazar, H. Nau, unpublished data.

Ainsi, l'acide tout-trans rétinoïque serait principalement à l'origine des effets tératogènes (Adams *et al*, 1993), via une fixation aux récepteurs cellular retinoic acid– binding protein (CRABP), protéines de transport des acides rétinoïques, exprimées abondamment chez l'embryon en particulier au niveau du SNC en développement, de la région craniofaciale et des membres (Donovan *et al*, 1995). Cependant, un rôle propre de l'isotrétinoïne (et de son métabolite 13-*cis*-4-oxo-retinoic acid) est également évoqué (Tzimas *et al*, 2001). Chez l'homme, le risque tératogène de l'isotrétinoïne serait favorisé, en plus d'un transfert placentaire important, par son élimination lente, sa faible métabolisation par glucuronocouplage, sa faible fixation aux CRABP (et découlant, un possible accès direct au noyau cellulaire), et son isomérisation continue et importante en acide tout-trans rétinoïque (Nau 2001).

Les effets tératogènes varient selon les espèces, le passage transplacentaire et le métabolisme de l'isotrétinoïne étant différents en fonction de l'animal étudié ou chez l'humain, ce qui complexifie la transversalité des données animales (Nau, 2001 ; Alwan et Chambers, 2015). Le singe serait le modèle animal le plus approprié pour analyser les données.

Tableau 3 (Nau 2001)**Table II.** Species variation of 13-*cis*-retinoic acid teratogenesis, metabolism, and toxicokinetics*

Parameter	Mouse/rat	Rabbit	Monkey	Human
Clearance	Fast	Slow	Slow	Slow
AUC, half-life	Low	High	High	High
Placental transfer [§]	<0.1	<0.1	0.4	????
Maternal metabolism	β-glucuronide†	4-oxo‡	4-oxo	4-oxo
Low teratogenic dose (mg/kg)	75-150	10	2.5-5	0.4-1

*Data from references 2-14 and 19.

†13-*cis*-retinoyl-β-glucuronide.‡13-*cis*-4-oxo-retinoic acid.

§Embryonic tissue/maternal plasma control.

2.3 Effets tératogènes de l'isotrétinoïne

La présence de vitamine A et de ses dérivés rétinoïdes est physiologique, considérée comme essentielle pour le bon développement de l'embryon. Ainsi, les acides rétinoïques sont impliqués dans trois axes fondamentaux du développement du SNC : la stimulation de la croissance et la différenciation des sous types de neurones ; la migration des crêtes neurales ; la mise en place spécifique de l'axe rostrocaudal du SNC (cerveau antérieur, mésencéphale, cerveau postérieur, moelle épinière) (Maden et Holder, 1992 ; Piersma *et al*, 2017).

Ce sont les excès ou les déficits en vitamine A et dérivés qui peuvent être à l'origine des effets tératogènes (Nau, 1995 ; Collins et Mao, 1999). Le traitement par isotrétinoïne apporte un excès de dérivés rétinoïques, avec des concentrations environ 10 fois à 100 fois supérieures à la normale physiologique (figure 2 : étude clinique sur 30 hommes et femmes traités par isotrétinoïne pendant 3 à 5 mois pour acné à des doses de 0.5 to 1.0 mg/kg/jour (moyenne à 30 mg/j); Wiegand *et al*, 1998).

Figure 2 (Wiegand *et al*, 1998):

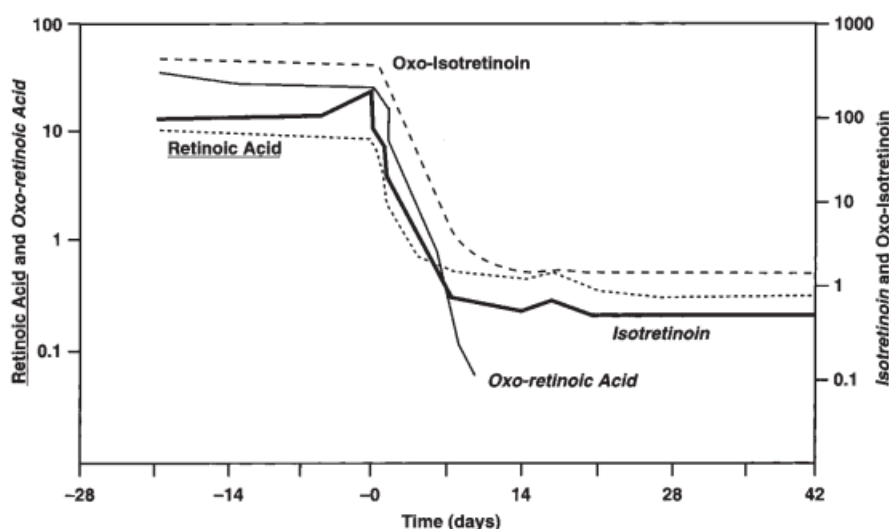


Fig. 3. Mean plasma concentrations of isotretinoin and its major metabolites during the last 4 weeks of treatment (*days -28 to -0*) with oral isotretinoin (normalized for a daily oral dose of 30 mg) and during 6 weeks after the end of treatment (*days 0 to 42*). For purposes of the graphic clarity, the actual datapoints are not shown. Please note the different y-axis scale (factor 10) for retinoic acid and isotretinoin.

Le syndrome malformatif induit par l'isotrétinoïne a été décrit en 1985 à partir d'une série prospective de 21 nouveau-nés malformés issus de 154 grossesses exposées entre J7 et J24 post-conceptionnel (Lammer *et al*, 1985). Ce tableau est spécifique et associe des malformations du système nerveux central, des malformations craniofaciales, cardiaques et du thymus (tableau 3) (Browne *et al*, 2014).

Tableau 4 (d'après Browne *et al*, 2014).

Box 2. Malformations associated with isotretinoin use	
Craniofacial defects:	
• ear defects • eye defects • cleft palate • micrognathia (small jaw) • depressed nasal bridge • dysmorphism • ocular hypertelorism (widely spaced eyes)	
Central nervous system defects:	
• microencephaly • facial nerve palsy • hydrocephalus • cortical and cerebellar defects	• hypoplasia of cerebellum, vermis agenesis • focal cortical agenesis • absent aqueduct • abnormal neuronal migration
Cardiovascular defects:	
• Fallot's tetralogy • septal defects • transposition of the great vessels and aortic arch hypoplasia	
Thymic abnormalities:	
• hypoplasia • aplasia and ectopia	

L'incidence des malformations secondaires à une exposition *in utero* à l'isotrétinoïne est admise comme élevée mais seules 2 petites séries prospectives ne totalisant qu'un peu plus d'une centaine de grossesses exposées permettent de l'estimer. L'incidence de ce syndrome malformatif était respectivement de 18 % (Lammer *et al*, 1987) et 28 % (Dai *et al*, 1992). En prenant en compte le nombre de femmes suivies dans ces 2 études, on peut estimer, en utilisant l'intervalle de confiance (IC) à 95 % d'une proportion, que l'incidence réelle des malformations se situe probablement entre 6 et 36 % (Rouzes et Jonville, 2014).

Le risque tératogène existe pendant le traitement et dans les 15 jours suivant son arrêt, temps de persistance dans l'organisme maternel de l'isotrétinoïne ou ses métabolites. On ne sait pas avec certitude s'il existe une période critique du risque malformatif majeur au cours de l'embryogénèse et il n'a pas été décrit de dose-seuil tératogène. Néanmoins, le risque peut être observé pour des expositions très courtes en début de grossesse (moins d'une semaine) (Dai *et al*, 1992).

Les mécanismes responsables de l'effet tératogène font intervenir des modifications de la migration et de la différenciation cellulaire. L'effet délétère de l'isotrétinoïne et de ses dérivés sur la migration des cellules de la crête neurale (avec mort cellulaire) expliquerait la survenue des malformations cranio-faciales, cardiaques et thymiques (Maden *et al*, 2002). Par ailleurs, les effets au niveau du cerveau postérieur (au niveau des rhombomères) pourraient provoquer des malformations du SNC à type d'hypoplasie cérébelleuse, agénésie du vermis, anomalies du pont et de la moelle épinière, hydrocéphalie mais également des anomalies de fonctionnement cérébral (Adams 2010).

2.4 RCP des spécialités à base de la même substance active

RCP consultés le 23 novembre 2020.

Spécialités (Procédure) (Pays, si nécessaire)	Rubrique 4.6 actuelle
CURACNE CONTRACNE PROCUTA	Grossesse La grossesse est une contre-indication <u>absolue</u> au traitement par isotrétinoïne (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »). La survenue, en dépit des mesures contraceptives, d'une grossesse au cours d'un traitement par isotrétinoïne ou dans le mois qui suit son arrêt, comporte un risque très élevé de malformations majeures et graves chez le fœtus. Les malformations fœtales associées au traitement par isotrétinoïne comportent des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, malformations ou anomalies cérébelleuses, microcéphalie), des dysmorphies faciales, des fentes palatines, des anomalies de l'oreille externe (absence d'oreille externe, conduit auditif externe petit ou absent), des anomalies oculaires (microphthalmie), cardio-vasculaires (anomalies cono-trunciales telles que tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, communications interventriculaires), des anomalies du thymus et des glandes parathyroïdes. Il existe également une augmentation du risque d'avortement spontané. En cas de survenue de grossesse chez une femme traitée par l'isotrétinoïne, le traitement doit être interrompu et la patiente doit être adressée à un médecin spécialiste ou compétent en tératologie pour évaluation et conseil. <u>Femmes en âge de procréer / Contraception :</u> Au minimum, les femmes en âge de procréer doivent utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace (dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisatrice telle que dispositif intra-utérin ou implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires (si leur efficacité dépend de l'utilisatrice/eur telles que contraceptif oral et préservatif). Une méthode de contraception doit être utilisée pendant au moins 1 mois avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 1 mois après l'arrêt du traitement par isotrétinoïne, même en cas d'aménorrhée (voir rubrique 4.4). Allaitement Etant une molécule hautement lipophile, l'isotrétinoïne passe très probablement dans le lait maternel. Compte tenu des effets secondaires potentiels chez la mère et l'enfant exposés, l'isotrétinoïne est donc contre-indiquée au cours de l'allaitement. Fertilité L'isotrétinoïne, aux doses thérapeutiques, n'affecte pas le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes et ne compromet pas la formation et le développement de l'embryon chez l'homme prenant de l'isotrétinoïne.

3. EVALUATION DE LA PRESENTE DEMANDE

3.1 Rappel de l'objectif

Synthèse des données sur le risque de TDN, en dehors de malformations associées visibles à la naissance, après une exposition *in utero* à l'isotrétinoïne.

3.2 Méthodes

▪ Données disponibles

- Revue de la littérature jusqu'au 28 novembre 2020 (réalisée par l'expert)
- Cas d'exposition *in utero* enregistrés dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) avec effets néonataux ;
- Données des laboratoires : cas comportant des effets en lien avec des TND chez l'enfant dans le cadre d'une exposition à l'isotrétinoïne en cours de grossesse. Requête entre 01/01/2012 (date de dernière enquête PV) et le 31/12/2019 et en dehors des cas BNPV ; revue de la bibliographie sur le sujet.

3.2 Données cliniques (cas rapportés et études)

3.2.1 Données des Centres Régionaux de Pharmacovigilance issues de la BNPV

Au niveau de la BNPV, on ne retrouve qu'un seul cas (le cas marquant évoqué dans l'introduction):

- Cas 1 : exposition à l'isotrétinoïne pendant les 6 premières semaines de grossesse. Le suivi échographique régulier n'a décelé aucune anomalie pendant la grossesse. Enfant né à terme. A 16 mois, pris en charge pour un état de mal fébrile, apathie et hypotonie. Crise généralisée tonico-clonique au cours de la prise en charge. L'enfant se déplace à 4 pattes et présente un retard au développement psychomoteur avec un syndrome pyramidal des deux membres inférieurs. A la suite de l'examen neurologique, un trouble du spectre autistique est suspecté. Angioscanner cérébral : normaux, absence de sténose ou occlusion. Scanner cérébral normal. Pas d'intoxication aux opioïdes. Pas d'infection à CMV, herpès et enterovirus.

3.2.2 Données issues de la base Eudravigilance

Dans la base Eudravigilance, 5 cas d'intérêt ont été identifiés, dont un cas issu de la littérature :

- Cas 2 : exposition à l'isotrétinoïne en début de grossesse (pour acné). Naissance avec retard de croissance, cardiomyopathie hypertrophique. Au fur et à mesure du développement, apparition d'un retard moteur et neurologique (persistants à 17 mois).
- Cas 3 : exposition à l'isotrétinoïne pendant les 5 premiers mois de grossesse (20mg/j). Pas de malformations observées à la naissance. Néanmoins difficultés de téter à la naissance (jugées non inquiétantes) et à 8 mois, confirmation par un neurologue d'un retard moteur (ne tient pas assis) et cognitif (ne comprend pas). Survenue de convulsions depuis l'âge de 7 mois. IRM et EEG normaux.
- Cas 4 : exposition maternelle à acitretine (pour ichtyose) jusqu'à 5 mois avant la conception. Naissance sans particularités ni malformations rapportées. Retard mental dès 3 ans, validé ensuite par les neurologues comme un déficit mental léger et des troubles cognitifs globaux.
- Cas 5 : exposition maternelle à l'isotrétinoïne jusqu'à 3 mois avant conception (40mg/j pour acné) puis à tazarotène 0,05% par voie topique jusqu'au premier mois de grossesse (deux applications par jour). Naissance sans problème, pas de malformations relevées. Hypotonie générale à 4 mois. Mise en évidence d'une hypoplasie cérébelleuse non repérée *in utero*.
- Cas 6 : issu de la littérature (Patraquim *et al*, 2013). Exposition à l'isotrétinoïne pendant les deux premiers mois de grossesse. Naissance sans particularité, pas de malformations relevées. Hypotonie globale à 7 mois mais EEG normal. A l'examen clinique, légère dysmorphie faciale. Retard psychomoteur à 19 mois. A l'IRM, anomalies : absence of vermix cerebelleux, dysplasie du mésencéphale avec péduncles cérébelleux supérieurs épaissis, diminution de l'épaisseur de la transition pons-mésencéphale, dysplasie de l'hémisphère cérébelleux droit, légère diminution de l'épaisseur du corps calleux et élargissement de l'espace sous-arachnoïdien péri-cérébral.

3.2.3 Données de la littérature

Concernant le risque de TDN en dehors de malformations associées visibles à la naissance après une exposition *in utero* à l'isotrétinoïne, la revue de littérature s'appuie surtout sur l'étude prospective de Adams et Lammer:

- Adams et Lammer (1991, 1993) : les résultats préliminaires sur 31 enfants âgés de 5 ans ayant été exposés *in utero* à l'isotrétinoïne pendant le premier trimestre *versus* un groupe témoin de 24 enfants montraient que 12 enfants (39%) présentaient une malformation majeure (dont 9 du système nerveux central [SNC], soit 29 %) et 16 enfants (52 %) avaient un quotient intellectuel (QI) inférieur à 85. Tous ceux qui avaient un QI < 70 (n = 6) avaient des malformations cérébrales majeures. Parmi les 10 enfants qui avaient un QI entre 70 et 85, 4 avaient une ou plusieurs malformations (dont une hypoplasie vermiennne) et 6 n'avaient aucune malformation, preuve pour les auteurs que l'isotrétinoïne peut engendrer des troubles neurodéveloppementaux sans malformation du SNC associée.
- Adams et Lammer (1995) : suivi longitudinal de 34 enfants exposés à l'isotrétinoïne en début de grossesse (jusqu'à 60 jours) *versus* un groupe témoin de 31 enfants non exposés (il s'agit de la même série, complétée, que celle de la publication de 1993). A l'âge de 5 ans, les performances sur l'échelle de Stanford-Binet IV (retard mental général) étaient altérées pour 13,6% des enfants exposés, et les performances QI étaient inférieures à la normale (de 70 à 84) pour 29,4% des enfants exposés. Au total, 43% des enfants exposés avaient une altération neurodéveloppementale *versus* 9,7 % chez les enfants non exposés. Par ailleurs, les enfants sans retard mental, mais avec un QI limite, présentaient des troubles de l'apprentissage (mémoire à court terme, fonctions visio-spatiales et organisationnelles), plus marqués pour les enfants exposés (16/26 ; 61,5%) que chez les enfants non exposés (14,3 %). Parmi les enfants exposés et présentant un QI limite, inférieure à la normale, on retrouve les 6 de la publication préliminaire de 1993 sans malformations du SNC ou cranio-faciales.

3.4 Données expérimentales précliniques et cliniques

Une sélection parmi les nombreuses données expérimentales sur le risque tératogène de l'isotrétinoïne, en lien avec la possibilité de TDN, est présentée ici :

- Données précliniques :

- Adams (2010) : revue des travaux chez le rat (en particulier, les équipes de Holson et de Coluccia). La sensibilité à l'acide tout-trans rétinoïde et 13-cis-rétinoïde est maximale aux jours 11 à 13 de gestation, avec pour les fortes doses (2,5, 5,0, or 10 mg/kg), une induction dose-dépendante de létalité, et aux faibles doses (2,5 mg/kg), une induction de dysfonction comportementale chez les petits à type de troubles moteurs (activité, coordination et apprentissage) et d'altération du comportement réflexe (propre au fonctionnement du cervelet). Il n'y a pas de malformations externes associées. Ces effets sont également observés pour une exposition plus tardive entre J14 et J16. De façon intéressante, il est montré à l'autopsie de ces animaux à 40 jours de vie, que les effets neurologiques ne sont pas en lien avec une anomalie (morphologie, poids, volume) des structures cérébrales, notamment du cervelet (étude *versus* groupe témoin non exposé).

L'auteur, qui fait une revue des données sur les rétinoïdes des années 1960 à 2010, conclut à partir des données préclinique, que retinol, all-transrétinoïc acid, and 13-cis-rétinoïc acid altèrent la croissance post-natale et le comportement des petits exposés à faible dose *in utero* (doses qui ne produisent pas de malformations ou de décès post-nataux). Les effets sur le comportement sont visibles à des doses plus faibles que celles sur la croissance. La sensibilité aux effets serait maximale aux jours gestationnels de 11 à 13 (équivalent chez l'homme du premier trimestre de grossesse). L'hypothèse soutenue est celle que les troubles étudiés dans ces études précliniques (malformations du SNC, mort post-natale, croissance post-natale et troubles de comportement) partagent des points communs dans leur mise en place au cours de l'embryogénèse et qu'ils résultent d'une expression des effets des rétinoïdes en continuum, dose-dépendants et dépendant de la puissance tératogène des rétinoïdes (tableau 5).

Tableau 5 (Adams 2010)

STRUCTURE-ACTIVITY AND DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS FOR PRENATAL RETINOID-INDUCED DEVELOPMENTAL TOXICITY

Time of Administration (Gestational Day)	Endpoint	Lowest Effective Dose of Retinol	Retinol* Potency Relative to All-Trans RA	Lowest Effective Dose of All-Trans RA	Lowest Effective Dose of 13-cis RA	13-cis Potency Relative to All-Trans RA
8-10	CNS malf./resorption	40 mg/kg	1/4	10 mg/kg	≥ 75	≤ 1/8
	Postnatal death	> 33 mg/kg	1/6	> 5 mg/kg	—	—
	Postnatal weight reduction	> 33 mg/kg	1/6	> 5 mg/kg	—	—
	Postnatal behavioral dysfunction	≥ 26 mg/kg	1/5	5 mg/kg	—	—
9-11 or 10-12	CNS malf./resorption	80 mg/kg	1/4	20 mg/kg	—	—
11-13	CNS malf./resorption	—	—	—	(> 150 mg/kg)†	(1/8)
	Postnatal death	(> 26 mg/kg)	1/5	≥ 5 mg/kg	≥ 125 mg/kg	1/25
	Postnatal weight reduction	≥ 26	1/5	≤ 5 mg/kg	> 100 mg/kg	1/20
	Postnatal behavioral dysfunction	≤ 26	1/10	≤ 2.5 mg/kg	≤ 100 mg/kg	1/40
14-16	CNS malf./resorption	—	—	—	—	—
	Postnatal death	> 26 mg/kg	‡	> 6 mg/kg	—	—
	Postnatal weight reduction	> 26 mg/kg	‡	≥ 6 mg/kg	—	—
	Postnatal behavioral dysfunction	> 26 mg/kg	‡	≥ 2.5 mg/kg	—	—

*A dose which is 1/4 the relative potency would need to be administered at a level 4 times higher than that for all-trans retinoic acid to produce comparable effects; †Values are extrapolated from marked effects on other endpoints; ‡Not estimated due to a very limited database and consequent poor definition of the lowest dose of retinol that would be effective.

- Makori *et al*, 2001 : revue et présentation de nombreux travaux chez le singe, avec un focus particulier sur le cerveau postérieur et le cervelet. Le développement cérébelleux est anormal chez le singe en cas d'exposition en préconceptionnel et en début de gestation à 2.5 mg/kg/jour d'isotrétinoïne (22 à 28% des singes concernés) (Hummler *et al.*, 1990; Korte *et al.*, 1993). Les malformations vont de l'hypoplasie légère à l'agénésie, en lien potentiellement avec des anomalies de migration des neurones corticaux (Coberly *et al.*, 1996). Dans son étude, Makori montre une troncature significative de la région mésencéphale-cerveau postérieur après exposition précoce *in utero* à l'isotrétinoïne. Des lésions du vermis foetal sont observées, à type d'inhibition de croissance au niveau antéro-postérieur, altération des feuillets, aplatissement des fissures, modification du développement de la couche de cellules corticales et anomalies de distribution des cellules neurales. Ces interférences avec le développement du cervelet, et notamment les lésions au niveau du vermis, peuvent expliquer, d'après les auteurs, des troubles fonctionnels précoces post-nataux.

• Données cliniques

- Zhang *et al*, 2009 : étude chez l'enfant de 2 ans de l'impact de la vitamine A sur le neuro-développement (langage et interactions sociales). Les auteurs ont étudiés 158 couples mère-enfant à la naissance, avec mesure de la vitamine A au sang de cordon et du ratio de son transport placentaire (vs les concentrations maternelles à la naissance). Les enfants étaient ensuite revus à l'âge de 2 ans et le neuro-développement était évalué par le Gesell Development Schedules (GDS) (évaluation de quotient de développement dans les domaines de la motricité, de l'adaptation, du langage, et des interactions sociales). Après ajustement sur les facteurs confondants, il est montré que le niveau de vitamine A (en particulier son déficit à la naissance) est associé à des modifications de développement (tableau 6), faisant la preuve que le statut de la vitamine A à la naissance, marqueur indirect du statut pendant la grossesse (mais également sûrement des deux années post-natales qui suivront) intervient directement sur le neuro-développement. Ces résultats avaient été montrés chez le rat par cette équipe.

Tableau 6 (Zhang 2009)

Table IV: Comparison of GDS DQ scores at 2 years of age by dividing cord vitamin A into high/low groups †

Group	Motor area ‡		Adaptive area		Language area ‡		Social area ‡		Average	
	Mean± SD	p	Mean± SD	p	Mean± SD	p	Mean± SD	p	Mean± SD	p
High (n=61)	98.32±6.83	0.7221	102.89±10.24	0.0476	102.05±8.36	0.0658	102.74±4.85	0.3960	101.59±5.31	0.0289
Low (n=53)	96.96±8.47		98.89±11.55		98.06±11.02		100.58±7.99		98.57±8.45	

†Using median of cord vitamin A level (0.65µmol/L) as dividing point

‡ Wilcoxon non-parameter tests were used for the different comparison of DQs domain scores between high and low cord serum vitamin A level; else by two-sample t-tests.

3.5 Données mécanistiques

Les acides rétinoïques contrôlent l'expression des gènes directement au niveau transcriptionnel, grâce aux récepteurs aux acides rétinoïques (RARs). La transduction du signal implique la liaison sur le récepteur nucléaire RAR, qui forme alors un complexe hétérodimère avec le récepteur retinoid X receptor (RXR), et module la transcription de nombreux gènes par fixation sur la séquence RARE des gènes cibles (Maden 2002 ; Cunningham et Duester, 2015 ; Fraser *et al*, 2020). On peut voir dans le tableau 7, les gènes qui sont modulés directement durant l'embryogénèse par les acides rétinoïques, et interfèrent avec la migration et la différenciation cellulaires. Nombreux sont ceux situés au niveau du cerveau postérieur, qui sont identifiés comme les gènes homeobox (HOX), dont la modulation par les rétinoïdes impacte le développement de cette structure chez les vertébrés (Marshall *et al*, 1996 ; Browne *et al*, 2014 ; Nolte *et al*, 2019). Cette modulation des voies de signalisation HOX par les rétinoïdes est particulièrement importante pendant les 4 premières semaines de grossesse, lors de la formation du cerveau postérieur et des arcs branchiaux embryonnaires et de la mise en place des cellules des crêtes neurales (Couly *et al*, 1994 ; Melnik 2019). Ces structures expriment toutes les CRABP et des récepteurs RAR, les rendant sensibles à des taux anormaux d'acides rétinoïques à des moments critiques du développement (Makori *et al*, 2001).

Tableau 7 (Cunningham et Duester, 2015)

Gene	Function during development	Modality	Type	RARE sequence 5'–3' consensus ¹⁵ :			Refs
				AGGTCA G T	N?	AGGTCA G T	
Cdx1-5'	Somitogenesis and neurogenesis	Activating	DR2*	GGGTCG	TG	ACCCCT ¹	110
		Activating	IR0*	GGGTCG		TGACCC	–
Cdx1-3'	Somitogenesis and neurogenesis	Activating	DR2	GGGTCA	AG	AGTTCA	111
Cyp26a1	Degradation of excess RA	Activating	DR5	AGTTCA	CCCAA	AGTTCA	97
Dbx1	Spinal cord interneuron development	Activating	DR2	TGTTCA	GC	TATTCA ¹	123,162
Drd2	Forebrain striatum development	Activating	DR3	GGGTCA	CCC	TGGCCA	131,132
Epo	Liver erythropoiesis and cardiac growth	Activating	DR2	GGGTCA	AG	AGGTCA	138
Fgf8	Body axis extension, somitogenesis and forelimb initiation	Repressive	DR2	GGGTCA	GC	AGTTCA ¹	30
Hnf1b	Hindbrain development	Activating	DR5	GGGTCA	CATTG	TGGTCA ¹	163
Hoxa1	Hindbrain development	Activating	DR5	GGTTCA	CCGAA	AGTTCA ¹	164,165
Hoxb1-5'	Hindbrain development	Repressive	DR2	AGGGCA	AG	AGTTCA ¹	31
Hoxb1-3'	Hindbrain development	Activating	DR2	AGGTAA	AA	AGGTCA ¹	166
Hoxb1-3'	Foregut and hindbrain development	Activating	DR5	GGTTCA	TAGAG	AGTTCA ¹	167
Hoxa3	Hindbrain development	Activating	DR5	GGTTCA	AGAAG	AGTTCA	115,168
Hoxb3	Hindbrain development	Activating	DR5	GGTTCA	AGAAG	AGTTCA	115,168
Hoxd3	Hindbrain development	Activating	DR5	GGTTCA	AGCAG	AGTTCA	168
Hoxa4-5'	Hindbrain, spinal cord, gut, lung and kidney development	Activating	DR5	AGGTGA	ACTTC	AGGTCA ¹	115,169
Hoxa4-3'	Hindbrain and spinal cord development	Activating	DR5	AGTTCA	CCGAG	AGGACA	115,168
Hoxb4-5'	Hindbrain and spinal cord development	Activating	DR5	GGGTGA	ACCGC	AGGTCA	170
Hoxb4-3'	Hindbrain and spinal cord development	Activating	DR5	AGTTCA	TGGAG	AGGCCA ¹	115,170,171
Hoxc4-5'	Hindbrain and spinal cord development	Activating	DR5	AGGTGA	AATGC	AGGTCA	168
Hoxc4-3'	Hindbrain and spinal cord development	Activating	DR5	GGTTCA	CGGGA	AGGACA	168
Hoxd4-5'	Anterior somite development	Activating	DR5	AGGTGA	AATGC	AGGTCA ¹	172
Hoxd4-3'	Hindbrain and spinal cord development	Activating	DR5	GGTTCA	CCCAG	AGGACA ¹	115,173
Hoxb5	Hindbrain and spinal cord development	Activating	DR5	GGATCA	CGCAG	AGGTCA ¹	170,174
Mmp11	Limb interdigital development (two RAREs 200 bp apart)	Activating	DR2	AGGTCC	TG	AGTTCA	88,89,175
		Activating	DR2	AGGTCC	CG	AGTTCA	88,89,175
Ngn2	Spinal cord development (two RAREs 52 bp apart)	Activating	DR5	AGTTCA	CGCTA	TGGACA ¹	122
		Activating	DR2	AGAACAA	AA	AGCTCA ¹	122
pou5f3	Maintenance of pluripotency	Repressive	DR2	CATTCA	CA	AATTCA ¹	100
Pax6	Spinal cord and motor neuron development	Activating	DR2	AGTTCA	GT	TAGTCA	44,98,123
Pitx2	Perioptic mesenchyme growth in the eye	Activating	DR5	AATTCA	TTAGA	AAGTCA	129
Rarb	RA signalling	Activating	DR5	GGTTCA	CCGAA	AGTTCA ¹	176
Stra8	Male meiosis	Activating	DR2	GGGTGA	AA	AGGTCA	16,144
Tgm2	Limb interdigital development	Activating	DR5	AGGTCC	CAGTG	GGGTCA	88,177
Wnt8a	Body axis extension and somitogenesis	Repressive	DR2	AGATCA	GA	AGTTCA	119

All RARE sequences are mouse except *pou5f3*, which is from zebrafish. *Cdx1*, caudal-type homeobox 1; *Cyp26a1*, cytochrome P450 26A1; *Dbx1*, developing brain homeobox 1; DR2, direct repeat with 2-bp spacer; DR3, direct repeat with 3-bp spacer; DR5, direct repeat with 5-bp spacer; *Drd2*, dopamine receptor D2; *Epo*, erythropoietin; *Fgf8*, fibroblast growth factor 8; *Hnf1b*, HNF1 homeobox B; *Hox*, homeobox; IR0, inverted repeat with 0 spacer; *Mmp11*, matrix metalloproteinase 11; *Ngn2*, neurogenin 2; *Pax6*, paired box 6; *Pitx2*, paired-like homeodomain transcription factor 2; *pou5f3*, POU domain, class 5, transcription factor 3; RA, retinoic acid; *Rarb*, retinoic acid receptor- β ; RARE, retinoic acid response element; *Stra8*, stimulated by retinoic acid gene 8; *Tgm2*, transglutaminase 2. *The *Cdx1* upstream RARE was originally proposed to be an IR0, but we suggest that it could fit the DR2 type because 7 of 12 bases match with consensus direct

Les conséquences de ces modulations peuvent expliquer des anomalies du développement du cerveau postérieur, structurelles à type de d'hypoplasie cérébelleuse, agénésie du vermis, anomalies du pont, de la moelle épinière et hydrocéphalie (Adams 2010), mais également fonctionnelles (Makori *et al*, 2001).

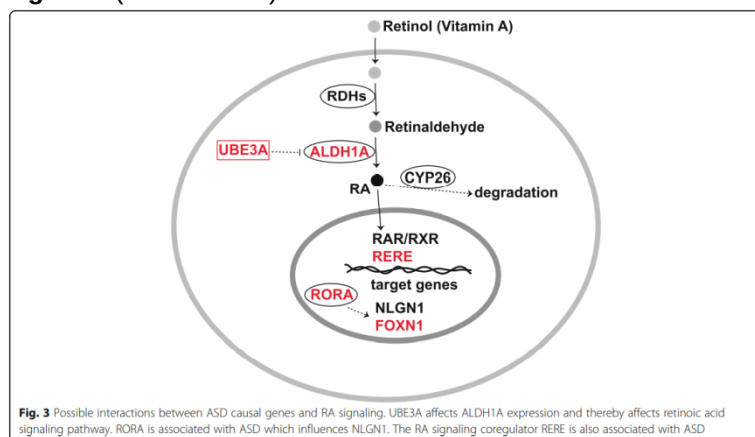
Coberly et Lammer (1996) rapportent ainsi le cas d'un enfant exposé *in utero* à l'isotrétinoïne en début de grossesse et né avec des malformations craniofaciales et de l'oreille. L'examen neurologique à la naissance est anormal (hypotonie avec hyperreflexie, problème de succion, troubles du sommeil) alors que l'EEG et le scanner cérébral sont parfaitement normaux. C'est seulement au décès de cet enfant (défaillance respiratoire à 14 semaines) que l'autopsie a permis de retrouver une anomalie structurelle (distorsion) du cerveau postérieur et de la moelle spinale antérieure, trop subtiles pour être visualisées en imagerie mais suffisantes pour expliquer des troubles neurologiques. Les auteurs discutent du rôle des rétinoïdes sur deux types de populations cellulaires, l'une au niveau des crêtes neurales, responsables des malformations craniofaciales, thymiques, et cardiovasculaires, l'autre au niveau du SNC, responsable des malformations du SNC et des troubles du comportement. Ils

soulignent le risque, en l'absence de ces malformations visibles, de passer à côté du diagnostic de tératogénicité de l'isotrétinoïne, d'autant plus que le tableau clinique peut évoquer celui de maladies génétiques.

Ce parallélisme entre tératogénicité de l'isotrétinoïne et certaines maladies avec ou sans malformations, et avec troubles du neurodéveloppement (syndrome de l'X fragile, maladie de Williams-Beuren, syndrome de Dandy-Walker) est fait depuis plusieurs années, et renforce d'ailleurs l'idée des chercheurs que les altérations morphologiques (anomalies cranio-faciales, du cerveau postérieur et malformations majeures d'organes) ont lieu précocément, au cours du premier mois de grossesse (Coberly *et al*, 1996 ; Adams 1996 ; Berenguer *et al*, 2018). Cette approche a déjà été réalisée pour le syndrome de Treacher Collins (autre maladie avec malformations craniofaciales) pour lequel l'implication de la voie de signalisation p53 (qui intervient dans l'homeostasie des cellules des crêtes neurales) a été montrée (Jones *et al*, 2008). L'isotrétinoïne est directement impliquée dans la modulation de cette voie de signalisation (Melnik 2019).

Avec l'autisme, l'approche est plus complexe. Une interaction de certains gènes dépendant des rétinoïdes (RA-synthesizing gene aldehyde dehydrogenase 1 family member A (ALDH1A) et RORA (pour RAR-related orphan receptor alpha)-regulated Forkhead Box N1 (FOXM1)) avec ceux impliqués dans l'autisme (Ubiquitin protein ligase E3A (UBE3A) notamment) a été montrée chez la souris et l'homme (Moreno *et al*, 2015 ; Kumar *et al*, 2019) (Figure 3)

Figure 3 (Kumar 2019)



3.6 Autres données

Dans le livre « médicaments et grossesse » de Jonville-bera et Vial, 2012, les atteintes fonctionnelles à type de retard global du développement, de difficultés d'apprentissage et de déficit de l'attention sont référencées avec l'étude de Adams et Lammer, en 1993.

Le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) précise dans la rubrique « Etat des connaissances » de l'isotrétinoïne, sur les aspects neurodéveloppemental : « Chez les enfants non malformés dont la mère a été exposée à l'isotrétinoïne par voie orale au 1er trimestre de la grossesse, un effet neurodéveloppemental n'est pas retenu à ce jour. » (annexe 1).

Le centre anglais UKTIS (référéncé notamment par le réseau européen d'informations sur les tératogènes (ENTIS)) précise dans les risques à l'exposition *in utero* à l'isotrétinoïne, le risque de troubles de l'apprentissage (annexe 2).

« What is the chance that taking isotretinoin tablets in pregnancy will cause learning problems in my child?

Isotretinoin tablets should not be taken at any stage of pregnancy because a baby's brain continues to develop right up to the end of pregnancy.

Isotretinoin taken during pregnancy can cause damage to a baby's developing brain that cannot be seen on an ultrasound scan but can lead to problems with learning. These learning problems can range from mild to very severe and have been seen both in children with structural birth defects caused by isotretinoin (listed above) and those who have no structural abnormalities. The chance of

learning and behavioural problems following exposure to isotretinoin in the womb is currently unclear as no studies have been able to accurately assess this.”

Le site Mothertobaby, référencé par le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et the Food and Drug Administration (FDA), mentionne également spécifiquement ce risque :

« Will taking isotretinoin have an effect on a baby's behavior and development?

Many of the exposed children will have moderate to severe behavioral problems and/or intellectual disability. These difficulties do not get noticed at birth, but are discovered in childhood. Other possible long-term effects on any exposed child are still unknown.” (annexe 3)

4. DISCUSSION / CONCLUSION

Un tératogène est défini comme un agent qui provoque après exposition *in utero* le développement anormal de l'embryon, de la mort aux troubles fonctionnels, en passant par les malformations et le retard de croissance (Alwan et Chambers 2015). A ce titre, l'isotrétinoïne est reconnu comme tel. Dans les troubles fonctionnels, sont inclus le retard mental, et les effets à long terme sur la cognition et le comportement.

En termes d'impact sur le neurodéveloppement, Goldberg a fait la synthèse des arguments sur le rôle des acides rétinoïdes (13-cis and 13-trans) au cours de la grossesse (Goldberg *et al*, 2012). Il reprend ainsi leurs différentes « qualités » en tant que tératogènes :

- passage placentaire et de la BHE avéré, molécules peu métabolisées et d'élimination lente, exposant l'embryon et le fœtus à des doses constantes, isomérisation permanente entre l'acide tout-trans rétinoïde et le 13-cs-rétinoïde (tous deux reprotoxiques) pour les caractéristiques pharmacocinétiques ;
- action notable pendant l'embryogénèse au niveau du cerveau postérieur, siège des fonctions motrices mais également impliqué dans la coordination, les fonctions exécutives, le langage, les mémoires de travail, l'attention...pour les caractéristiques pharmacodynamiques.

Les données cliniques sur TDN sans malformations associées sont certes peu nombreuses (1 BNPV, 4 Eudravigilance, 1 de Patraquim et les 6 de Adams et Lammer) probablement en raison de la méconnaissance de cet effet et de l'absence de poursuite de la grossesse dans la plupart des cas d'exposition *in utero*. L'extrapolation des nombreuses données expérimentales peut toujours être critiquée (même si le modèle singe semble approprié). Malgré cela, toutes ces données sont en faveur sur le risque potentiel de l'isotrétinoïne (et de son isomère l'acide tout-trans-rétinoïde) sur le développement neurologique des enfants exposés *in utero*. Le caractère associé ou non à des malformations est plus difficile à évaluer car effectivement, avec l'autopsie ou avec des techniques d'imagerie plus avancées, on peut voir, comme pour le cas de Patraquim, un des cas Eudravigilance et le cas de Coberly, que des malformations du SNC sont en fait présentes.

La fréquence de ce risque ne peut certainement pas être estimée, de même que la période à risque, qui pourrait néanmoins concerner particulièrement le premier mois de grossesse et la dose, qui pourrait être plus faible que la dose malformative mais qui amène, quelle qu'elle soit, à un excès de vitamine A et dérivés qui peut provoquer un déséquilibre physiopathologique.

Ce risque est considéré comme acquis par de nombreux auteurs et sites de références sur les tératogènes (Adams 2010 ; Diav-Citrin, 2011; Suuberg 2019 ; Gheysen et Kennedy, 2020). Certains soulignent la difficulté de mise en évidence *in utero* et soulèvent la question d'une information renforcée aux patients (Wilson *et al*, 2016).

Même si les données cliniques sont peu nombreuses, les éléments expérimentaux et pharmacologiques dont on dispose sont suffisants pour considérer que le risque de TND après exposition *in utero* à l'isotrétinoïne, avec ou sans malformation du SNC, est plausible. Il n'est toutefois pas possible d'estimer le niveau de risque. Le doute devant bénéficier aux patients, une information auprès des femmes concernées devrait être discutée, en particulier pour celles qui souhaitent poursuivre leur grossesse malgré une exposition à l'isotrétinoïne et en raison d'une échographie morphologique sans anomalie. Enfin, pour aller plus loin, une étude sur les enfants exposés *in utero* et nés, à partir des bases de données du SNDS par exemple, semble nécessaire, comme cela pu être fait pour l'acide valproïque

5. BIBLIOGRAPHIE

- Adams J, Lammer EJ (1993). Neurobehavioral teratology of isotretinoin. *Reprod Toxicol* ; 7: 175-7
- Adams J, Lammer EJ (1991). Relationship between dysmorphology and neuro-psychological function in children exposed to isotretinoin "in utero". In: Fujii T, Barr GJ, eds. *Functional neuroteratology of short-term exposure to drugs*. Tokyo: Tokyo University Press: 159-70
- Adams, J. (1993). Structure-activity and dose-response relationships in the neural and behavioral teratogenesis of retinoids. *Neurotoxicology and teratology*, 15(3), 193-202.
- Adams, J. (1996). Similarities in genetic mental retardation and neuroteratogenic syndromes. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 55(4), 683-690.
- Adams, J. (2010). The neurobehavioral teratology of retinoids: A 50-year history. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 88(10), 895-905.
- Adams, J., & Lammer, E. J. (1995). Human isotretinoin exposure: the teratogenesis of a syndrome of cognitive deficits. *Neurotoxicology and Teratology*, 3(17), 386.
- Alwan, S., & Chambers, C. D. (2015). Prenatal Exposures and Short and Long Term Developmental Outcomes: Identifying Human Teratogens: An Update. *Journal of pediatric genetics*, 4(2), 39.
- Asai, M., Faber, W., Neth-Jessee, L., di Sant'Agnese, P. A., Nakanishi, M., & Miller, R. K. (1993). Human placental transport and metabolism of all-trans retinoic acid in vitro. *Placenta*, 14, 25-33.
- Barbero, P., Lotersztejn, V., Bronberg, R., Perez, M., & Alba, L. (2004). Acitretin embryopathy: a case report. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 70(10), 831-833.
- Browne H, Mason G, Tang T (2014). Retinoids and pregnancy: an update. *The Obstetrician & Gynaecologist* ;16:7–11.
- CRAT https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=691
- Charakida, A., Mouser, P. E., & Chu, A. C. (2004). Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert opinion on drug safety*, 3(2), 119-129.
- Coberly, S., Lammer, E., & Alashari, M. (1996). Retinoic acid embryopathy: case report and review of literature. *Pediatric Pathology & Laboratory Medicine*, 16(5), 823-836.
- Collins, M. D., & Mao, G. E. (1999). Teratology of retinoids. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 39(1), 399-430.
- Coluccia A, Borracci P, Belfiore D, et al. (2009). Late embryonic exposure to all-trans retinoic acid induces a pattern of motor deficits unrelated to the developmental stage. *Neurotoxicology* 30:1120–1126.
- Coluccia, A., Borracci, P., Belfiore, D., Renna, G., & Carratù, M. R. (2009). Late embryonic exposure to all-trans retinoic acid induces a pattern of motor deficits unrelated to the developmental stage. *Neurotoxicology*, 30(6), 1120-1126.
- Couly, G., Coltey, P., Chéron, G., Abadie, V., Martelli, H., & Le Douarin, N. M. (1994). Rhombomères, code Hox, crête neurale et malformations de la face.
- Cunningham, T., Duester, G (2015). Mechanisms of retinoic acid signalling and its roles in organ and limb development. *Nat Rev Mol Cell Biol* 16, 110–123.
- Dai WS, LaBraico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 599-606
- Dai, W. S., LaBraico, J. M., & Stern, R. S. (1992). Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 26(4), 599-606.
- Diav-Citrin, O. (2011). Prenatal exposures associated with neurodevelopmental delay and disabilities. *Developmental disabilities research reviews*, 17(2), 71-84.
- Donovan, M., Olofsson, B., Gustafson, A. L., Dencker, L., & Eriksson, U. (1995). The cellular retinoic acid binding proteins. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 53(1-6), 459-465.

- Goldberg, J. S. (2012). Monitoring maternal beta carotene and retinol consumption may decrease the incidence of neurodevelopmental disorders in offspring. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 6, CMRH-S8372.
- HAS ; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque
- Holson RR, Adams J, Ferguson SA, et al. (1999). Gestational stage-specific effects of retinoic acid exposure in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 21:393–402.
- Holson RR, Adams J, Ferguson SA, et al. (2000). Retinoic acid exposure on gestational days 11 to 13 impairs swallowing in rat offspring. *Neurotoxicol Teratol* 22:541–545.
- Holson RR, Cogan JE, Adams J, et al. (2001). Gestational retinoic acid exposure in the rat: effects of sex, strain and exposure period. *Neurotoxicol Teratol* 23:147–156.
- Holson RR, Gazzara RA, Ferguson SA, et al. (1997a). Behavioral effects of low-dose gestational day 11–13 retinoic acid exposure. *Neurotoxicol Teratol* 19:355–362.
- Holson RR, Gazzara RA, Ferguson SA, et al. (1997b). A behavioral and neuroanatomical investigation of the lethality caused by gestational day 11–13 retinoic acid exposure. *Neurotoxicol Teratol* 19:347–353.
- Holson RR, Gazzara RA, Ferguson SA, et al. (1997c). Gestational retinoic acid exposure: a sensitive period for effects on neonatal mortality and cerebellar development. *Neurotoxicol Teratol* 19:335–346.
- Holson, R. R., Adams, J., & Ferguson, S. A. (1999). Gestational stage-specific effects of retinoic acid exposure in the rat. *Neurotoxicology and teratology*, 21(4), 393-402.
- Hummler H, Korte R, Hendrickx AG. (1990). Induction of malformations in the cynomolgus monkey with 13-cis retinoic acid. *Teratology* 42:263–272.
- Jones, N. C. et al (2008). Prevention of the neurocristopathy Treacher Collins syndrome through inhibition of p53 function. *Nat. Med.* 14, 125–133.
- Jonville-Béra, A. P., & Vial, T. (2012). *Médicaments et grossesse: prescrire et évaluer le risque*. Elsevier Masson.
- Kennedy, D., & Gheysen, W. (2020). An update on maternal medication-related embryopathies. *Prenatal Diagnosis*.
- Korte R, Hummler H, Hendrickx AG. (1993). Importance of early exposure to 13-cis retinoic acid to induce teratogenicity in the cynomolgus monkey. *Teratology* 47:37–45.
- Kumar, S., Reynolds, K., Ji, Y., Gu, R., Rai, S., & Zhou, C. J. (2019). Impaired neurodevelopmental pathways in autism spectrum disorder: a review of signaling mechanisms and crosstalk. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 11(1), 10.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al (1985). Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*; 313: 837-41
- Lammer EJ, Hayes AM, Schunior A, et al (1987). Risk for major malformation among human fetuses exposed to isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Teratology*; 35: 68A [abstract]
- Maden, M. (2002). Retinoid signalling in the development of the central nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(11), 843-853.
- Maden, M., & Holder, N. (1992). Retinoic acid and development of the central nervous system. *BioEssays*, 14(7), 431-438.
- Makori, N., Peterson, P. E., & Hendrickx, A. G. (2001). 13-cis-retinoic acid causes patterning defects in the early embryonic rostral hindbrain and abnormal development of the cerebellum in the macaque. *Teratology*, 63(2), 65-76.
- Marshall, H., Morrison, A., Studer, M., Pöpperl, H., & Krumlauf, R. (1996). Retinoids and Hox genes. *The FASEB Journal*, 10(9), 969-978.
- Melnik, B. C. (2019). New Aspects of Isotretinoin Teratogenicity. *Retinoids in Dermatology*.
- Moreno-Ramos OA, Olivares AM, Haider NB, de Autismo LC, Lattig MC (2015). Whole-exome sequencing in a South American cohort links ALDH1A3, FOXN1 and retinoic acid regulation pathways to autism spectrum disorders. *PLoS One*.;10:e0135927.
- MotherToBaby <https://mothertobaby.org/fact-sheets/isotretinoin-accutane-pregnancy/>
- Nau H (2001). Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all-trans-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol*; 45: S183-7
- Nau, H. (1995). Chemical structure—teratogenicity relationships, toxicokinetics and metabolism in risk assessment of retinoids. *Toxicology letters*, 82, 975-979.

- Nolte, C., De Kumar, B., & Krumlauf, R. (2019). Hox genes: Downstream “effectors” of retinoic acid signaling in vertebrate embryogenesis. *genesis*, 57(7-8), e23306.
- Patraquim, C., Silva A, Rocha M, Fernandes J, Pereira A (2013). Embryopathy to Isotretinoin: A clinical case. *Acta Pediatrica Portuguesa*; :44(5) ;S5)
- Pharmacomedicale.org ; <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/retinoides>
- Piersma, A. H., Hessel, E. V., & Staal, Y. C. (2017). Retinoic acid in developmental toxicology: teratogen, morphogen and biomarker. *Reproductive toxicology*, 72, 53-61.
- Rouzès A, Jonville-Béra AP (2014). Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 années de suivi [Exposure to isotretinoin during pregnancy in France: 25 years of follow-up]. *Thérapie*. Jan-Feb;69(1):53-63.
- Sladden, M. J., & Harman, K. E. (2007). What is the chance of a normal pregnancy in a woman whose fetus has been exposed to isotretinoin?. *Archives of dermatology*, 143(9), 1187-1188.
- Suuberg, A. (2019). Psychiatric and developmental effects of isotretinoin (retinoid) treatment for acne vulgaris. *Current Therapeutic Research*, 90, 27-31.
- Tzimas, G., & Nau, H. (2001). The role of metabolism and toxicokinetics in retinoid teratogenesis. *Current pharmaceutical design*, 7(9), 803.
- UKTIS <https://www.medicinesinpregnancy.org/Medicine--pregnancy/Isotretinoin-tablets/>
- Wiegand, U. W., & Chou, R. C. (1998). Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 39(2), S8-S12.
- Wilson, R. D. (2016). A preventable teratology: isotretinoin. *CMAJ*, 188(12), 901-901.
- Wołoszynowska-Fraser, M. U., Kouchmeshky, A., & McCaffery, P. (2020). Vitamin A and Retinoic Acid in Cognition and Cognitive Disease. *Annual Review of Nutrition*, 40, 247-272.
- Zhang, X., Chen, K., Wei, X. P., Qu, P., Liu, Y. X., Chen, J., & Li, T. Y. (2009). Perinatal vitamin A status in relation to neurodevelopmental outcome at two years of age. *International journal for vitamin and nutrition research*, 79(4), 238-249.

6. ANNEXES

Annexe 1 (CRAT)

Isotrétinoïne - Grossesse et allaitement

Mise à jour : 21 janvier 2020

ACNETRAIT® - CURACNE® - CONTRACNE® - PROCUTA® - ROACCUTANE® GEL

L'isotrétinoïne est un dérivé de synthèse de la vitamine A. C'est un isomère de la trétinoïne. L'isotrétinoïne est utilisée par voie orale ou cutanée dans le traitement de l'acné.

Sa demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 19 heures et celle de son principal métabolite de 29 heures.

Par voie cutanée, le passage systémique de l'isotrétinoïne est très faible.

Par voie orale, sa prescription et sa délivrance chez la femme en âge de procréer sont soumises à des conditions particulières ([cliquez ici \(https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Isotretinoine\)](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Isotretinoine)).

ETAT DES CONNAISSANCES

- Voie orale :

- Aspect malformatif

- L'isotrétinoïne par voie orale entraîne un syndrome malformatif dans environ 20% des cas. Le tableau associe une atteinte de différents organes, essentiellement :
 - Le cœur (cardiopathies conotruncales : tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux...).
 - Le système nerveux central (hydrocéphalie, agénésie du vermis, hypoplasie du cervelet ...).
 - L'oreille (anotie, microtie, aplasie du conduit auditif externe ...).
 - Le thymus (aplasie, ectopie, hypoplasie).

- La période à risque concerne essentiellement les deux premiers mois de grossesse.

- Aspect neurodéveloppemental

- Chez les enfants non malformés dont la mère a été exposée à l'isotrétinoïne par voie orale au 1er trimestre de la grossesse, un effet neurodéveloppemental n'est pas retenu à ce jour.

- Voie cutanée :

- Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'isotrétinoïne ou à la trétinoïne par voie cutanée sont nombreuses au 1er trimestre et **réassurantes** car aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.
-

EN PRATIQUE

L'isotrétinoïne par voie orale est tératogène. Elle est contre-indiquée pendant la grossesse.

- Prescription d'isotrétinoïne par voie orale chez la femme en âge de procréer

- La prescription et la délivrance d'isotrétinoïne par voie orale chez la femme en âge de procréer sont soumises à des conditions particulières ([cliquez ici \(https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Isotretinoine\)](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Isotretinoine)).

- En prévision d'une grossesse

- Voie orale :

- L'isotrétinoïne par voie orale doit être arrêtée et la contraception poursuivie **un mois** après l'arrêt du traitement (cf. Etat des connaissances).
 - Une conception est possible **un mois** après l'arrêt du traitement par voie orale.

- Voie cutanée :

- L'isotrétinoïne par voie cutanée pourra être poursuivie jusqu'au diagnostic le plus précoce possible de la grossesse.
- **Traiter une femme enceinte**
 - Par voie orale, l'isotrétinoïne **est contre-indiquée** en cours de grossesse.
 - Par voie cutanée, on préférera de principe une autre option thérapeutique en cours de grossesse, en particulier au premier trimestre : [cliquez ici](#).
- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement**
 - Arrêter immédiatement l'isotrétinoïne.
 - **Voie orale :**
 - En cas d'exposition à l'isotrétinoïne par voie orale au cours des deux premiers mois de la grossesse :
 - Le risque malformatif est important (cf. Etat des connaissances).
 - Si la grossesse est poursuivie, la surveillance prénatale sera orientée sur le cœur, le système nerveux central et les oreilles fœtales... (cf. Etat des connaissances).
 - Si une grossesse survient dans le mois qui suit l'arrêt du traitement, contacter le CRAT pour une évaluation au cas par cas ([cliquez ici](#)).
 - **Voie cutanée :**
 - **Rassurer** la patiente quant au risque malformatif de l'isotrétinoïne par voie cutanée.
 - Si la poursuite d'un traitement antiacnéique est nécessaire, on préférera une autre option thérapeutique en cours de grossesse, en particulier au premier trimestre : [cliquez ici](#).
- **Allaitement**
 - **Voie orale :**
 - Il n'y a pas de donnée sur isotrétinoïne par voie orale et allaitement
 - Les longues demi-vies plasmatiques d'élimination de l'isotrétinoïne et de son principal métabolite actif sont des facteurs de risque d'accumulation dans le lait et chez l'enfant allaité.
 - Il est préférable de ne pas utiliser l'isotrétinoïne par voie orale chez une femme qui allaite.
 - Pour les alternatives : Cf. [Antiacnéiques- Grossesse et allaitement](#)
 - **Voie cutanée :**
 - Il n'y a pas de donnée sur isotrétinoïne par voie cutanée et allaitement
 - Cependant, en raison du passage systémique très faible de l'isotrétinoïne par voie cutanée, son utilisation peut être envisagée en cours d'allaitement.
 - On évitera le contact de l'enfant avec la zone de peau traitée chez la mère.
 - En cas d'utilisation sur les seins, on nettoiera la peau avant chaque tétée.

Seuls quelques noms de spécialités sont mentionnés dans ce site. Cette liste est indicative et n'est pas exhaustive.

CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 PARIS
Fax : +33 (0)144735395 - Réservé au corps médical.
www.lecrat.fr (<http://www.lecrat.fr>)

Copyright CRAT 2020 - Tous droits réservés 2020 -

[About us](#)[Leaflets A to Z](#)[Studies & surveillance](#)[FAQ](#)[Links](#)[Feedback](#)

Isotretinoin tablets

(Date: May 2018. Version: 3)

[View printable version](#)

This factsheet has been written for members of the public by the UK Teratology Information Service (UKTIS). UKTIS is a not-for-profit organisation funded by Public Health England on behalf of UK Health Departments. UKTIS has been providing scientific information to health care providers since 1983 on the effects that medicines, recreational drugs and chemicals may have on the developing baby during pregnancy.

What are they?

Isotretinoin tablets (Roaccutane®) contain a form of vitamin A that is used in the treatment of severe acne.

Is it safe to take isotretinoin tablets during pregnancy?

No: Isotretinoin tablets must not be taken during pregnancy as they can cause severe birth defects and learning difficulties in the baby. There is no known safe dose of isotretinoin.

Women and girls who take isotretinoin tablets should be in a worldwide 'pregnancy prevention programme' (PPP). This means:

- agreeing to use reliable contraception (preferably 2 forms)
- having a negative pregnancy test one month before starting treatment
- having a negative pregnancy test before you start taking a repeat prescription
- having a negative pregnancy test one month after stopping treatment

It is advisable to first start taking isotretinoin tablets on day 2 or 3 of your period as you are unlikely to be pregnant if you are menstruating. Isotretinoin stays in the body for some time after you stop taking it so it is important to avoid getting pregnant for at least one month after the last dose.

What if I have already taken isotretinoin during pregnancy?

If you are pregnant or think you may be pregnant, you should stop taking your isotretinoin tablets and arrange to speak to your doctor or another health care provider. It is important that you let them know as soon as possible that you may be pregnant. They will then be able to advise you what you need to do next and make sure that you are aware of the choices available to you.

What is the chance that taking isotretinoin tablets in pregnancy will cause a miscarriage?

It is thought that around 3 out of every 10 women who take isotretinoin in early pregnancy and who choose not to terminate their pregnancies may miscarry. Studies from when isotretinoin tablets were first available found that around 6 out of every 10 women who took isotretinoin tablets in early pregnancy went on to have a miscarriage. The lower miscarriage rates seen today are probably because many women who become pregnant whilst taking isotretinoin tablets now choose to terminate the pregnancy.

One study has also shown that pregnant women who take isotretinoin tablets may have an increased risk of ectopic pregnancy.

What is the chance that taking isotretinoin tablets in pregnancy will cause birth defects in my baby?

It is thought that up to 1 in every 5 women who take isotretinoin during the first 12 weeks of pregnancy and who choose to continue their pregnancies will have a baby with one or more of the following structural birth defects or developmental problems:

- abnormally developed brain, eye or ear |
- unusual facial features
- cleft palate
- heart defects
- abnormally formed kidney, thymus or parathyroid gland
- learning difficulties

There is no known 'safe' period for isotretinoin exposure in pregnancy, and brief exposures of less than one week have been observed to cause birth defects. Because isotretinoin is cleared slowly from the body it is important to wait at least a full month after stopping treatment before becoming pregnant.

Can taking isotretinoin in pregnancy cause stillbirth, preterm birth, or low birth weight in the baby?

No studies have assessed the chance of these pregnancy outcomes in women taking isotretinoin in pregnancy.

What is the chance that taking isotretinoin tablets in pregnancy will cause learning problems in my child?

Isotretinoin tablets should not be taken at any stage of pregnancy because a baby's brain continues to develop right up to the end of pregnancy.

Isotretinoin taken during pregnancy can cause damage to a baby's developing brain that cannot be seen on an ultrasound scan but can lead to problems with learning. These learning problems can range from mild to very severe and have been seen both in children with structural birth defects caused by isotretinoin (listed above) and those who have no structural abnormalities. The chance of learning and behavioural problems following exposure to isotretinoin in the womb is currently unclear as no studies have been able to accurately assess this.

Will my baby need extra monitoring during pregnancy?

Women who have taken isotretinoin tablets in the month before or during the first 12 weeks of pregnancy and who decide to continue with their pregnancy should be offered a detailed ultrasound scan to look for birth defects. It is important to understand that scans are not able to pick up all birth defects and cannot predict whether a baby will have problems with learning.

Are there any risks to my baby if the father has taken isotretinoin tablets?

We would not expect any increased risk to your baby if the father took isotretinoin tablets before or around the time you became pregnant.

Who can I talk to if I have questions?

If you have any questions regarding the information in this leaflet, please discuss them with your healthcare provider. They can access more detailed medical and scientific information from www.uktis.org

Isotretinoin (Accutane®)

October 1, 2019

This sheet talks about exposure to isotretinoin in a pregnancy or while breastfeeding. This information should not take the place of medical care and advice from your healthcare provider.

What is isotretinoin?

Isotretinoin is a prescription medication taken by mouth to treat severe cystic acne that has not responded to other treatments. Isotretinoin is a form of Vitamin A. It has been sold under brand names such as Accutane®, Absorica®, Amnesteem®, Claravis®, Epuris®, Clarus®, Myorisan®, Sotret®, and Zenatane®.

How long after a woman stops taking isotretinoin should she wait to become pregnant? How long does isotretinoin stay in the body?

It is recommended that a woman wait one month after stopping isotretinoin before trying to become pregnant. Usually, isotretinoin is no longer found in a woman's blood 4-5 days after the last dose and most of its by-products should be gone within 10 days after the last dose. However, the time it takes isotretinoin to be cleared from the body can be longer in some people, which is why it is recommended to wait at least one month after stopping isotretinoin before trying to become pregnant.

Can isotretinoin make it more difficult to get pregnant?

Women who are trying to become pregnant should not be taking isotretinoin. There have been reports of irregular menstrual periods in some women taking isotretinoin. There are no reports of problems getting pregnant while taking isotretinoin.

I just found out I am pregnant. Should I stop taking isotretinoin?

Stop taking the medication right away. As soon as possible, call the healthcare provider who prescribed the isotretinoin and the healthcare provider who will be taking care of you during your pregnancy. Your healthcare team can talk with you about screening tests and ultrasounds. Ultrasound can detect many (but not all) birth defects. Ultrasound cannot tell if a child may have learning or developmental problems.*

Does taking isotretinoin cause an increased risk for miscarriage or infant death?

Miscarriage can occur in any pregnancy. However, the chance for having a miscarriage can be as high as 40% when a woman takes isotretinoin in early pregnancy.*

Can taking isotretinoin during pregnancy cause birth defects?

In every pregnancy, a woman starts out with a 3-5% chance of having a baby with a birth defect. This is called her background risk. Isotretinoin causes birth defects in more than 35% of infants whose mothers take the drug during pregnancy. The chance of having a baby with a birth defect applies even if the medication has been taken for a short time. Most of the infants with birth defects will have small or absent ears, hearing and eyesight problems. Life-threatening heart defects and fluid around the brain are other birth defects that have been seen in some infants. Some will have a small jaw, small head, cleft palate and some will be born with a small or missing thymus gland (a gland in our body that makes hormones).*

Will taking isotretinoin have an effect on a baby's behavior and development?

Many of the exposed children will have moderate to severe behavioral problems and/or intellectual disability. These difficulties do not get noticed at birth, but are discovered in childhood. Other possible long-term effects on any exposed child are still unknown.*

Can a woman still get a prescription for isotretinoin?

Isotretinoin can be prescribed under a special program called iPLEDGE™. Women MUST adhere to all requirements of the iPLEDGE program. Following are some of the requirements:*

- Women must be able to understand that severe birth defects can occur with use of isotretinoin.
- Women must receive and be able to understand safety information about isotretinoin and the iPLEDGE requirements.
- Women must sign an Informed Consent Form that contains warnings about the risks of using isotretinoin.
- Women must not be pregnant or be breastfeeding.
- Women must have two (2) negative pregnancy tests before starting isotretinoin.
- Women must have a pregnancy test every month during treatment, and a negative test a month after treatment.
- Women must use two (2) different forms of birth control at all times (unless woman agrees not to have sex) starting one (1) month before treatment continuing during treatment, and for one (1) month after treatment.
- Women must fill their prescription within 7 days after the health care provider visit.
- Women must agree to see their health care provider every month during treatment for a health check and to get a new prescription.

For more information about the iPLEDGE program call [1-866-495-0654](tel:1-866-495-0654) or visit the iPLEDGE website <https://www.ipledgeprogram.com>.

MotherToBaby recommends that women who are not sexually active still talk to their health care provider about using safe and effective birth control methods because almost 50% of all pregnancies are unplanned or unintended.