

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## L'association calcipotriol-dipropionate de bétaméthasone (Dovobet®)

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

**RÉSUMÉ :** Le traitement topique du psoriasis bénéficie de l'utilisation alternée de dermocorticoïdes et d'analogues de la vitamine D3. Une formulation galénique innovatrice permet maintenant de les combiner lors de chaque application. L'onguent Dovobet® (LEO Pharma) associe 50 µg/g de calcipotriol à 0,5 mg/g de dipropionate de bétaméthasone. Cette formulation renforce l'action thérapeutique du calcipotriol, tout en diminuant la réaction irritative inflammatoire de ce médicament et en n'aggravant pas le potentiel atrophogénique du dermocorticoïde.

### OBSERVANCE DU TRAITEMENT CHEZ LE PATIENT PSORIASIQUE

Il n'est pas rare que les patients psoriasiques négligent leur traitement. Le plus souvent, la raison est la faible surface cutanée atteinte par le psoriasis. En effet, beaucoup de patients sont habitués à vivre avec des lésions peu nombreuses, peu épaisses, peu affichantes et limitées aux zones bastions de la maladie, en particulier les coudes et les genoux. Le patient a, de longue date, pris l'habitude de gérer sa maladie au quotidien et n'est pas trop importuné par elle. Le besoin de soins n'est ainsi pas ressenti et le patient ne consulte pas toujours.

Dans d'autres circonstances, l'interruption des soins peut être liée au découragement des patients. En effet, la chronicité de la maladie impose un traitement quotidien pendant des semaines et des mois, selon des modalités plus ou moins complexes. Une telle chronicité, combinée à une certaine complexité de traitement et à la rémanence courte des rémissions obtenues incitent au découragement des patients. Ceux-ci, dans un fol espoir, espèrent toujours obtenir des résultats thérapeutiques qui se maintiennent dans le temps avec un seul traitement, ce qui reste souvent utopique. Ils espèrent toujours le «remède miracle», qui mènerait à une guérison définitive et non à un blanchiment transitoire. Dès lors, ils fondent souvent beaucoup d'espoir dans les nouveaux traitements.

Si elles sont patientes, beaucoup de personnes souffrant de la forme commune de psoriasis bénéficient de traitements topiques (fig. 1). Cependant, la peur des effets secondaires peut

**THE CALCIPOTRIOL-BETAMETHASONE DIPROPIONATE ASSOCIATION SUMMARY :** The topical treatment of psoriasis benefits from the alternate use of dermocorticosteroids and vitamin D3 analogues. A new galenic formulation allows to combine them in a single application. Dovobet® (LEO Pharma) ointment is the association of calcipotriol 50 µg/g with betamethasone dipropionate 0.5 mg/g. This formulation boosts the therapeutic activity of calcipotriol. It also decreases the irritative inflammatory reaction due to calcipotriol without increasing the atrophogenic risk of the dermocorticoid.

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

conduire à l'interruption prématurée des soins. Pour éviter cet écueil, le rapport bénéfice/risque des traitements doit être évalué de manière concertée par le médecin et le patient. Parmi les traitements topiques, ceux qui dominent le tableau sont les dermocorticoïdes et les analogues de la vitamine D3. Le dipropionate de bétaméthasone et le calcipotriol sont des archétypes de ces deux classes de médicaments. Leurs efficacités respectives ont été abondamment étudiées et confirmées (1-3).

### DERMOCORTICOÏDES ET ANALOGUES DE LA VITAMINE D3 POUR LE TRAITEMENT DU PSORIASIS

Depuis longtemps, les dermocorticoïdes sont utilisés avec succès pour le traitement de lésions circonscrites de psoriasis. Le risque d'induction d'une atrophie cutanée n'est pas négligeable avec les plus puissants de ces médicaments. Des traitements alternatifs doivent donc être pris en considération. Les analogues de la vitamine D3 représentent une de ces possibilités, car la peau contient les récepteurs adéquats (4). Dans ce cadre, l'efficacité du calcipotriol est bien admise, mais sa cinétique d'action s'avère un peu moins rapide qu'avec les dermocorticoïdes



Fig. 1 : Placards de psoriasis

(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

puissants. Les effets secondaires du calcipotriol sont essentiellement dominés par des phénomènes d'irritation cutanée au site d'application.

Comme les mécanismes d'action de ces deux familles thérapeutiques sont différents (3, 5-12), une activité supérieure est attendue lorsqu'elles sont administrées en alternance sur des placards de psoriasis (13-15). L'ajout de dermocorticoïdes est susceptible de réduire l'irritation entretenue par le calcipotriol (16, 17). Combiner ces molécules actives dans une seule formulation est resté longtemps une utopie. Il existe, en effet, un problème majeur car les deux constituants sont incompatibles dans des formulations galéniques habituelles. Le calcipotriol qui est stable en milieu basique devient instable en milieu acide, alors que le comportement du dipropionate de bétaméthasone est inverse. Une formule dont la composition permettait la coexistence et la stabilité des deux principes actifs a été mise au point (Dovobet® LEO Pharma). Le calcipotriol est dissous dans un véhicule anhydre, puis le dipropionate de bétaméthasone micronisé est mis en suspension dans le véhicule. Cette formulation, dès à présent disponible en pharmacie sera admise au remboursement dans les premiers mois de l'année 2006.

Une étude a été mise en place pour démontrer que le risque d'atrophie cutanée avec Dovobet® était égal ou inférieur à celui du dipropionate de bétaméthasone (Diprosone® Schering Plough). L'objectif secondaire était d'étudier la tolérance cutanée. Dans un premier groupe, des volontaires sains ont appliqué deux fois par jour pendant 4 semaines Dovobet® et Diprosone® sur chacun de leurs avant-bras. D'autres volontaires sains ont appliqué deux fois par jour pendant 4 semaines Dovobet® sur un avant-bras et un placebo sur l'avant-bras controlatéral. Le suivi a été prolongé pendant deux semaines après la dernière application. Lors des examens hebdomadaires, les critères d'évaluation de la tolérance cutanée étaient à la fois sonographiques et cliniques à la recherche d'une atrophie, de télangiectasies et d'un érythème.

De façon prévisible, l'épaisseur cutanée moyenne déterminée par sonographie dans les zones traitées par Dovobet® était significativement diminuée ( $p < 0,05$ ) par rapport à celles traitées par le placebo. En revanche, la diminution de l'épaisseur cutanée en fin de traitement n'était pas significativement différente, lorsque les applications de Dovobet® étaient comparées aux applications de Diprosone®. Ces résultats montrent que l'association du calcipotriol à un dermocorticoïde de classe II ne potentialise aucunement le pouvoir atrophiant de ce dernier.

## DOVOBET® EN PRATIQUE

L'effet bénéfique de la thérapeutique combinant le calcipotriol au dipropionate de bétaméthasone dans une prise en charge du psoriasis a été évoqué il y a près d'une dizaine d'années (18). Le critère d'évaluation, basé sur l'évolution des scores PASI, a permis de montrer que cette double thérapeutique était plus efficace que le calcipotriol seul pour le traitement du psoriasis. De plus, l'amélioration du score PASI était plus rapide dans le groupe traité en alternance par le calcipotriol et le dipropionate de bétaméthasone en comparaison au groupe traité avec le calcipotriol seul. Dovobet® a aussi prouvé sa supériorité d'action par rapport au Tacalcitol (19).

Nous avons réalisé le test dit «du psoriasis en plaques» afin de comparer, *in vivo*, l'effet du calcipotriol, du dipropionate de bétaméthasone et de leur combinaison après 2 semaines d'utilisation sur des zones prédéterminées de placards de psoriasis. Vingt volontaires ont participé à l'étude. Ce test a été mis au point antérieurement (20, 21). Nous avons mesuré certaines propriétés de la peau saine et psoriasique avant et à l'issue du traitement.

La perte insensible d'eau (PIE) transépidermique est une mesure de la fonction barrière de la couche cornée. Cette fonction physiologique est nettement altérée sur un placard de psoriasis. Les résultats sont rapportés dans le tableau I. L'amélioration était significative ( $p < 0,01$ ) sur les 3 sites traités. Le Dovobet® était plus efficace ( $p < 0,05$ ) que le Daivonex® et le Diprosone®.

La couleur de la peau a été mesurée par colorimétrie en réflectance (22, 23). Elle visait à intégrer l'influence de l'érythème et de la couleur jaunâtre des squames. Cette mesure a combiné la luminance  $L^*$  et les valeurs  $a^*$  (rouge) et  $b^*$  (jaune) selon la formule : couleur de la peau =  $(L^* \times b^*) a^{*-1}$ .

La valeur de ce paramètre colorimétrique est plus élevée sur la peau saine que sur un placard de psoriasis chez des individus à peau claire. Les résultats montrent la supériorité significative

TABLEAU I : VALEURS BIOMÉTROLOGIQUES AU NIVEAU DE PLACARDS DE PSORIASIS AVANT ET APRÈS 2 SEMAINES DE TRAITEMENT BIQUOTIDIEN PAR 3 FORMULATIONS TOPIQUES

Site	Traitement	Perte insensible (g/m <sup>2</sup> /h)		Couleur de la peau en eau (PIE) (L* x b*) a <sup>*-1</sup>	
		J0	J14	J0	J14
Peau saine Psoriasis	aucun	9±3	9±4	120±18	124±20
	aucun	23±6	25±8	35±7	38±9
	Dovobet®	25±8	13±6	35±8	67±18
	Daivonex®	24±6	22±8	36±6	49±12
	Diprosone®	23±9	18±9	39±10	52±10

( $p < 0,05$ ) de Dovobet® par rapport au Daivonex® et au Diprosone®, ces 3 produits améliorant significativement l'aspect colorimétrique des placards de psoriasis (Tableau I).

D'autres études cliniques ont confirmé que l'action du calcipotriol était renforcée et complétée par la présence de dipropionate de bétaméthasone (24-28). La complémentarité de ces médicaments permet également de diminuer la réaction inflammatoire locale induite par le calcipotriol, grâce aux propriétés anti-inflammatoires propres aux dermocorticoïdes.

## RÉFÉRENCES

- Kragballe K, Gjertsen BT, de Hoop D, et al.— Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet*, 1991, **337**, 193-196.
- Cunliffe WJ, Berth-Jones J, Claudy A, et al.— Comparative study of calcipotriol (MC903) ointment and betamethasone 17-valerate ointment in patients with psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 1992, **26**, 736-743.
- Fogh K, Kragballe K.— Vitamin D3 analogues. *Dermatol Ther*, 1999, **11**, 20-31.
- Berger U, Wilson P, McClelland RA, et al.— Immunocytochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in normal human tissues. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, **67**, 607-613.
- Guyre PM, Girard MT, Morganelli PM, et al.— Glucocorticoid effects on the production and actions of immune cytokines. *J Steroid Biochem*, 1988, **30**, 89-93.
- Beato M.— Gene regulation by steroid hormones. *Cell*, 1989, **56**, 335-344.
- van de Kerkhof PCM.— Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms. *Br J Dermatol*, 1995, **132**, 675-682.
- Barna M, Bos JD, Kapsenberg ML et al.— Effect of calcitriol on the production of T-cell-derived cytokines in psoriasis. *Br J Dermatol*, 1997, **136**, 536-541.
- Meltzer EO.— The pharmacological basis for the treatment of perennial allergic rhinitis and non-allergic rhinitis with topical corticosteroids. *Allergy*, 1997, **52**, 355-363.
- van de Kerkhof PCM.— In vivo effects of vitamin D3 analogues. *J Dermatol Treat*, 1998, **9**, S25-S29.
- Wissink S, van Heerde EC, van der Burg B et al.— A dual mechanism mediates repression of NF-kappa B activity by glucocorticoids. *Mol Endocrinol*, 1998, **12**, 355-363.
- Bury Y, Ruf D, Hansen CM, et al.— Molecular evaluation of vitamin D3 receptor agonists designed for topical treatment of skin diseases. *J Invest Dermatol*, 2001, **116**, 785-792.
- Lebwohl M, Siskin SB, Epinette W, et al.— A multicenter trial of calcipotriene ointment and halobetasol ointment compared with either agent alone for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1996, **35**, 268-269.
- Kragballe K, Barnes L, Lambert KJ, et al.— Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis : tolerability and efficacy. *Br J Dermatol*, 1998, **139**, 649-654.
- Ruzicka T, Lorenz B.— Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris : a multicentre, double-blind, randomized study. *Br J Dermatol*, 1998, **138**, 254-258.
- Serup J.— Calcipotriol irritation : mechanism, diagnosis and clinical implication. *Acta Dermatol Venereol*, 1994, **186**, S42.
- Uhoda I, Quatresooz P, Hermanns-Lê T, et al.— Histometric assessment of psoriatic plaques treated by vitamin D3 derivatives. *Dermatology*, 2003, **206**, 366-369.
- Ortonne JP.— Psoriasis : nouvelle modalité thérapeutique par le calcipotriol plus le dipropionate de bétaméthasone. *Nouv Dermatol*, 1995, **14**, 46-51.
- Ortonne JP, Kaufmann R, Lecha M et al.— Efficacy of treatment with Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate followed by Calcipotriol alone compared with Tacalcitol for the treatment of Psoriasis vulgaris : a randomised, double-blind trial. *Dermatology*, 2004, **209**, 308-313.
- Dumas KJ, Scholtz JR.— The psoriasis bio-assay for topical corticosteroid activity. *Acta Dermatol Venereol*, 1972, **52**, 43-48.
- Wolff HH, Kreusch JF, Wilhelm KP et al.— The psoriasis plaque test and topical corticosteroids : evaluation by computerized laser profilometry. In : *Korting HC, Maibach HI (eds). Topical glucocorticoids with increased benefit/risk ratio. Curr Probl Dermatol*. Basel, Karger 1993, vol **21**, pp 107-113.
- Piérard GE.— EEMCO guidance for the assessment of skin colour. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1998, **10**, 1-11.
- Henry F, Fumal I, Piérard GE.— Postural skin colour changes during the corticosteroid blanching assay. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 1999, **12**, 199-210.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H, et al.— Efficacy of once-daily treatment dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2004, **150**, 1167-1173.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. F. Henry, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège