

Valproate de sodium, isotrétinoïne : quels bénéfices pour quels risques ?

BAILLIF Benoît, GOURJON Pierre, PICANT Valentin

Résumé : Depuis le scandale du thalidomide, l'évaluation du rapport bénéfice risque (BRR pour Benefit/Risk Ratio) est devenu une préoccupation importante. Elle débute dès l'étape de développement d'un médicament, et se poursuit après sa mise sur le marché.

De nombreuses méthodes existent pour l'évaluation du BRR, mais aucun consensus n'existe à ce jour. Il faut évaluer constamment ce BRR, car des risques peuvent être décelés une fois le médicament mis à la portée d'un grand nombre d'individus.

C'est le cas notamment de l'isotrétinoïne, une substance active utilisée dans le traitement de l'acné sévère, ou du valproate de sodium, autre substance utilisée comme thérapie de l'épilepsie.

L'isotrétinoïne semble agir contre l'acné en induisant l'apoptose des sébocytes SEB-1, réduisant la production de sébum. Le taux de réponse positive au traitement est d'environ 85 %. À côté de ce

bénéfice, on retrouve son effet tératogène avéré, ainsi que d'autres risques comme des problèmes cardiaques, des assèchements de la peau, ou de la dépression.

Le valproate de sodium exerce son effet sur le système nerveux central, lui conférant des propriétés anticonvulsives. Cette molécule exerce également un effet tératogène, se caractérisant par des anomalies congénitales ou neurologiques du fœtus. Également, il serait responsable de toxicités diverses (hépatique, endocrines...). D'autres bénéfices du VPA sont en cours de recherche, notamment sur des propriétés neuroprotectrices ou bien une activité anticancéreuse.

Tous ces bénéfices et risques pris en compte mènent à des restrictions quant à l'utilisation de ces molécules thérapeutiques par les autorités de santé.

Références:

Luteijn, J.M., White, B.C., Gunnlaugsdóttir, H., Holm, F., Kalogeras, N., Leino, O., Magnússon, S.H., Odekerken, G., Pohjola, M. V., Tijhuis, M.J., et al. (2012). State of the art in benefit-risk analysis: Medicines. *Food Chem. Toxicol.* 50, 26-32.

Radawski, C., Morrato, E., Hornbuckle, K., Bahri, P., Smith, M., Juhaeri, J., Mol, P., Levitan, B., Huang, H.-Y., Coplan, P., et al. (2015). Benefit-Risk Assessment, Communication, and Evaluation (BRACE) throughout the life cycle of therapeutic products: overall perspective and role of the pharmacoepidemiologist. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 24, 1233-1240.

Nelson, A.M., Gilliland, K.L., Cong, Z., and Thiboutot, D.M. (2006). 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J. Invest. Dermatol.* 126, 2178-2189.

Sébastien Chateauvieux, Franck Morceau, Mario Dicato, and Marc Diedrich (2010). Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010: 479364

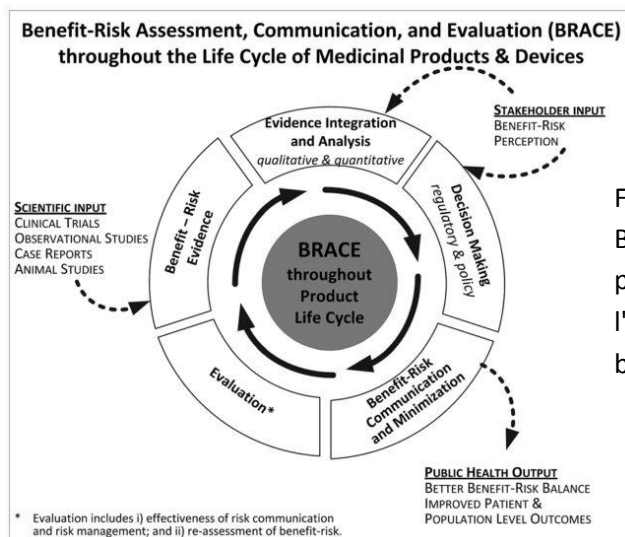


Figure : Principe du BRACE, une méthode pour standardiser l'évaluation du rapport bénéfices/risques

Sodium valproate, isotretinoin: what benefits for which risks?

BAILLIF Benoît, GOURJON Pierre, PICANT Valentin

Abstract: Since the Thalidomide scandal, the evaluation of the Benefit/Risk Ratio has become a major concern. It starts along the drug development step, and continues even after the product launch.

Many BRR evaluation methods exist, but no consensus exists yet today. The BRR must constantly be assessed, because new risks might be discovered after the drug reached a huge number of people.

It particularly happened to isotretinoin, an active substance used to treat severe acne, or to sodium valproate, another drug used to treat epilepsy.

Isotretinoin seems to reduce acne by inducing apoptosis in SEB-1 sebocytes, leading to a reduced sebum production. The overall response rate of isotretinoin is close to 85 %. Despite the benefits, it also shows a proved teratogenic effect, along with other side effects such as heart problems, skin dryness or depression.

Sodium valproate has an effect on central nervous system, giving it an

anticonvulsant effects. This molecule also has a teratogenic effect, which is characterized by birth defects or neuronal defects in embryos. Moreover, it seems to lead to various toxicity (liver, endocrine...). Others VPA benefits are being researched, particularly concerning neuroprotective properties or anticancer activity.

Each benefit and risk considered leads to restrictions about the use of the concerned drugs introduced by medical authorities.

Références:

Luteijn, J.M., White, B.C., Gunnlaugsdóttir, H., Holm, F., Kalogeras, N., Leino, O., Magnússon, S.H., Odekerken, G., Pohjola, M. V., Tijhuis, M.J., et al. (2012). State of the art in benefit-risk analysis: Medicines. *Food Chem. Toxicol.* 50, 26-32.

Radawski, C., Morrato, E., Hornbuckle, K., Bahri, P., Smith, M., Juhaeri, J., Mol, P., Levitan, B., Huang, H.-Y., Coplan, P., et al. (2015). Benefit-Risk Assessment, Communication, and Evaluation (BRACE) throughout the life cycle of therapeutic products: overall perspective and role of the pharmacoepidemiologist. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 24, 1233-1240.

Nelson, A.M., Gilliland, K.L., Cong, Z., and Thiboutot, D.M. (2006). 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J. Invest. Dermatol.* 126, 2178-2189.

Sébastien Chateauvieux, Franck Morceau, Mario Dicato, and Marc Diederich (2010). Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid. *J Biomed Biotechnol.* 2010: 2010: 479364

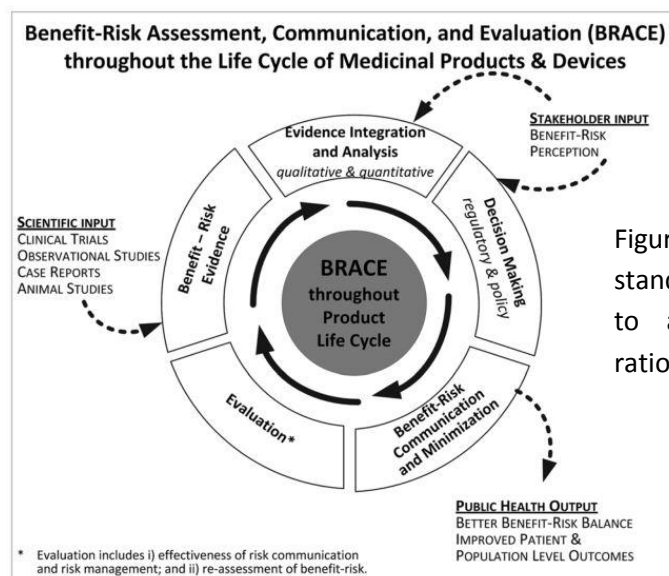


Figure : BRACE, a standardisation method to assess benefits/risks ratio