

À PROPOS DE L'AUTEUR

Maha Dutil, MD, M.Ed, FRCPC

D^{re} Dutil est dermatologue en pratique privée. Elle a obtenu son diplôme de médecine et effectué sa résidence en dermatologie à l'Université de Toronto. Elle a achevé sa maîtrise en enseignement en 2006. D^{re} Dutil est professeure adjointe de médecine à la division de dermatologie de l'Université de Toronto, où elle a été codirectrice du programme de premier cycle de dermatologie à la faculté de médecine et directrice du programme de formation continue de la division de dermatologie. Elle est présidente de la Toronto Dermatological Society et présidente de la Toronto Women's Education Association for Dermatologists (TWEAD) et présidente du Women's Dermatology Symposium, qui se concentre sur l'éducation en matière de santé et de maladies dermatologiques chez les femmes.

ÉVOLUTION DE L'ASSOCIATION THÉRAPEUTIQUE À DOSE FIXE CAL/DB CONTRE LE PSORIASIS : ÉTUDE DE CAS ET DISCUSSION

Étude de cas

Un garçon de quatorze ans présentait des plaques squameuses rouges et épaisses qui le démangeaient sur le cuir chevelu, les bras, les jambes et le torse. Il les avait depuis l'âge de sept ans. Le garçon se cachait derrière ses cheveux longs et n'a pas établi de contact visuel avec moi. Il était accompagné de son père qui menait entièrement la conversation. Les démangeaisons de son cuir chevelu étaient plus intenses qu'ailleurs. Son seul traitement à ce moment-là comprenait un shampoing au goudron de houille ainsi que des crèmes à base de stéroïdes topiques pour le corps, et ni l'un ni l'autre ne procuraient un grand soulagement des symptômes.

Les antécédents familiaux ont révélé que son oncle paternel était atteint de psoriasis sévère et d'arthrite psoriasique.

Durant l'examen physique, le patient présentait des plaques érythémateuses bien délimitées et d'épaisses écailles argentées sur l'ensemble du cuir chevelu, sur les coudes, les avant-bras (extenseurs), les genoux, les tibias et le bas du dos. Il portait un plâtre amovible sur son avant-bras

gauche en raison d'une fracture du poignet qui avait guéri depuis des mois. Il était obèse; son IMC était de 43 et sa pression artérielle, de 140/80 mmHg. Les analyses sanguines ont révélé une glycémie à jeun de 5,4 mmol/L, un taux de cholestérol de 5,61 mmol/L (↑ LDL, ↓ HDL), un taux de triglycérides de 8,7 mmol/L, un taux de CRP de 0,8 mg/L et un taux élevé d'enzymes hépatiques, ainsi qu'une possible stéatose non alcoolique.

Après que nous ayons discuté du diagnostic et des options de traitement possibles, le père du garçon m'a demandé si je pouvais écrire une note à son professeur pour l'exempter du cours d'éducation physique, puisque les camarades de classe de son fils le ridiculisaient dans les vestiaires lorsqu'ils voyaient l'état de sa peau sur ses bras et ses jambes, raison pour laquelle il avait continué à porter son plâtre.

Le psoriasis peut entraîner des répercussions considérables sur la qualité de vie physique, émotionnelle et sociale d'un enfant. Pour ce patient en particulier, le psoriasis avait un effet dévastateur. De plus, son père se sentait coupable d'avoir transmis ce gène à son fils et

frustré de ne pas avoir trouvé de traitement adéquat pour contrôler le psoriasis de son fils au cours des sept dernières années.

La solution souhaitée était une option de traitement efficace, sûre et facile à utiliser, permettant une bonne observance. Autant le patient espérait une guérison rapide, autant son père était préoccupé par les risques à long terme du traitement, étant donné la longue bataille de son frère contre une maladie grave associée à l'arthrite et certaines complications dues aux traitements à action générale auxquels il avait eu recours.

Il arrive que les parents sous-estiment la charge émotionnelle que représente le psoriasis chez leurs enfants et la nécessité d'obtenir des conseils et du soutien auprès du dermatologue de leur enfant. Après une longue discussion axée sur le problème cutané lui-même et sur les options de traitement, la mousse de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone (Cal/DB) a été prescrite pour les plaques du cuir chevelu et du corps du patient et un suivi a été prévu dans un mois pour discuter des comorbidités potentielles.

Le présent article aborde quelques faits saillants du psoriasis chez les enfants et les adolescents, ainsi que les raisons qui justifient les options thérapeutiques possibles.

Psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau, génétique et à médiation immunitaire qui touche de 2 à 3 % de la population canadienne, ce qui est comparable en termes d'incidence et de prévalence à l'Europe et aux États-Unis. Elle débute durant l'enfance chez près du tiers des patients et la prévalence augmente de manière linéaire de l'âge de 1 an jusqu'à 18 ans. L'incidence continue d'augmenter à partir de la deuxième décennie pour atteindre un pic dans la deuxième moitié de la sixième décennie. L'incidence mondiale du psoriasis a augmenté au cours des 30 dernières années chez les adultes et les enfants, en particulier en Amérique du Nord et en Europe occidentale. Comme le démontre le présent cas, le psoriasis est associé à des comorbidités, comme l'hypertension, l'obésité, l'intolérance au glucose, l'hyperlipidémie, l'arthrite et les maladies inflammatoires de l'intestin. Ces comorbidités sont présentes chez deux fois plus de patients de moins de 20 ans atteints de psoriasis que de patients non atteints de cette maladie.

La première option de traitement pour traiter le psoriasis léger à modéré est le traitement topique, auquel s'ajoutent également des traitements à action générale dans les cas plus graves.

Justification de l'association à dose fixe Cal/DB

Récemment encore, les options de traitement topique comprenaient les stéroïdes et le calcipotriol en monothérapie, ainsi que le goudron de houille, l'anthraline et le tazarotène. Or, une préparation stable en pommade contenant du calcipotriol et du dipropionate de bétaméthasone a été créée il y a plus de 20 ans. On croyait alors que cette association pourrait avoir une efficacité supérieure et que le calcipotriol

et le stéroïde topique auraient des effets complémentaires sur l'inflammation psoriasique. On avait également émis l'hypothèse que l'effet anti-inflammatoire du stéroïde pourrait atténuer l'irritation locale causée par le calcipotriol et que l'utilisation d'un analogue de la vitamine D pourrait réduire l'atrophie cutanée associée au corticostéroïde, (**encadrés 1 et 2**). Par ailleurs, le fait d'avoir deux ingrédients actifs dans une seule préparation permettrait d'améliorer l'observance des patients.

Lors d'une étude à double insu, 1 106 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir la pommade Cal/DB, la pommade de dipropionate de bétaméthasone ou la pommade de calcipotriol deux fois par jour

pendant quatre semaines. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité a clairement démontré que le traitement en association était plus efficace que les composants actifs individuels. La diminution moyenne du score PASI entre le début et la fin de la phase à double insu était statistiquement significative dans le groupe de l'association, comparativement aux groupes de la bétaméthasone et du calcipotriol, en plus d'être révélatrice d'un délai d'action plus rapide avec des différences statistiquement significatives évidentes dans le score PASI après une semaine.

Dans le cadre d'une autre étude, 1 603 patients répartis aléatoirement parmi les quatre groupes de traitement à double insu ont eu recours à un schéma

Résumé : L'association médicamenteuse a des effets complémentaires sur la physiopathologie sous-jacente du psoriasis, entraînant une réponse thérapeutique accrue

1. Outre leur effet normalisant sur les kératinocytes, les analogues de la vitamine D, comme le calcipotriol, ont des effets immunomodulateurs sur les lymphocytes Th1, Th2, Th17 et les lymphocytes T régulateurs.
2. Lorsqu'ils sont associés aux analogues de la vitamine D, les corticostéroïdes, comme le dipropionate de bétaméthasone, inhibent par ailleurs les effets pro-inflammatoires des lymphocytes Th1 et Th17.
3. Le calcipotriol induit une réponse immunomodulatrice des lymphocytes Th2 et T régulateurs, alors que les corticostéroïdes suppriment cet effet. Le traitement en association, quant à lui, génère une induction légère.
4. Les résultats précliniques confirment la supériorité de l'effet anti-psoriasique de l'association de corticostéroïdes et d'analogues de vitamines par rapport aux monothérapies.

Mechanisme	Effet des corticostéroïdes	Effet des analogues de la vitamine D	Effet clinique général du traitement en association
Synthèse des lipides	↓	↑	Prévient l'altération de la barrière cutanée et la perte d'eau causée par les corticostéroïdes
PAM, p. ex. LL-37	↓	↑	
Prolifération des KC	↓	=	Atténue l'amincissement de l'épiderme par la réduction des cellules épidermiques induite par les corticostéroïdes
Changement de la modélisation et de la structure des tissus : - Acide hyaluronique - Métalloprotéinases matricielles	↓	↑	Limite l'amincissement de l'épiderme dû à la perte de volume cellulaire induite par les corticostéroïdes
Synthèse et renouvellement du collagène	↓	↑	Réduit l'amincissement du derme causé par la réduction du réseau matriciel induite par les corticostéroïdes
Synthèse de la glucosamine	↓	↑	Augmente la capacité de rétention de l'eau de la peau, ce qui réduit l'amincissement du derme induit par les corticostéroïdes
Synthèse des fibres élastiques	↓	↑	Atténue la réduction de la flexibilité/élasticité de la peau observée durant une monothérapie par stéroïdes topiques

La flèche vers le bas indique une régulation à la baisse; la flèche vers le haut indique une régulation à la hausse; le signe égal indique l'absence d'effet; PAM : peptides antimicrobiens; KC : kératinocytes. * La prolifération des KC dépend de l'activité du psoriasis. Les données présentées sont basées sur une peau non enflammée.

Encadré 2. D'après Segaeert S, Shear NH, Chiricozzi A, et al., 2017

thérapeutique composé d'une application quotidienne pendant quatre semaines de la pommade de calcipotriol à 50 µg/g en association avec le dipropionate de bétaméthasone 0,5 mg/g, du dipropionate de bétaméthasone à 0,5 mg/g en pommade, du calcipotriol à 50 µg/g en pommade ou de l'excipient en pommade. Les résultats ont démontré la supériorité du traitement du groupe de l'association par rapport aux trois autres groupes, la diminution moyenne du score PASI étant évidente dans le groupe de l'association après seulement une semaine. La diminution moyenne du score PASI observée dans le cadre de cette étude avec le traitement en association appliqué une fois par jour était semblable à celle observée dans le cadre de l'étude précédente avec le traitement en association appliqué deux fois par jour.

L'association à dose fixe Cal/DB chez les patients pédiatriques

L'efficacité et l'innocuité de l'association Cal/DB ont également été démontrées chez une population pédiatrique. Dans une étude menée en 2014, 73 patients (âge moyen de 10,8 ans) atteints de psoriasis en plaques léger à modéré ont été traités au moyen de la pommade de calcipotriol/dipropionate de bétaméthasone pendant une durée médiane de 35,0 semaines. À la semaine 12, le score PASI moyen avait diminué de 15,4 % (de 5,2 à 4,4), la surface corporelle atteinte n'avait pas changé de manière significative et le score CDLQI médian avait diminué de manière significative pour passer de 5,5 à 4,0. Les scores de la douleur et des démangeaisons selon l'EVA avaient également diminué. À la semaine 24, le score PASI moyen était passé à 4,3 (diminution de 17,3 %).

Aucun effet indésirable grave n'a été observé dans le cadre de cette étude. Par ailleurs, une autre étude a permis d'évaluer l'innocuité de l'application d'une association fixe de gel de calcipotriol et de dipropionate de bétaméthasone une fois par jour pour le traitement du psoriasis sur le cuir chevelu d'adolescents. Les patients de cette étude étaient âgés de 12 à 17 ans et présentaient un psoriasis du cuir chevelu modéré à très sévère selon l'évaluation globale par l'investigateur (IGA) (≥ 10 % de la surface du cuir chevelu atteinte). Les résultats ont démontré que 66 patients (85 %) avaient un psoriasis blanchi ou quasi-blanchi, selon l'IGA. On a également constaté une amélioration de 80 % du score total moyen de sévérité du psoriasis entre le début et la fin du traitement. Au total, à la fin du traitement, 87 % des patients estimaient que leur psoriasis du

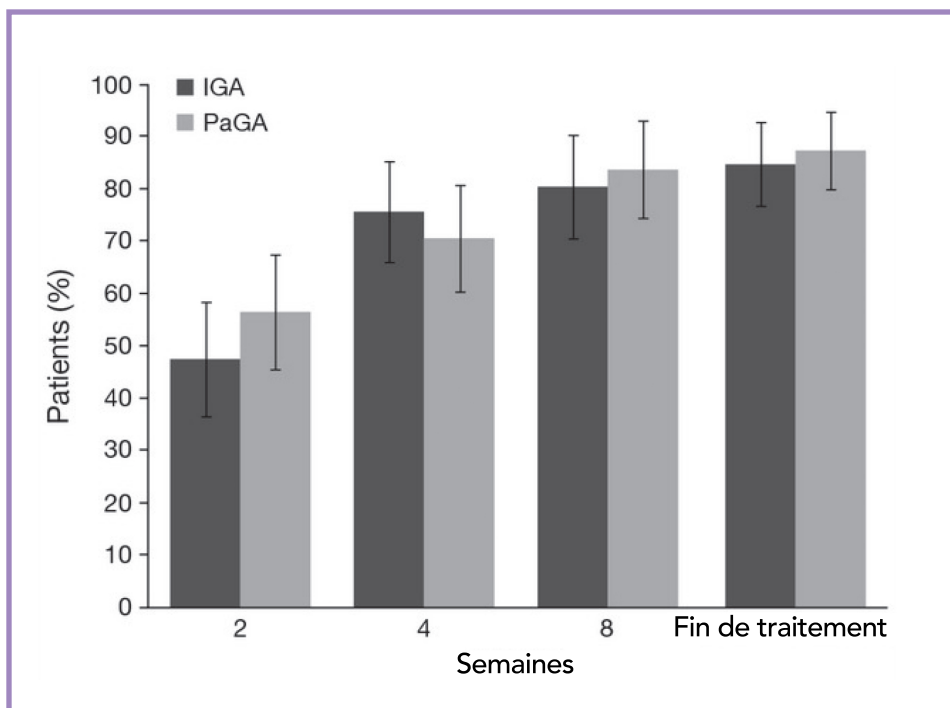


Figure 1. Proportion de patients ayant obtenu un succès thérapeutique, selon l'évaluation globale par l'investigateur (IGA) et l'évaluation globale par le patient (PaGA), avec des intervalles de confiance à 95 %. Le succès thérapeutique était défini par un psoriasis blanc ou quasi-blanc selon l'IGA, ou blanc ou très léger selon la PaGA. Les données de la semaine 8 comprennent uniquement les cas observés à ce stade et les données de la fin du traitement comprennent la dernière valeur enregistrée pour ce paramètre; d'après Gooderham et al., 2014.

cuir chevelu était blanc ou très léger, et 75 (96 %) n'avaient pas ou peu de prurit, contre 14 (18 %) au début de l'étude (**figure 1**)^{xiii}.

Dans le cadre d'une troisième étude, l'innocuité de l'association de deux composés, Cal/DB, a été évaluée et les résultats ont démontré que le traitement semblait sûr et bien toléré jusqu'à 52 semaines, qu'il soit utilisé seul ou en alternance toutes les quatre semaines avec un traitement de calcipotriol^{xiv}. C'est une bonne nouvelle compte tenu du fait que le psoriasis est une maladie chronique, récurrente et rémittente qui nécessite une prise en charge à long terme.

L'association à dose fixe Cal/DB pour le traitement du psoriasis du cuir chevelu

Le psoriasis du cuir chevelu constitue généralement un défi thérapeutique. Les démangeaisons et la desquamation représentent les symptômes les plus pénibles. Dans certains cas, le psoriasis du

cuir chevelu peut être associé à une alopecie psoriasique, laquelle peut causer des cicatrices. L'observance thérapeutique des patients est également difficile, selon le type d'excipient (les excipients gras sont moins acceptables) ainsi que la facilité et la fréquence de l'application.

Une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu réalisée auprès de 1 504 patients atteints de psoriasis du cuir chevelu a été menée pour comparer l'efficacité clinique et l'innocuité d'un traitement à une dose quotidienne pendant une durée maximale de huit semaines. Les patients de l'étude ont été répartis aléatoirement dans quatre groupes de traitement, comme suit : préparation à deux composés pour le cuir chevelu (calcipotriol à 50 µg/g avec bétaméthasone à 0,5 mg/g sous forme de dipropionate) (n = 541), bétaméthasone à 0,5 mg/g (sous forme de dipropionate) dans le même excipient (n = 556), calcipotriène à 50 µg/g dans le même excipient (n = 272), et excipient seul

(n = 136). L'excipient de la préparation pour le cuir chevelu est moins gras qu'une pommade, ce qui répond aux préoccupations des patients concernant l'acceptabilité cosmétique. Les patients qui ont utilisé la préparation à deux composés pour le cuir chevelu ont atteint l'« absence » de maladie ou une maladie « très légère » plus rapidement que tout autre groupe, et ce bienfait en termes d'efficacité est devenu évident après seulement deux semaines de traitement. Cet effet a été obtenu par l'utilisation moyenne sur toute la période d'étude de 20 g de médicament en moins que dans le groupe du dipropionate de bétaméthasone (p = 0,023), ce qui indique un effet potentiel de réduction des stéroïdes pour la préparation à deux composés pour le cuir chevelu.

Une étude internationale à double insu de 52 semaines menée auprès de 869 patients atteints de psoriasis du cuir chevelu modéré à sévère a démontré un haut niveau d'innocuité et d'efficacité dans la prise en charge à long terme du psoriasis du cuir chevelu avec la préparation à deux composés pour le cuir chevelu (calcipotriol à 50 µg/g avec dipropionate de bétaméthasone à 0,5 mg/g).

Préparation de mousse Cal/DB en aérosol

Afin d'améliorer encore davantage l'administration du médicament, une préparation de mousse Cal/DB en aérosol sans alcool et sans agent tensioactif, dans laquelle les ingrédients actifs sont dissous dans un mélange de propulseurs volatils (butane et oxyde de diméthyle) pour produire une solution stable et sursaturée après l'évaporation rapide des propulseurs, a été développée. Le médicament est intégré dans un excipient émoullissant qui n'assèche pas la peau, et le tout est contenu dans un atomiseur pressurisé. Toutes ces caractéristiques permettent une meilleure pénétration de la peau ainsi qu'une biodisponibilité accrue. La mousse doit être frottée délicatement sur les zones atteintes une fois par jour, sans dépasser 15 g par jour. Les études cliniques ont démontré

que la mousse Cal/DB en aérosol est plus efficace que l'excipient, plus efficace que la mousse Cal ou DB seulement en aérosol et plus efficace que la pommade Cal/DB chez les patients atteints de psoriasis en plaques. Dans le cadre de l'étude PSO-ABLE, le traitement de quatre semaines par la mousse Cal/DB en aérosol s'est avéré significativement plus efficace que le traitement de huit semaines par le gel Cal/DB chez les patients atteints de psoriasis (avec une utilisation réduite de médicaments). Cette supériorité a été atteinte dès la première semaine et maintenue tout au long de la période de traitement de 12 semaines.

Bien qu'elle ait une biodisponibilité accrue (en raison de la sursaturation et de l'amélioration de la pénétration cutanée), la préparation en mousse de calcipotriol et de bétaméthasone n'a pas été associée à un risque accru d'effets indésirables liés au traitement par rapport aux composants individuels sous forme de mousse ni à l'association à dose fixe sous forme de gel ou de pommade topique. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques étendu (15 à 30 % de la surface corporelle, dont au moins 30 % du cuir chevelu) traités une fois par jour pendant quatre semaines, la mousse Cal/DB en aérosol n'a présenté aucun effet cliniquement pertinent sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) ni sur l'homéostasie calcique. Les résultats de cette étude multicentrique ouverte, à un seul groupe, à exposition systémique et à usage maximal ont démontré que 49 % des patients ont obtenu un succès thérapeutique (blanchi ou quasi-blanchi) lors de l'évaluation de l'efficacité. La mousse Cal/DB a également démontré un profil de tolérance favorable.

L'utilisation de la mousse Cal/DB chez les adolescents est étayée par une étude de phase II multicentrique, prospective, ouverte, non contrôlée et à un seul groupe, d'une durée de quatre semaines, qui a été menée auprès de patients âgés de 12

à moins de 17 ans atteints de psoriasis en plaques sur le corps et le cuir chevelu. Les résultats de cette étude montrent que la mousse Cal/DB est généralement bien tolérée par les patients adolescents. Au cours des quatre semaines de traitement par la mousse Cal/DB, 32 effets indésirables (EI) en cours de traitement sont survenus chez 22 patients (20,8 %), tous peu graves à l'exception de deux (aucun EI en cours de traitement n'était grave ou sévère). Aucun EI associé au traitement n'a mené à l'abandon de l'étude ou au décès. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient l'infection des voies respiratoires supérieures [huit (7,5 %)], la rhinopharyngite [quatre (3,8 %)] et l'acné [deux (1,9 %), ce qui est courant dans cette tranche d'âge]. Il n'y a eu aucun signe de dérèglement de l'homéostasie calcique ou de l'axe HHS chez les patients atteints d'une forme modérée de la maladie. Les limites de cette étude comprennent le fait qu'elle n'ait pas été conçue pour déterminer une dose maximale tolérée et que la conception ouverte ne pouvait pas exclure la possibilité d'un biais de l'investigateur. Par ailleurs, l'absence d'un groupe témoin a empêché de déterminer l'efficacité et l'innocuité réelles de la mousse Cal/DB chez les adolescents et aucun patient de la cohorte de l'axe HHS ne présentait une maladie grave selon le score PGA.

L'association à dose fixe Cal/DB en cas d'IMC élevé

L'utilisation de la mousse Cal/DB chez les patients ayant un IMC élevé est étayée par la sous-analyse de l'étude PSO-FAST, qui démontre que la mousse Cal/DB en aérosol, si elle est utilisée de manière appropriée, est efficace pour le traitement du psoriasis, et ce, sans égard à l'IMC ni à l'étendue ou à la gravité de la maladie.²⁷

Étude de cas (suite)

Le patient de 14 ans est revenu après quatre semaines d'utilisation de la mousse Cal/DB. Il présentait une amélioration marquée du cuir chevelu et des plaques cutanées. Cependant, de nombreuses

préoccupations subsistaient et devaient être abordées, notamment le potentiel de la maladie à affecter le système cardiovasculaire et les voies métaboliques, ainsi que les effets psychosociaux du psoriasis tout au long de la vie. Il semble que les patients atteints de psoriasis à début précoce (avant 20 ans) sont plus anxieux et déprimés que les patients atteints de psoriasis tardif. L'utilisation de la mousse Cal/DB peut apporter des bienfaits substantiels aux patients adolescents, et le profil risque-bienfait de l'amorce d'un tel traitement doit être discuté avec les patients et leurs familles afin de garantir des résultats optimaux qui tiennent compte de tous les aspects de l'incidence de la maladie sur la vie du patient.

Références

1. Dogra S, Kaur I. Childhood psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76:357-65.
2. Gitte Susanne Rasmussen, Knud Kragballe, Helle Terkildsen Maindal & Kirsten Lomborg (2020) Caring for young people with moderate to severe psoriasis: an interpretive description of parental perspectives, *Journal of Dermatological Treatment*, 31:3, 227-234, DOI:10.1080/09546634.2019.1590523.
3. Eder L, Widdifield J, Rosen CF, Cook R, Lee KA, Alhusayen R, Paterson MJ, Cheng SY, Jabbari S, Campbell W, Bernatsky S, Gladman DD, Tu K. Trends in the Prevalence and Incidence of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Ontario, Canada: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Aug;71(8):1084-1091. doi: 10.1002/acr.23743. Epub 2019 Jul 11. PMID: 30171803.
4. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schafer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):633-6.
5. AlQassimi et al. Global burden of psoriasis – comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017 *International Journal of Dermatology* 2020, 59, 566-571.

6. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):979–87.
7. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schafer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):633–6.
8. Segaert S, Shear NH, Chiricozzi A, et al. Optimizing Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Corticosteroid and Vitamin D Analogue Fixed-Dose Combination Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):265-279. doi:10.1007/s13555-017-0196-z.
9. Norsgaard H, Kurdykowski S, Descargues P et al. Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. *Arch Dermatol Res* 2014; 306: 719–729.
10. 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 Derm Venereol* 2002; 82: 131–135.
11. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, Douglas WS, Lowson D, Mascaro JM, Murphy GM, Stymne B. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2002;205(4):389-93. doi: 10.1159/000066440. PMID: 12444337.
12. van Geel MJ, Mul K, Oostveen AM, et al. Calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in mild-to-moderate paediatric psoriasis: long-term daily clinical practice data in a prospective cohort. *Br J Dermatol*. 2014;171(2):363–9.
13. Gooderham M, Debarre JM, Keddy-Grant J, et al. Safety and efficacy of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in adolescents 12–17 years of age. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1470–7.
14. Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2006;154:1155-60.
15. van de Kerkhof PCM, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MV. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. *Dermatology* 1998;197:326-34.
16. Gemec, G et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: A randomized, double-blind, controlled trial *J Am Acad Dermatol* 2008;59:455-63.
17. Luger T, A, Cambazard F, Larsen F, G, Bourcier M, Gupta G, Clonier F, Kidson P, Shear N, H: A Study of the Safety and Efficacy of Calcipotriol and Betamethasone Dipropionate Scalp Formulation in the Long-Term Management of Scalp Psoriasis. *Dermatology* 2008;217:321-328. doi: 10.1159/000155642.
18. Lind, M., Nielsen, K.T., Schefe, L.H. et al. Supersaturation of Calcipotriene and Betamethasone Dipropionate in a Novel Aerosol Foam Formulation for Topical Treatment of Psoriasis Provides Enhanced Bioavailability of the Active Ingredients. *Dermatol Ther (Heidelb)* 6, 413–425 (2016). <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0125-6>.
19. Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P, et al. 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;14(12):1468–1477.
20. Lebwohl M, Tying S, Bukhalo M, et al. Fixed combination aerosol foam calcipotriene 0.005 % (Cal) plus betamethasone dipropionate 0.064% (BD) is more efficacious than Cal or BD aerosol foam alone for psoriasis vulgaris—a randomized, double-blind, multicenter, three-arm, phase 2 study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(2):34–41.
21. Koo J, Tying S, Werschler WP, et al. 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;27:120–7.
22. Queille-Roussel C, Olesen M, Villumsen J, Lacour JP. Efficacy of an innovative aerosol foam formulation of fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate in patients with psoriasis vulgaris. *Clin Drug Investig*. 2015;35:239–45.
23. Paul, C, Stein Gold, L et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. *J EADV* 2017, 31, 119–126.
24. Kim, ES Frampton, JE. Calcipotriol/ Betamethasone Dipropionate Foam: A Review in Plaque Psoriasis Drugs (2016) 76:1485–1492.
25. Karaska V, Tuppal R, Olesen M, et al. A novel aerosol foam formulation of calcipotriol and betamethasone has no impact on HPA axis and calcium homeostasis in patients with extensive psoriasis vulgaris. *J Cutan Med Surg*. 2015;20(1):44–51.
26. Seyger M, Abramovits W, Liljedahl M, Hoejen MN, Teng J. Safety and efficacy of fixed-dose combination calcipotriol (50 lg/g) and betamethasone dipropionate (0.5 mg/g) cutaneous foam in adolescent patients (aged 12 to <17) results of a phase II, open-label trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 2026–2034.
27. Stein Gold, L et al. Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam is Effective, Independent of Body Mass Index and the Extent and Severity of Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2016) 6:667–673.
28. Remrod, C et al. Psychological differences between early- and late-onset psoriasis: a study of personality traits, anxiety and depression in psoriasis. *British Journal of Dermatology* (2013) 169, pp344–350.