

## À PROPOS DE L'AUTEUR

Maxwell B. Sauder, MD, FRCPC, FAAD, FCDA

D<sup>r</sup> Sauder est actuellement professeur adjoint à la division de dermatologie de l'Université de Toronto. Il est oncologue-dermatologue au Princess Margaret Cancer Centre et directeur de recherche au Toronto Research Centre. Il a obtenu son doctorat en médecine à l'Université McMaster, a fait sa résidence en dermatologie à l'Université d'Ottawa et a suivi une formation complémentaire en oncologie cutanée à la Harvard Medical School.



# SOULAGEMENT DES DÉMANGEAISONS : LES DONNÉES PROBANTES DE L'ASSOCIATION À DOSE FIXE DE CALCIPOTRIOL ET DE DIPROPIONATE DE BÉTAMÉTHASONE EN MOUSSE DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS

## Introduction

Le psoriasis est une maladie chronique de la peau à médiation immunitaire et aux présentations morphologiques, à la répartition et aux degrés de gravité variés. Le psoriasis peut avoir d'importantes répercussions sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), presque autant que chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires et de cancer. Au Canada, on estime qu'environ 3 % de la population est atteinte de psoriasis, ce qui équivaut à 1 million de personnes. Le psoriasis en plaques « léger à modéré », caractérisé par des plaques squameuses argentées bien définies sur les surfaces extensibles, constitue la présentation la plus courante. Cependant, la classification du niveau de gravité peut s'avérer difficile. En 2020, l'International Psoriasis Council a recommandé de classer la gravité du psoriasis selon une définition dichotomique : les candidats à un traitement topique et les candidats à un traitement systémique. Quelle que soit la gravité de la maladie, tous les patients atteints de psoriasis auront besoin d'un agent topique dans le cadre de leur régime de traitement tout au long de l'évolution clinique de la maladie.

Les traitements topiques utilisés pour traiter le psoriasis au Canada comprennent les stéroïdes, les analogues de la vitamine D, les rétinoïdes, le goudron de houille, les agents kératolytiques et les associations médicamenteuses à dose fixe. En 2001, l'association à dose fixe de calcipotriol (Cal) à 50 µg/g et de dipropionate de bétaméthasone (DB) à 0,5 mg/g a été approuvée par Santé Canada sous forme de pommade, puis sous la forme d'un gel en 2012 et d'une mousse en aérosol à base de pommade (mousse Cal/DB) en 2016. D'autres

associations médicamenteuses pour le traitement du psoriasis comprennent des stéroïdes topiques associés à du tazarotène ou de l'acide salicylique.

Les associations médicamenteuses à dose fixe présentent plusieurs avantages par rapport aux agents topiques en monothérapie, notamment la facilité d'utilisation, une efficacité accrue, une meilleure observance chez les patients et potentiellement moins d'effets indésirables. Dans le cas spécifique de l'association Cal/DB, il a été démontré que le calcipotriol réduit l'atrophie associée à la bétaméthasone, tandis que la bétaméthasone réduit l'irritation associée au calcipotriol.

Le but du présent article consiste à examiner les données probantes sur l'efficacité, le délai d'action, le soulagement des démangeaisons et les résultats rapportés par les patients pour la mousse Cal/DB.

## Efficacité

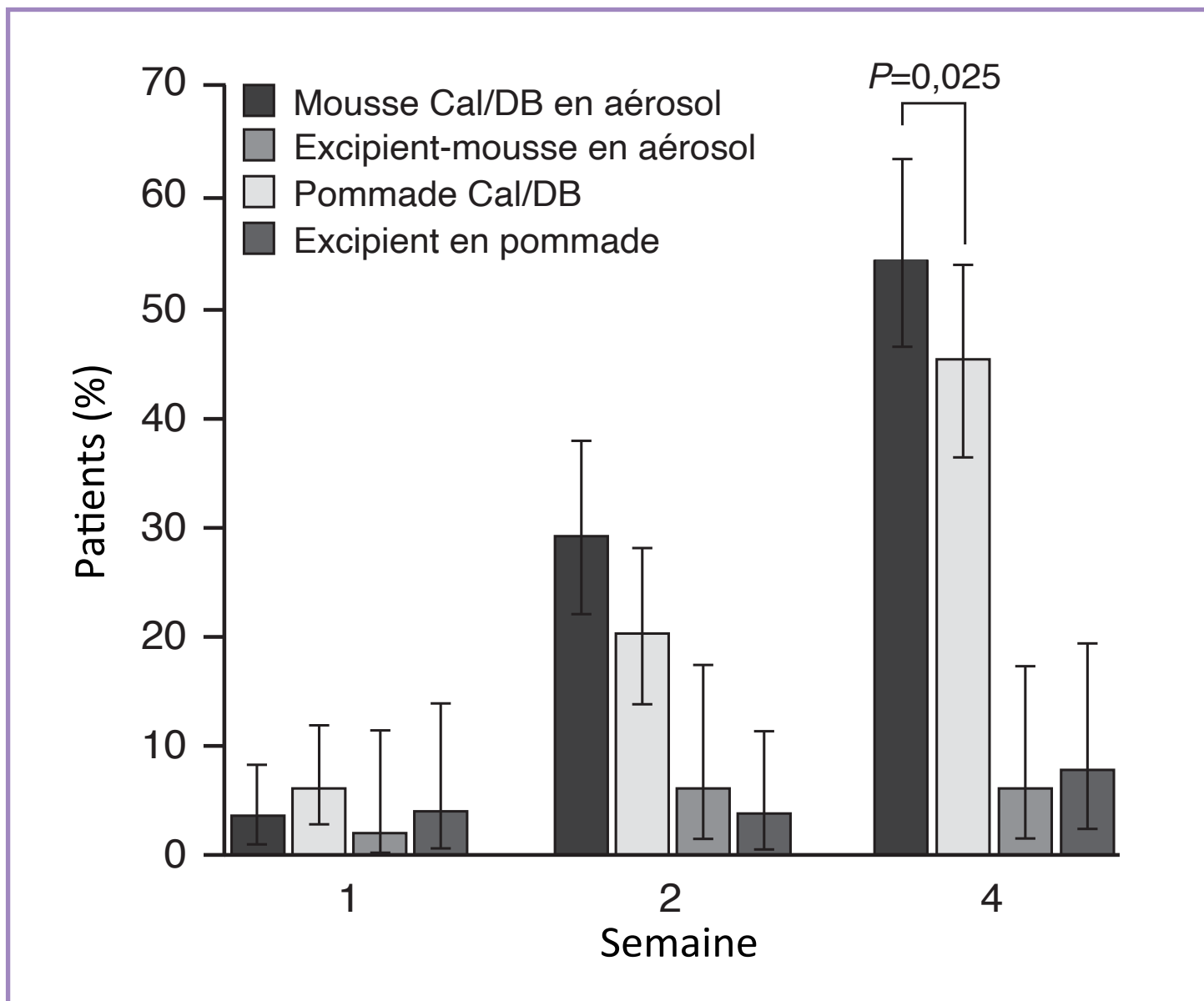
La mousse Cal/DB est approuvée au Canada pour le traitement topique du psoriasis en plaques chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, pendant une durée maximale de quatre semaines<sup>8</sup>. Toutes les études mentionnées ci-après ont été réalisées auprès de sujets atteints d'une forme légère à sévère de la maladie. Des études comparatives à deux traitements comparant la mousse Cal/DB à l'onguent<sup>9</sup> (**figure 1**) et au gel<sup>10</sup> ont démontré la supériorité de la mousse quant au score PGA (évaluation globale par le médecin) équivalant à un psoriasis « blanchi » ou « quasi-blanchi » avec une amélioration d'au moins deux points (succès), ainsi que la supériorité dans la proportion de patients ayant obtenu une réduction

4 d'au moins 75 % de l'indice modifié d'étendue et de gravité du psoriasis (mPASI 75) (**figure 2**). L'étude PSO-LONG a également démontré qu'une utilisation proactive continue deux fois par semaine au-delà des quatre semaines initiales en utilisation quotidienne a permis aux patients du groupe de traitement proactif de cumuler 41 jours de rémission supplémentaires par rapport au groupe de traitement réactif sur une période d'un an ( $P < 0,001$ )<sup>11</sup>. Bien qu'il n'existe pas d'études comparatives entre la mousse Cal/DB et la nouvelle association à dose fixe, soit la lotion d'halobétasol et de tazarotène (lotion HP/TAZ), une comparaison indirecte ajustée selon une méthode d'ancrage a été réalisée pour les deux produits. La

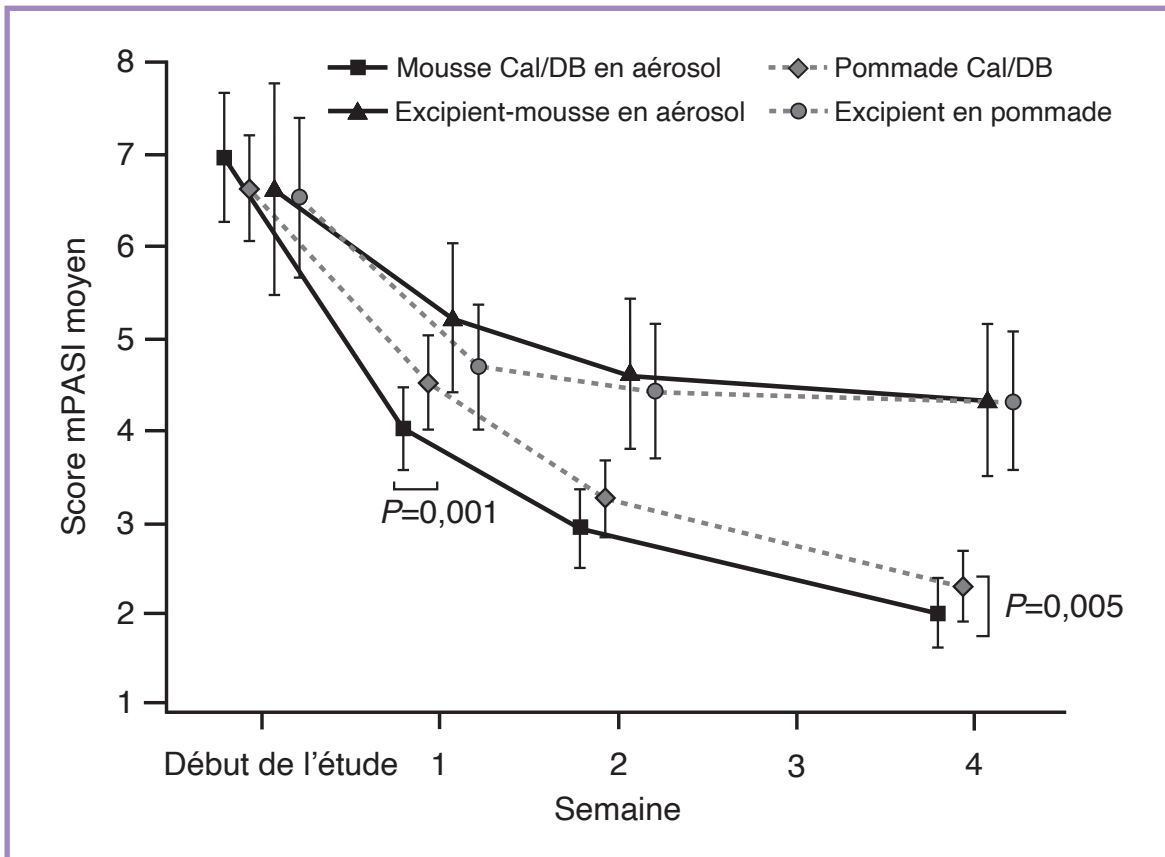
comparaison indirecte a révélé que quatre semaines de traitement par la mousse Cal/DB donnaient lieu à un meilleur score PGA que huit semaines de traitement par la lotion HP/TAZ (**figure 3**) (51,4 contre 30,7 %,  $p < 0,001$ )<sup>12</sup>. Cal/DB

#### Délai d'action

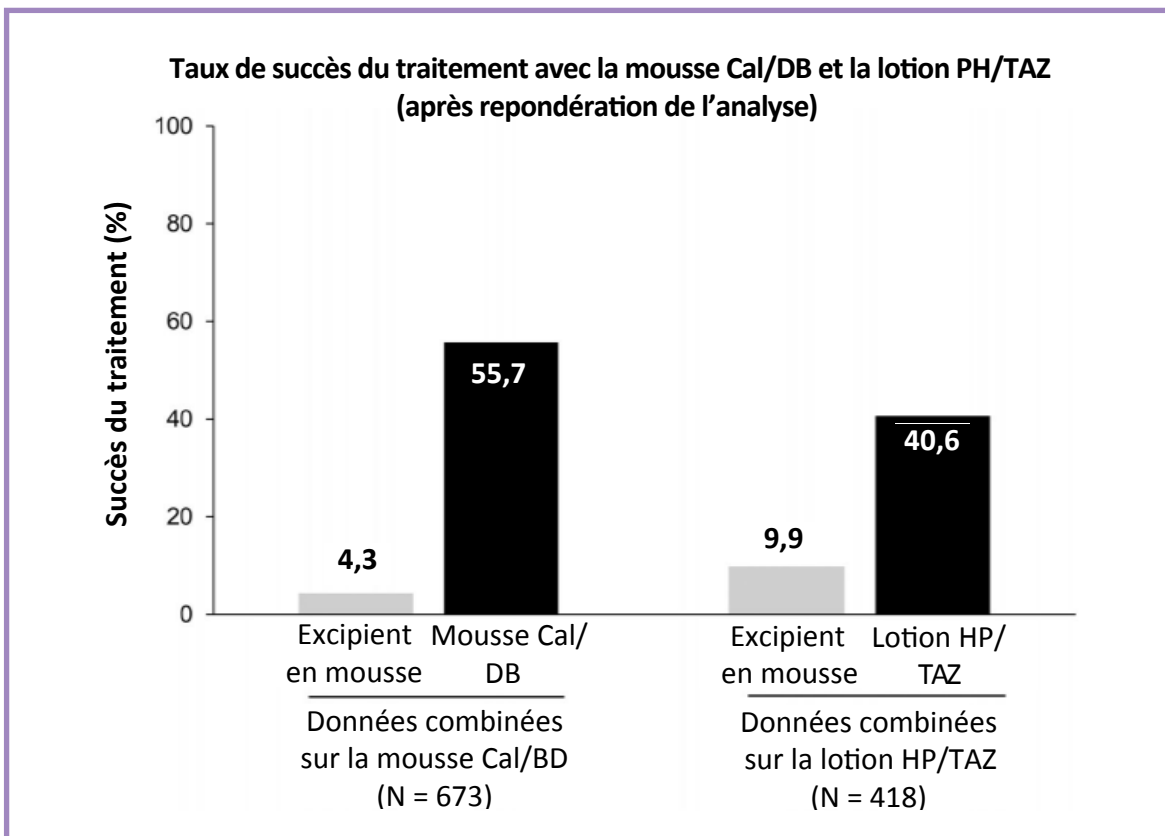
L'étude PSO-FAST réalisée auprès de 426 sujets a examiné l'efficacité et l'innocuité de la mousse Cal/DB par rapport à l'excipient. À la semaine 4, 53,3 % des sujets ont obtenu un succès selon le score PGA dans le groupe de la mousse Cal/DB contre 4,8 % dans le groupe de l'excipient (RR de 30,3;



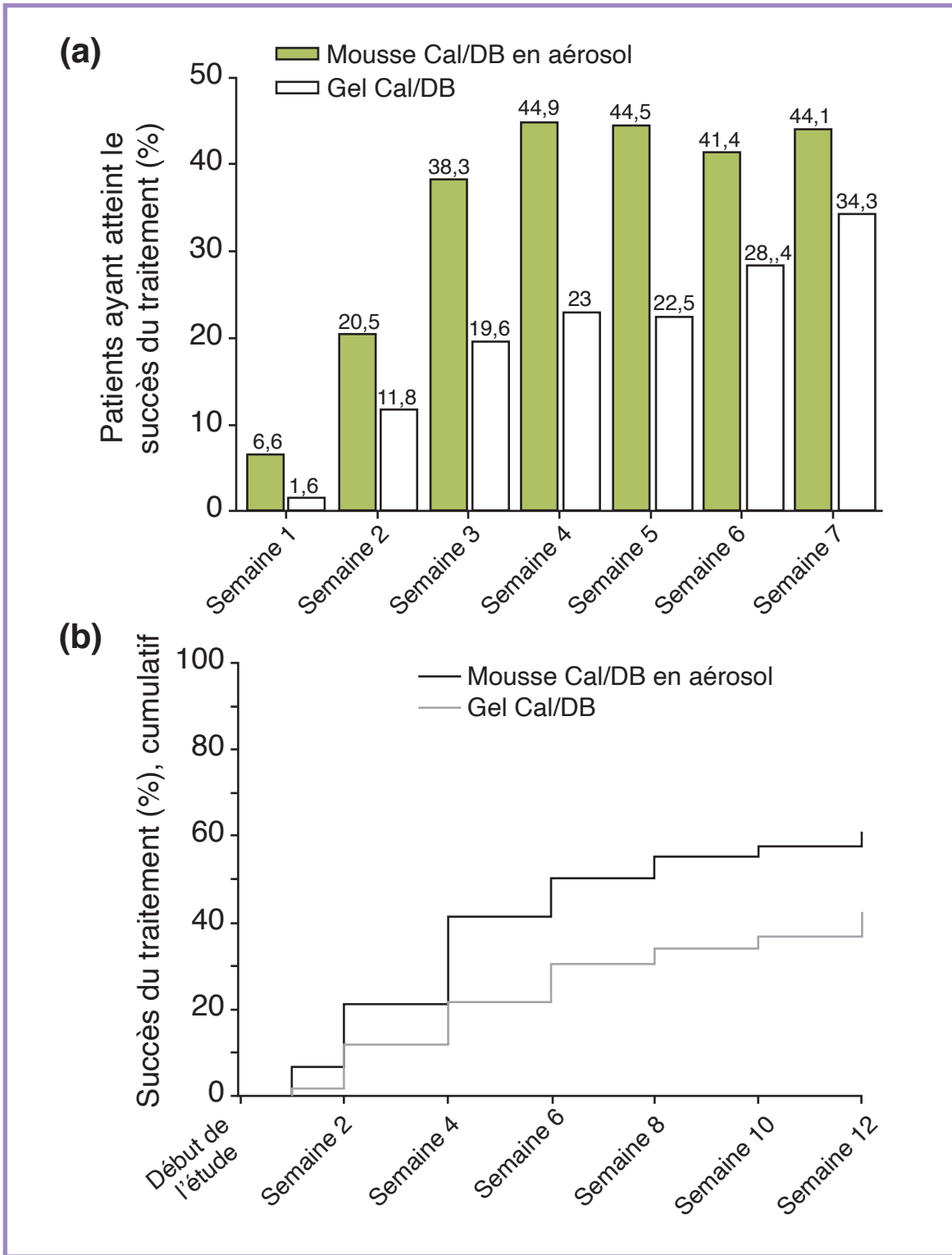
**Figure 1.** Proportion de patients ayant obtenu le succès du traitement évalué au moyen du score PGA\* au fil du temps. \* Le succès du traitement a été défini par un score PGA (évaluation réalisée par l'investigateur) équivalant à un psoriasis « blanchi » ou « quasi-blanchi » avec une amélioration d'au moins deux points. Les barres indiquent un intervalle de confiance à 95 %. Cal : calcipotriol 0,005 %; DB : dipropionate de bétaméthasone 0,064 %.



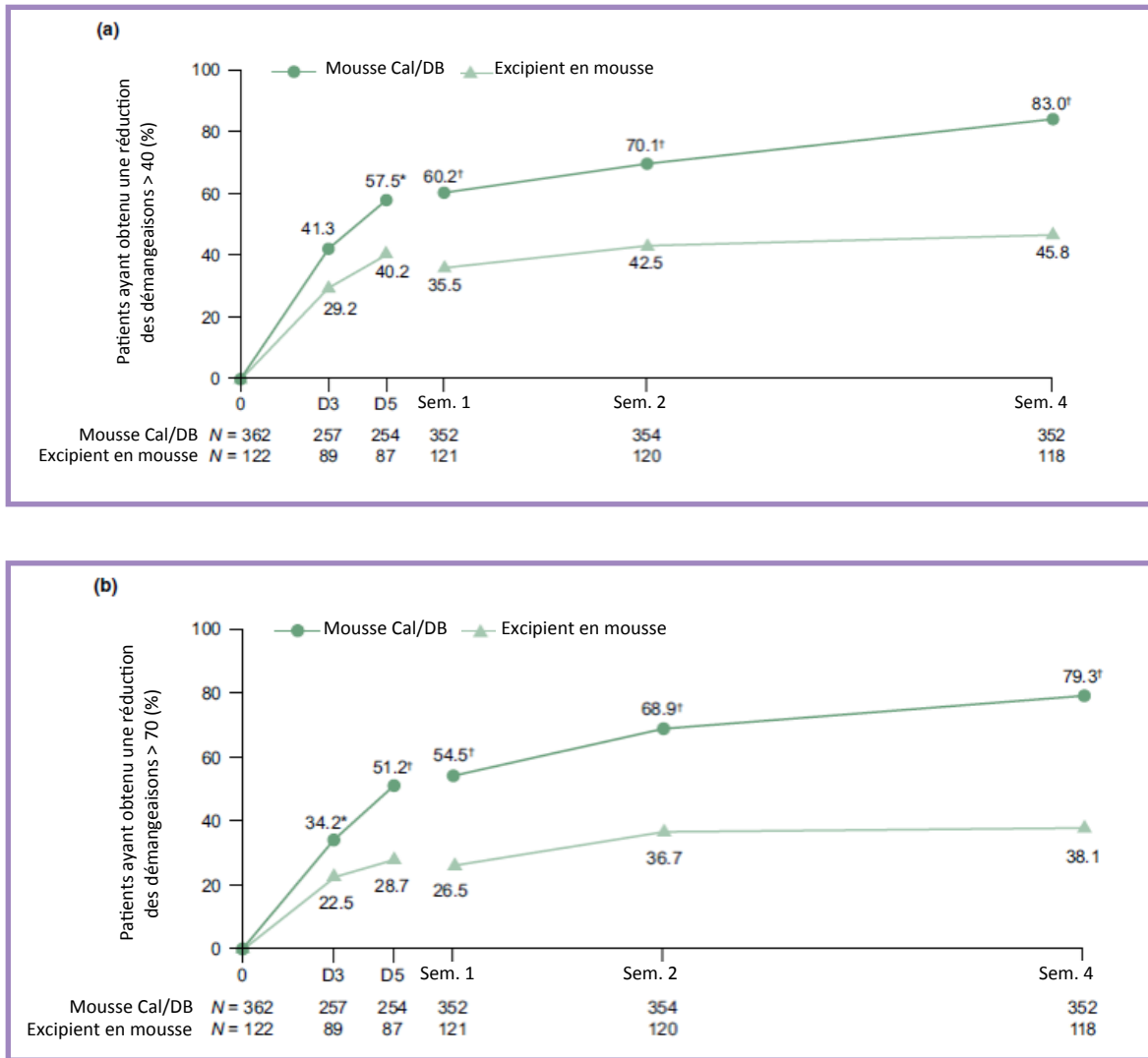
**Figure 2.** Variation du score mPASI moyen au fil du temps. Les barres indiquent un intervalle de confiance à 95 %. Cal : calcipotriol 0,005 %; DB : dipropionate de bétaméthasone 0,064 %; mPASI : indice modifié d'étendue et de gravité du psoriasis.



**Figure 3.** Comparaison indirecte ajustée du succès du traitement selon le score PGA pour les patients traités par la mousse Cal/DB pendant 4 semaines ou par la lotion HP/TAZ pendant 8 semaines. Abréviations. Cal/DB : association de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone; HP/TAZ : association d'halobétasol et de tazarotène.



**Figure 4.** (a) Taux de succès du traitement par visite (IM). (b) Délai avant le succès du traitement, selon le score PGA (cas observés), dans les groupes de la mousse Cal/DB en aérosol et en gel. IM : imputation multiple.



**Figure 5.** Proportion de patients ayant obtenu (a) une réduction absolue des démangeaisons > 40 par rapport au début de l'étude et (b) une amélioration  $\geq 70$  % des démangeaisons. Tous les patients en (a) et (b) avaient un score à l'EVA > 40 au début de l'étude; les résultats aux jours 3 et 5 ont été consignés à partir de l'analyse groupée de la phase III, alors que les résultats des semaines 1 à 4 ont été consignés à partir de l'analyse groupée de l'étude complète. \* P < 0,05; † P < 0,001 pour l'excipient et la mousse. L'absence de symbole indique P  $\geq$  0,05. La discontinuité dans les lignes de la figure en (a) et (b) reflète l'utilisation de deux analyses groupées de patients.

Cal : calcipotriol (50  $\mu$ g/g); DB : dipropionate de bétaméthasone (0,5 mg/g); J : jour; S : semaine.

IC à 95 % : 9,7 à 94,3; P < 0,001). De même, 52,9 % des sujets ont obtenu un mPASI 75 dans le groupe de la mousse Cal/DB contre 8,2 % dans le groupe du placebo (RR de 14,9; IC à 95 %: 6,5 à 34,0; P < 0,001). Fait tout aussi important à noter, aucune préoccupation majeure quant à l'innocuité n'a été soulevée. L'incidence des effets indésirables était semblable entre les groupes du traitement actif et du placebo, alors que la plupart des effets ont été considérés de gravité légère à modérée. Des effets indésirables ont été signalés chez 10 patients du groupe

de la mousse Cal/DB (3,1 %), comparativement à deux dans le groupe de l'excipient (1,9 %) <sup>13</sup>. Compte tenu du délai d'action rapide de la mousse Cal/DB, l'étude PSO-ABLE a été basée sur l'hypothèse selon laquelle un traitement de quatre semaines par la mousse Cal/DB était plus efficace qu'un traitement de huit semaines par le gel Cal/DB, ce qui a été démontré <sup>ix</sup> (figure 4).

### Soulagement des démangeaisons

La démangeaison est un facteur important de la détérioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) dans le cas du psoriasis.

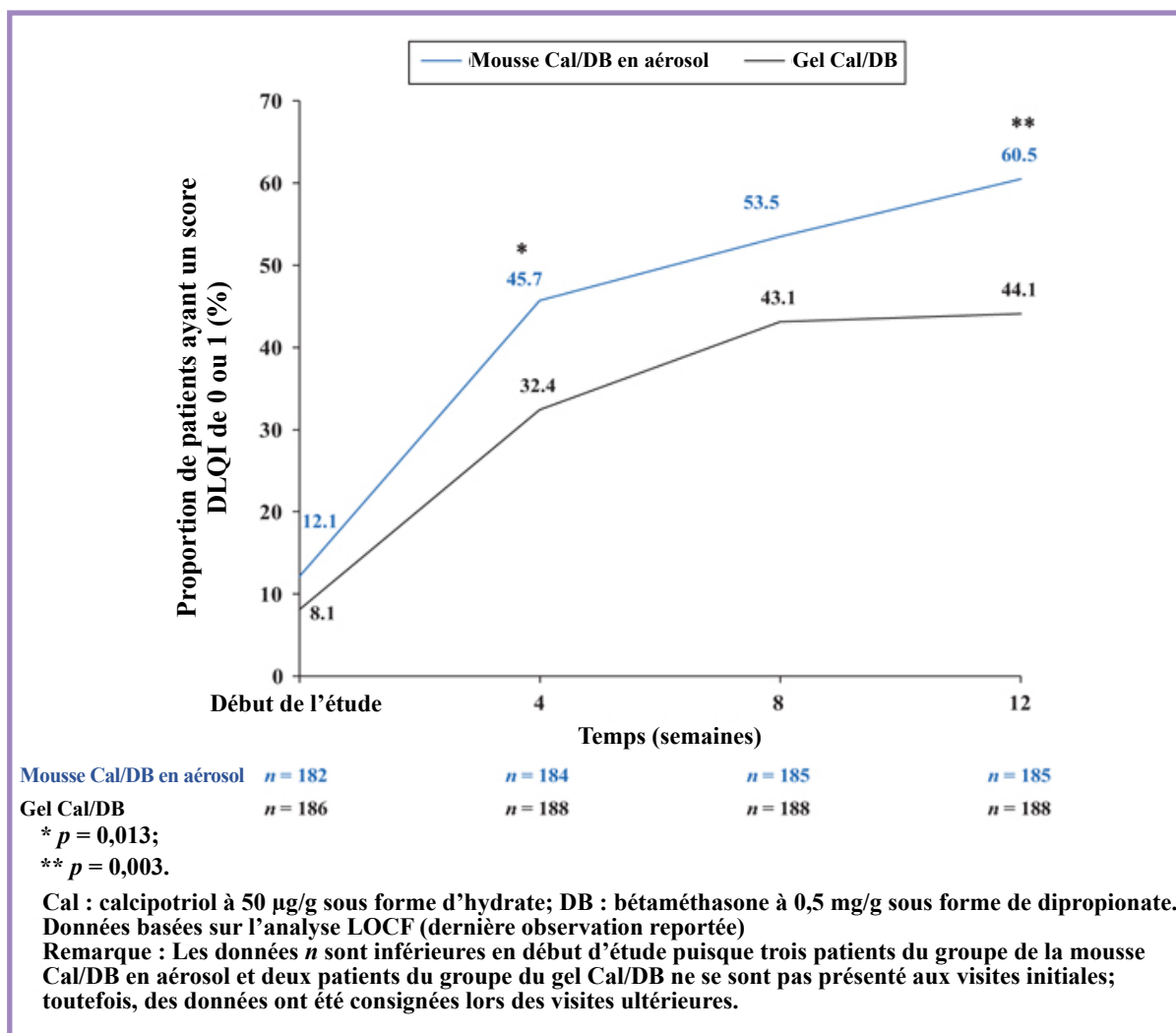
Ainsi, une amélioration rapide et durable des démangeaisons constitue un résultat recherché dans le cadre des traitements curatifs actuels. Une analyse groupée de trois études de phase III a porté sur les résultats suivants : la réduction des démangeaisons sur l'échelle visuelle analogique (EVA) >40 (figure 5a), l'amélioration d'au moins 70 % des démangeaisons (Itch70) (figure 5b) ou la perte de sommeil liée aux démangeaisons, un score mPASI 75 (à l'exclusion de la tête) et un score de 0 ou 1 à l'indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI) jusqu'à la semaine 4. Les

résultats ont montré que 57,5 % des sujets traités par la mousse Cal/DB ont obtenu une réduction des démangeaisons par un score à l'EVA supérieur à 40 à compter du jour 5, contre 40,2 % dans le groupe de l'excipient ( $P < 0,05$ ). À la semaine 4, ces résultats sont passés à 83 % dans le groupe de la mousse Cal/DB contre 45,8 % dans le groupe de l'excipient ( $P < 0,001$ ). Une différence statistiquement significative dans le nombre de personnes ayant obtenu une amélioration d'au moins 70 % des démangeaisons a été démontrée dans le groupe de la mousse Cal/DB par rapport au groupe de l'excipient dès le jour 3 (34,2 % contre 22,5 %,  $P < 0,05$ ) et à la semaine 4, cette différence est passée à 79,3 % contre 38,1 % ( $P < 0,001$ )<sup>14</sup>.

### Résultats rapportés par les patients

L'étude PSO-ABLE a également examiné la QVLS de manière globale, en plus des démangeaisons spécifiques. Les sujets inscrits à l'étude ont rempli les questionnaires DLQI (indice de qualité de vie en dermatologie), EQ-5D (EuroQoL-5D-5L-PSO) et

PQoL-12 (qualité de vie relative au psoriasis) au début de l'étude ainsi qu'aux semaines 4, 8 et 12. Après quatre semaines, la mousse Cal/DB a démontré une amélioration significative des indices de la QVLS. Les patients du groupe de la mousse Cal/DB ont été significativement plus nombreux à obtenir des scores DLQI de 0 ou 1 aux semaines 4 (45,7 % contre 32,4 %;  $p = 0,013$ ) et 12 (60,5 % contre 44,1 %;  $p = 0,003$ ) que les patients du groupe du gel Cal/DB (**figure 6**). La mousse Cal/DB a amélioré de manière significative l'indice EQ-5D (0,09 contre 0,03;  $p < 0,001$ ) et les scores PQoL-12 (-2,23 contre -2,07;  $p = 0,029$ ) entre le début de l'étude et la semaine 4 par rapport au gel Cal/DB. Les démangeaisons, la perte de sommeil liée aux démangeaisons et l'incapacité à travailler se sont davantage améliorées avec la mousse Cal/DB qu'avec le gel.



**Figure 6.** Proportion de patients ayant obtenu un score de 0 ou 1 à l'indice de qualité de vie en dermatologie avec la mousse Cal/DB en aérosol par rapport au gel Cal/DB au début de l'étude et aux semaines 4, 8 et 12; d'après Griffiths et al., 2018.

## Conclusion

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique, récurrente et imprévisible. Tous les patients peuvent bénéficier d'un traitement sûr, efficace et rapide, qu'ils soient candidats à des traitements topiques seulement ou qu'ils soient aussi candidats à des traitements systémiques. L'utilisation de la mousse Cal/DB a démontré son efficacité, sa rapidité d'action, le soulagement des démangeaisons et l'amélioration globale des mesures de la QVLS dans le cadre de diverses études évaluées par des pairs portant sur le psoriasis en plaques léger à sévère. Ainsi, la mousse Cal/DB doit être considérée comme un outil thérapeutique utile que les cliniciens peuvent utiliser chez les patients atteints de psoriasis, et ce, quelle que soit la gravité de la maladie.

## Références

- Møller AH, Erntoft S, Vinding GR, Jemec GB. A systematic literature review to compare quality of life in psoriasis with other chronic diseases using EQ-5D-derived utility values. *Patient Relat Outcome Meas* 2015; 6: 167–177.
- Papp KA, Gniadecki R, Beecker J, Dutz J, Gooderham MJ, Hong CH, Kirchoff MG, Lynde CW, Maari C, Poulin Y, Vender RB. Psoriasis Prevalence and Severity by Expert Elicitation. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Jun;11(3):1053-1064. doi: 10.1007/s13555-021-00518-8. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33886086; PMCID: PMC8163919.
- Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii18-23; discussion ii24-5. doi: 10.1136/ard.2004.033217. PMID: 15708928; PMCID: PMC1766861.
- Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, Blauvelt A; International Psoriasis Council Board Members and Councilors. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan;82(1):117-122. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.026. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31425723.
- Stein Gold LF, Kircik LH, Pariser DM. Understanding topical therapies for psoriasis. *Cutis*. 2019 Apr;103(4S):S8-S12. PMID: 31116805.
- Norsgaard H, Kurdykowski S, Descargues P, Gonzalez T, Marstrand T, Dünstl G, Røpke M. Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. *Arch Dermatol Res*. 2014 Oct;306(8):719-29. doi: 10.1007/s00403-014-1485-3. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25027750; PMCID: PMC4168021.
- Vakirlis E, Kastanis A, Ioannides D. Calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis vulgaris. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):141-148. doi:10.2147/tcrm.s1478.
- [Shttps://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=94445](https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=94445).
- Koo J, Tyring S, Werschler WP, Bruce S, Olesen M, Villumsen J, Bagel J. Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris--A randomized phase II study. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(2):120-7. doi: 10.3109/09546634.2015.1083935. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26444907; PMCID: PMC4772687.
- Paul C, Stein Gold L, Cambazard F, Kalb RE, Lawson D, Bang B, Griffiths CE. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jan;31(1):119-126. doi: 10.1111/jdv.13859. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27531752; PMCID: PMC6207928.
- Lebwohl M, Kircik L, Lacour JP, Liljedahl M, Lynde C, Mørch MH, Papp KA, Perrot JL, Gold LS, Takhar A, Thaçi D, Warren RB, Wollenberg A. Twice-weekly topical calcipotriene/betamethasone dipropionate foam as proactive management of plaque psoriasis increases time in remission and is well tolerated over 52 weeks (PSO-LONG trial). *J Am Acad Dermatol*. 2021 May;84(5):1269-1277. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.037. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32950546.
- Wu JJ, Hansen JB, Patel DS, Nyholm N, Veverka KA, Swensen AR. Effectiveness comparison and incremental cost-per-responder analysis of calcipotriene 0.005%/betamethasone dipropionate 0.064% foam vs. halobetasol 0.01%/tazarotene 0.045% lotion for plaque psoriasis: a matching-adjusted indirect comparative analysis. *J Med Econ*. 2020 Jun;23(6):641-649. doi: 10.1080/13696998.2020.1722139. Epub 2020 Mar 2. PMID: 31985301.
- Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P, Pariser D, Xu Z, Olesen M, Østerdal ML, Stein Gold L. Efficacy and Safety of Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam in Patients With Psoriasis Vulgaris--a Randomized Phase III Study (PSO-FAST). *J Drugs Dermatol*. 2015 Dec;14(12):1468-77. PMID: 26659941.
- Jalili A, Lebwohl M, Stein Gold L et al. Itch relief in patients with psoriasis: effectiveness of calcipotriol plus betamethasone dipropionate foam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 709–717.
- Griffiths CE, Stein Gold L, Cambazard F, Kalb RE, Lawson D, Møller A, Paul C. Greater improvement in quality of life outcomes in patients using fixed-combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam versus gel: results from the PSO-ABLE study. *Eur J Dermatol*. 2018 Jun 1;28(3):356-363. doi: 10.1684/ejd.2018.3302. PMID: 29952297.