

COMMENT JE TRAITE...

Un psoriasis en plaques par l'association calcipotriol-dipropionate de bétaméthasone

F. HENRY (1, 2), C. FLAGOTHIER (3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (4, 5), G.E. PIÉRARD (6)

RÉSUMÉ : L'association du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone en une seule formulation topique est une avancée récente dans le domaine du traitement du psoriasis en plaques. Des études conduites dans l'esprit de la médecine basée sur l'évidence ont été publiées récemment. Nous en présentons une synthèse et une analyse critique en intégrant et traduisant les résultats afin de les appliquer en pratique quotidienne.

MOTS-CLÉS : *Calcipotriol - Psoriasis - Vitamine D3 - Dipropionate de bétaméthasone*

L'introduction d'un nouveau médicament fait toujours suite à un long processus stratifié de recherches et d'évaluations. Le parcours arrive à une étape décisive lorsque arrivent des arguments conformes aux principes de l'EBM (médecine basée sur l'évidence). Ce cheminement a été respecté pour la formulation topique associant le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone (Dovobet[®], LEO Pharma). Cette nouvelle combinaison de principes actifs est indiquée dans le traitement de la phase aiguë du psoriasis en plaques (1).

Le calcipotriol est un des analogues de la vitamine D3 qui sont utilisés par voie topique (2). La prolifération et la différenciation de l'épiderme psoriasique sont en partie normalisées. Les médicaments de cette classe influencent également les réponses immunitaires dans la peau. Aucun de leurs effets à répercussion clinique ne perturbe le contrôle de la calcémie. Des applications répétées de calcipotriol entraînent des phénomènes mineurs d'irritation (3, 4) qui ne sont cependant pas grevés de conséquences cliniques sérieuses.

Le dipropionate de bétaméthasone est un dermatocorticoïde puissant qui exerce une activité anti-inflammatoire importante dans la peau. Il est utilisé de longue date avec succès dans le traitement du psoriasis.

Depuis quelques années, certains cliniciens alternaient l'application du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone pour traiter des placards de psoriasis. Comme ces deux médicaments ne sont pas compatibles dans un seul excipient standard, il fallait les alterner dans le temps puisqu'il n'était pas possible de les combiner simultanément. Ce sont des progrès récents de la

TOPICAL TREATMENT OF PLAQUE TYPE PSORIASIS BY THE COMBINATION OF CALCIPOTRIOL AND BETAMETHASONE DIPROPIONATE

SUMMARY : The combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate in a single topical formulation is a recent advance in treatment of plaque type psoriasis. Studies rooted on evidence-based medicine have been recently published. We report a synthesis and a critical analysis, critical analysis of these investigations, and translate their data with a view to apply them in daily practice.

KEYWORDS : *Calcipotriol - Dermocorticosteroid - Psoriasis - Vitamin D3 analogue*

galénique qui ont permis d'associer ces deux principes actifs dans une formulation innovatrice. Le Dovobet[®] onguent contient 50 µg de calcipotriol et 500 µg de dipropionate de bétaméthasone par gramme de l'excipient. Il a été démontré que l'effet du dermatocorticoïde n'est pas affecté par le dérivé de la vitamine D3 (5).

Quelques études cliniques internationales et multicentriques ont été conduites en respectant les règles de l'EBM (6-10).

COMPARAISON DES PRINCIPES ACTIFS ISOLÉS (CALCIPOTRIOL ET DIPROPIONATE DE BÉTAMÉTHASONE) ET DES PRINCIPES ACTIFS RÉUNIS DANS LE DOVOBET[®] AU RYTHME D'UNE APPLICATION QUOTIDIENNE

Une étude menée chez 1.603 patients a permis de comparer l'efficacité et la tolérance d'une seule application quotidienne de Dovobet[®], de calcipotriol, de dipropionate de bétaméthasone et du véhicule de Dovobet[®] (8). L'étude était randomisée et contrôlée en double insu. Les évaluations ont été réalisées à l'inclusion et à la fin d'une, 2 et 4 semaines de traitement.

L'application du véhicule de Dovobet[®] seul a eu un impact positif sur la maladie puisqu'elle a conduit à une diminution du score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) de plus de 20% après 4 semaines de traitement. Le calcipotriol seul et le dipropionate de bétaméthasone seul, chacun en une application par jour, étaient significativement ($p < 0,001$) plus efficaces dans la réduction du score PASI que le véhicule (respectivement -46,1% et -57,2% *versus* -22,7% pour le véhicule). Le bénéfice de la combinaison des 2 principes actifs a été démontré puisqu'une application par jour de Dovobet[®] permettait une amélioration du score PASI (-71,3%) significativement plus importante ($p < 0,001$) qu'une application isolée de calcipotriol ou du dipropionate de bétaméthasone.

(1) Assistant de Recherche, (4) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (6) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie, Liège.

(2) Dermatologue, (3) Assistant clinique, (5) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

Des effets indésirables locaux ont été rapportés chez 6% des patients traités par Dovobet®, alors qu'ils étaient de 4,9% dans le groupe dipropionate de bétaméthasone, de 11% dans le groupe calcipotriol et de 13,6% dans le groupe contrôle recevant l'excipient seul.

COMPARAISON DU CALCIPOTRIOL, DU DIPROPIONATE DE BÉTAMÉTHASONE ET DE CES PRINCIPES ACTIFS RÉUNIS DANS LE DOVOBET® AU RYTHME DE 2 APPLICATIONS QUOTIDIENNES

Une étude portant sur 1.106 patients a comparé l'efficacité et la tolérance du Dovobet® en applications biquotidiennes à celles de ses principes actifs (6). Il n'y avait pas de groupe contrôle. Le profil de l'étude était par ailleurs similaire à celle rapportée ci-avant (8). A l'issue de la phase en double insu, l'amélioration moyenne du score PASI était de 74,4% pour le groupe Dovobet®, 61,3% pour le groupe dipropionate de bétaméthasone, 55,3% pour le groupe calcipotriol. Des effets indésirables ont été rapportés chez 8,1% des patients recevant du Dovobet®, 4,7% des patients sous dipropionate de bétaméthasone et 12% des patients sous calcipotriol. Un mois complémentaire de traitement par Daivonex® a permis de maintenir le résultat thérapeutique obtenu après un mois de traitement quotidien par Dovobet®.

Une autre étude fut menée chez 1.043 patients psoriasiques comparant les effets d'applications biquotidiennes de Dovobet®, du calcipotriol (Daivonex®), du dipropionate de bétaméthasone (Diprosone®) et du véhicule seul (9). Après 4 semaines de traitement, le score PASI était réduit de 73,2% dans le groupe Dovobet®, de 63,1% dans le groupe dipropionate de bétaméthasone, de 48,8% dans le groupe calcipotriol et de 28,8% dans le groupe contrôle recevant le véhicule seul. L'amélioration était déjà très importante après la première semaine de traitement, l'effet majeur étant de 48,1% pour le groupe Dovobet®. Des effets indésirables se sont manifestés chez 9,9% des patients traités par Dovobet®, 8,6% suite à l'application du dermo-corticoïde, 17,2% pour le groupe calcipotriol et 15,7% pour le groupe contrôle.

INFLUENCE DU RYTHME D'APPLICATION DE DOVOBET®

Une étude randomisée et contrôlée en double insu a eu pour objectif principal de comparer l'efficacité de 2 applications quotidiennes de Dovobet® par rapport à une seule application quotidienne de la même formulation (7). Les critères d'évaluation prenaient en compte le score de gravité clinique PASI ainsi que l'estimation de la

réponse globale au traitement. Quatre groupes de patients avaient été sélectionnés. Le premier groupe de patients a reçu une seule application quotidienne de ce médicament, la seconde application comportant seulement le véhicule de Dovobet®. Le deuxième groupe de patients a reçu 2 applications quotidiennes de Dovobet®. Le troisième groupe de patients a reçu deux applications quotidiennes de calcipotriol (Daivonex®). Le quatrième groupe témoin a reçu 2 applications quotidiennes du véhicule de Dovobet®. Au total, 828 patients ont été inclus. Ils présentaient un psoriasis étendu tout en restant accessible à un traitement topique. Leur score PASI moyen était de 10,5. L'efficacité et la tolérance de chacun des traitements ont été évaluées à l'inclusion ainsi qu'après une, 2 et 4 semaines de traitement.

La réduction de près de 30% du score PASI chez les patients du groupe témoin n'appliquant que le véhicule 2 fois par jour témoigne, s'il le fallait encore, de la nécessité d'avoir recours à des études contrôlées. En effet, au cours des études cliniques, l'observance des patients au traitement est souvent supérieure à la situation clinique habituelle. Le fait d'appliquer un véhicule à caractère placebo avec assiduité, a donc permis de diminuer le score PASI d'une manière importante. Chez les patients ayant reçu un des traitements avec ingrédients actifs, une diminution de plus de 60% du score PASI a été observée après un mois.

Une seule application de Dovobet® par jour a amené une amélioration du score PASI (-69,2%) significativement supérieure ($p < 0,001$) à celle observée avec Daivonex® (-61,4%) au rythme de 2 applications par jour. La différence d'amélioration apportée par une application mono- (69,2%) ou biquotidienne (-75,1%) de Dovobet® était à la limite de la significativité ($p = 0,052$). La société LEO Pharma a conclu qu'il n'est pas nécessaire d'appliquer Dovobet® à 2 reprises dans la journée. Le délai d'action de Dovobet® est rapide puisque, dès la première semaine d'application, le PASI avait diminué de près de 50%.

Des effets secondaires locaux ont été rapportés chez 12,5% des patients ayant reçu le véhicule de Dovobet® et chez 10 % des patients ayant été traités par Dovobet® en une ou 2 applications par jour. Les effets secondaires ont été plus fréquents avec Daivonex® (19,8%). Ainsi, l'addition d'un corticoïde à l'analogue de la vitamine D3 a permis de diminuer les réactions locales à type d'irritation.

EVALUATION DE LA PERTINENCE D'ALTERNER DOVOBET® ET DAIVONEX®

Une étude a été menée chez 972 patients psoriasiques afin d'évaluer l'intérêt d'alterner Dovobet® et Daivonex® dans une stratégie thérapeutique au long cours (10). L'étude randomisée comportait 3 groupes de volontaires qui se sont traités pendant 12 semaines. Le premier groupe a été traité quotidiennement par Dovobet® pendant 8 semaines et ensuite par Daivonex® pendant 4 semaines. Le deuxième groupe a reçu Dovobet® quotidiennement pendant 4 semaines. Les 8 semaines suivantes, Daivonex était appliqué 5 jours par semaine et Dovobet® les 2 autres jours, chacun une fois par jour. Le troisième groupe a appliqué Daivonex® de manière biquotidienne pendant 12 semaines. Les évaluations ont été réalisées après 1, 2, 4, 5, 8 et 12 semaines de traitement.

Les 3 schémas thérapeutiques ont apporté une amélioration, mais leurs cinétiques n'étaient pas parallèles. Les groupes 1 et 2 ont bénéficié d'une rapidité d'action similaire et plus rapide que celle du groupe 3. Les différences les plus importantes entre ces groupes se sont marquées entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine de traitement. Elles avaient disparu à la 12^{ème} semaine de traitement. Pour les 2 premiers groupes, l'amélioration maximale était atteinte après 1 mois et se maintenait les 2 mois suivants.

Les auteurs de cette étude ont choisi d'analyser les résultats obtenus après les 8 premières semaines de traitement. La réduction moyenne du score PASI était de 73,3% pour le groupe 1, 68,2% pour le groupe 2 et 64,1% pour le groupe 3. Un blanchiment des lésions presque complet à total était obtenu chez 55,3% des patients du groupe 1, 47,7% des patients du groupe 2 et 40,7% des patients du groupe 3. L'analyse statistique vue dans sa globalité désigne le traitement du groupe 1 comme étant le plus efficace.

Sur le plan de la tolérance, des effets indésirables ont touché 10,9% des patients du groupe 1, 11,5% de ceux du groupe 2 et 22,3% de ceux du groupe 3. Une différence significative était retrouvée entre, d'une part, le groupe 3, et d'autre part, chacun des groupes 1 et 2.

CONCLUSIONS

Les résultats apportés par les 5 études (6-10) soulignent l'intérêt de Dovobet® pour le traitement topique du psoriasis en plaques (11). La réduction moyenne de l'étendue et de la sévérité des lésions (score PASI) est rapide pendant les 2 premières semaines de traitement. Une ou 2 applications par jour ne semblent pas modifier cette cinétique d'installation qui aboutit à une

réduction du score PASI de 60% environ au bout de 2 semaines de traitement. Pendant les 2 semaines suivantes, l'amélioration se poursuit, mais à un rythme moins soutenu pour atteindre une réduction moyenne du score PASI d'un peu moins ou d'un peu plus de 70% selon que Dovobet® est appliqué 1 ou 2 fois par jour. Après 1 mois de traitement, on ne doit plus attendre d'amélioration supplémentaire par Dovobet®. Un traitement d'entretien avec Daivonex® permet de stabiliser l'amélioration clinique. La tolérance au Dovobet® est similaire à celle d'un dermocorticoïde, et bien meilleure que celle de Daivonex®.

RÉFÉRENCES

1. Henry F, Flagothier C, Delvoe P, et al.— Le médicament du mois. L'association calcipotriol-dipropionate de bétaméthasone (Dovobet®). *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 11, 893-895
2. Fogh K, Kragballe K.— Vitamin D3 analogues. *Dermatol Ther*, 1999, **11**, 20-31.
3. Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF, et al.— Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3 µg g-1 ointment and calcipotriol 50 µg g-1 ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. *Br J Dermatol*, 2003, **148**, 326-333.
4. Uhoda I, Quatresooz P, Hermanns-Lê T, et al.— Histometric assessment of psoriatic plaques treated by vitamin D3 derivatives. *Dermatology*, 2003, **206**, 366-369.
5. Traulsen J.— Bioavailability of betamethasone dipropionate when combined with calcipotriol. *Int J Dermatol*, 2004, **43**, 611-617
6. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, et al.— A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Dermatol Venereol*, 2002, **82**, 131-135.
7. Guenther L, Cambazard F, van de Kerkhof PCM, et al.— Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris : a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol*, 2002, **147**, 316-323.
8. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, et al. — A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet™) is an effective once daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology*, 2002, **205**, 389-393.
9. Papp KA, Guenther L, Boyden B, et al.— Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2003, **48**, 48-54.
10. Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H, et al.— Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2004, **150**, 1167-1173.
11. Fenton C, Plosker GL.— Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate : A review of its use in the treatment of Psoriasis Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*, 2004, **5**, 463-478.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège