

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

DIPROLENE[®] Glycol

POMMADE/CRÈME/LOTION

(dipropionate de bétaméthasone USP à 0,05 % p/p)

Corticostéroïde topique

Merck Canada Inc.
16750 route Transcanadienne
Kirkland, Quebec H9H 4M7

DATE DE RÉVISION :
Le 1 septembre 2011

Numéro de la demande: 145175

[®] Marque déposée

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

DIPROLENE Glycol (pommade/crème/lotion)

Dipropionate de bétaméthasone USP à 0,5 % p/p

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Corticostéroïde topique

EFFETS

DIPROLENE Glycol exerce des effets anti-inflammatoires, antiprurigineux et vasoconstricteurs. Le propylèneglycol contenu dans l'excipient permet une meilleure pénétration du médicament dans la peau et accroît l'efficacité locale du dipropionate de bétaméthasone.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DIPROLENE Glycol est indiqué pour le soulagement des manifestations inflammatoires des formes graves ou réfractaires du psoriasis et d'autres dermatoses corticosensibles.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de DIPROLENE Glycol est contre-indiqué dans les cas d'affections virales – notamment la vaccine, la varicelle et l'herpès simplex – et d'infections fongiques, ainsi qu'en présence de tuberculose cutanée. Les préparations DIPROLENE sont contre-indiquées chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité au dipropionate de bétaméthasone ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de ces préparations, ou à d'autres corticostéroïdes.

MISES EN GARDE

DIPROLENE n'étant pas conçu pour usage ophtalmique, on doit éviter de l'employer dans les yeux ou la région périoculaire.

Ne pas l'utiliser non plus sous un pansement occlusif.

La lotion contient de l'alcool isopropylique et peut causer une sensation de brûlure ou des picotements lorsqu'elle est appliquée sur une peau éraflée ou brûlée par le soleil.

Grossesse et allaitement : L'innocuité des corticostéroïdes topiques chez la femme enceinte n'ayant pas été établie, les médicaments de cette classe thérapeutique ne doivent être utilisés pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère justifient les risques possibles pour le fœtus. Les femmes enceintes ne doivent pas appliquer de médicament à base de corticostéroïdes sur des régions étendues, en grandes quantités, ni pendant de longues périodes.

Étant donné que l'on ignore si l'administration de corticostéroïdes topiques peut entraîner une absorption générale suffisante pour que des quantités décelables des ingrédients du médicament soient excrétées dans le lait maternel, il faut choisir, en fonction de l'importance du traitement pour la mère, entre cesser d'allaiter et cesser de prendre le médicament.

Pédiatrie : Ce produit n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

Il se peut que les enfants soient plus vulnérables que les adultes à l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) provoquée par les corticostéroïdes topiques ainsi qu'aux effets exogènes de ces préparations parce que, chez eux, le rapport de la surface cutanée au poids corporel est plus élevé, ce qui entraîne une plus grande absorption du produit.

On a rapporté des cas d'inhibition de l'axe HHS, de syndrome de Cushing, de retard staturo-pondéral, de retard de gain pondéral et d'hypertension intracrânienne chez des enfants ayant reçu des corticostéroïdes topiques. Les signes d'inhibition surrénalienne chez les enfants comprennent de faibles taux de cortisol plasmatique et l'absence de réaction à l'épreuve de stimulation par l'ACTH. Les manifestations d'hypertension intracrânienne comprennent le bombement de la fontanelle, des céphalées et un œdème papillaire bilatéral.

PRÉCAUTIONS

On doit prendre les précautions qui s'imposent lorsqu'on emploie des glucocorticoïdes topiques dans les cas de dermatite de stase et d'autres maladies de la peau causées par une mauvaise circulation, chez les sujets hypersensibles et ceux qui sont atteints de glaucome.

On doit aviser les patients d'informer les médecins qu'ils consulteront de l'emploi antérieur de glucocorticoïdes.

Si une irritation, une sensibilisation ou une sécheresse excessive survient, il y a lieu d'arrêter le traitement par DIPROLENE Glycol.

Des infections peuvent survenir pendant la corticothérapie topique.

En présence d'une infection manifeste, un traitement antimicrobien approprié est indiqué.

Si on n'observe aucune résorption des symptômes en l'espace de quelques jours à une semaine, on doit cesser les applications de corticostéroïdes et réévaluer le cas.

L'emploi prolongé de corticostéroïdes topiques peut provoquer des vergetures ou une atrophie de la peau ou du tissu sous-cutané. On doit, dans ces cas, cesser le traitement.

On a constaté que la lotion et la crème DIPROLENE inhibent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) lorsqu'elles sont appliquées de façon répétée à raison de 7 mL/jour et de 7 g/jour, respectivement.

Si l'on applique des corticostéroïdes sur des lésions étendues ou si l'on ne respecte pas la posologie, il peut en résulter une absorption générale suffisante pour provoquer un hypercorticisme qui se manifeste par une inhibition surrénalienne, un faciès lunaire, des vergetures et un arrêt de la croissance.

L'absorption générale des corticostéroïdes topiques sera plus marquée si on utilise ces médicaments pendant de longues périodes ou sur de grandes surfaces cutanées, ou encore si on emploie des corticostéroïdes plus puissants. Par conséquent, les patients traités par de fortes doses d'un puissant corticostéroïde topique à appliquer sur une grande surface doivent faire l'objet d'une surveillance périodique de l'axe HHS. Si l'on constate une inhibition de l'axe HHS, on doit essayer de cesser l'emploi du médicament, d'en diminuer la fréquence d'application ou de le remplacer par un corticostéroïde moins puissant.

En général, le rétablissement de la fonction HHS est rapide et complet après l'arrêt du traitement. En de rares occasions, des signes et des symptômes de privation stéroïdique peuvent se présenter, ce qui exige l'administration compensatoire de corticostéroïdes par voie générale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions défavorables suivantes ont été signalées à la suite de l'emploi de DIPROLENE Glycol : folliculite passagère légère à modérée, accentuation de l'érythème, démangeaisons, vésiculation, desquamation périlésionnelle, télangiectasies, sécheresse, picotements, sensation de brûlure, atrophie cutanée, irritation locale et urticaire. Parmi les effets indésirables rarement signalés, on compte : fourmillements, fendillement et diminution de l'élasticité de la peau, sensation de chaleur, desquamation lamelleuse, éruption folliculaire, hyperesthésie et prurit. Une concentration plasmatique de cortisol inférieure à la normale a également été signalée.

Les réactions défavorables cutanées qui suivent ont été signalées à la suite de l'emploi de corticostéroïdes topiques : démangeaisons, folliculite, vergetures, hypertrichose, altération de la pigmentation, infection secondaire, dermite péribuccale, dermite allergique de contact, macération de la peau, éruptions de type acnéiforme et miliaire.

L'inhibition surrénalienne a aussi été signalée par suite de corticothérapie topique, ainsi que des cataractes sous-capsulaires postérieures par suite d'utilisation systémique de corticostéroïdes.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes :

L'emploi excessif ou prolongé de corticostéroïdes topiques peut provoquer l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien se soldant par une insuffisance surrénalienne, et entraîner des manifestations d'hypercorticisme, comme la maladie de Cushing.

Traitement :

Il convient d'administrer un traitement symptomatique approprié. Les symptômes d'hypercorticisme aigu sont pratiquement réversibles. Tout déséquilibre électrolytique devra être traité si cela se révèle nécessaire. Dans les cas de toxicité chronique, il est conseillé de réduire progressivement la dose de corticostéroïdes avant d'arrêter complètement l'administration du médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Crème et pommade : Appliquer 1 fois par jour, le matin, une mince couche de crème ou de pommade sur toute la région à traiter. On peut aussi appliquer la crème ou la pommade 2 fois par jour, matin et soir, ou selon les directives du médecin. On doit cesser le traitement dès que le problème de peau est maîtrisé. La durée du traitement peut varier de quelques jours à de plus longues périodes, selon le résultat clinique, mais on ne doit pas prolonger le traitement au-delà de 4 semaines sans réévaluer le patient.

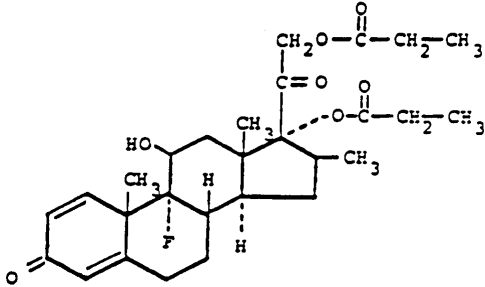
Lotion : Appliquer quelques gouttes de lotion DIPROLENE Glycol à 0,05 % pour couvrir entièrement la région à traiter et masser légèrement pour faire pénétrer. Le traitement habituel consiste en l'application du produit 1 fois par jour pendant 3 semaines.

On ne doit pas utiliser DIPROLENE Glycol sous un pansement occlusif.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

17,21-dipropionate de bétaméthasone (USP) :



Formule moléculaire :

$C_{28}H_{37}FO_7$

Poids moléculaire :

504,59

Dénomination chimique :

(11 β ,16 β)-9-fluoro-11-hydroxy-16-méthyl-17,21-bis(1-oxopropoxy)prégna-1,4-diène-3,20-dione

ou

17,21-dipropionate de 9-fluoro-11 β , 17, 21-trihydroxy-16 β -méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione

Description :

Le dipropionate de bétaméthasone est une poudre blanche ou crème, exempte de particules étrangères, dont le point de fusion varie entre 170 et 179°C ($\pm 3^\circ$), on note une décomposition à cette température.

Conservation :

Conserver entre 15 et 30°C.

Présentation :

La pommade et la crème DIPROLENE Glycol à 0,05% p/p sont conditionnées dans des tubes d'aluminium de 15 et de 50 g.

La lotion DIPROLENE Glycol à 0,5% p/p est conditionnée en flacons de plastique compressibles de 30 et de 60 mL.

Composition :

Pommade DIPROLENE Glycol :

Chaque gramme de pommade contient 0,5 mg bétaméthasone (sous forme de dipropionate USP micronisé). Ingrédients non médicinaux : monostéarate de propylèneglycol, propylèneglycol, cire blanche et gelée de pétrole blanche.

Crème DIPROLENE Glycol :

Chaque gramme de crème contient 0,5 mg de bétaméthasone (sous forme de dipropionate USP micronisé). Ingrédients non médicinaux : carbomer 940, propylèneglycol, hydroxyde de sodium, dioxyde de titane et eau purifiée.

Lotion DIPROLENE Glycol :

Chaque gramme de lotion contient 0,5 mg of bétaméthasone (sous forme de dipropionate USP micronisé). Ingrédients non médicinaux : carbopol 940, alcool isopropylique, propylèneglycol, hydroxyde de sodium et eau purifiée.

ÉTUDES CLINIQUES

Épreuve de vasoconstriction de McKenzie et Stoughton :

Pommade et crème DIPROLENE Glycol :

Le dipropionate de bétaméthasone a été comparé à d'autres corticoïdes topiques fluorés au moyen de l'épreuve de vasoconstriction de McKenzie et de Stoughton. Or, le dipropionate de bétaméthasone s'est révélé significativement plus actif ($p < 0,05$) que les agents suivants : acétonide de fluocinolone, association de caproate de fluocortolone et de fluocortolone, pivalate de fluméthasone et valérate de bétaméthasone. D'après les résultats, le dipropionate de bétaméthasone s'est avéré actif en concentration de 0,000016 %, c'est-à-dire la concentration la plus faible utilisée qui a fait preuve d'activité.

Ainsi, la comparaison de l'action vasoconstrictrice de DIPROLENE Glycol à celle d'une crème et d'une pommade à base de dipropionate de bétaméthasone a été réalisée au moyen de l'épreuve normalisée de McKenzie et de Stoughton auprès de groupes de volontaires en santé; il en est ressorti que les préparations à base de glycol avaient un meilleur potentiel clinique (voir le tableau 1).

Tableau 1

Comparaison de l'action vasoconstrictrice des diverses préparations de dipropionate de bétaméthasone

	N ^{bre} d'échantillons <u>testés</u>	<u>Temps écoulé après l'application sur la peau</u>	
		<u>7 heures</u>	<u>24 heures</u>
Dipropionate de bétaméthasone en pommade (à base de glycol) à 0,05 %	17	1,94 ^a (1,44-2,38) ^b	1,09 ^a (0,69-1,62) ^b
Dipropionate de bétaméthasone en pommade à 0,05 %	10	1,37 (1,13-1,81)	0,84 (0,59-1,06)
Dipropionate de bétaméthasone en crème (à base de glycol) à 0,05 %	5	1,74 (1,50-2,06)	0,87 (0,75-1,25)
Dipropionate de bétaméthasone en crème à 0,05 %	16	0,88 (0,56-1,50)	0,61 (0,25-1,31)

^a Moyenne des cotes regroupées^b Intervalle de la moyenne des cotes regroupées**LotioN DIPROLENE :**

Au total, 24 sujets ont été recrutés pour participer à une épreuve de vasoconstriction. L'étude visait à comparer la capacité de vasoconstriction (mesurée par le blanchissement de la peau) de la lotioN DIPROLENE à 0,05 % à celle de son véhicule et de six autres préparations de corticostéroïdes. Au bout de 7, 9 et 12 heures suivant l'application des agents de l'étude, les régions traitées par la lotioN DIPROLENE ont présenté un blanchissement de la peau léger à modéré qui était significativement plus marqué ($p < 0,01$) que celui causé par six des sept agents de comparaison et notablement différent (les valeurs de p variant entre 0,07 et 0,10) de celui causé par la pommade DIPROLENE (agent le plus puissant évalué). L'activité a atteint son maximum neuf heures après l'application. Aucune réaction indésirable locale n'a été signalée.

Tableau 2

Comparaison de l'action vasoconstrictrice – mesurée par le blanchissement de la peau – de la lotion de dipropionate de bétaméthasone (à base de glycol) à 0,05 % (lotion DIPROLENE à 0,05 %) à celle de son véhicule et d'autres préparations de corticostéroïdes

	<u>Temps écoulé après l'application sur la peau</u>	
	<u>7 heures</u>	<u>12 heures</u>
Lotion DIPROLENE à 0,05 %	1,54	1,21
Véhicule de la lotion DIPROLENE	0,04	0,00
Lotion Diprosone à 0,05 %	0,75	0,50
Solution Halog à 0,1 %	0,33	0,04

Étude de phototoxicité :

Lors d'études d'innocuité, le véhicule de la pommade DIPROLENE Glycol et de la gelée de pétrole blanche ont été utilisés comme agents témoins, et chaque sujet a reçu tous les traitements. Chez les neuf sujets soumis à des tests de phototoxicité, les résultats ont été négatifs. On n'a noté aucune différence sur le plan du potentiel de phototoxicité entre la pommade DIPROLENE Glycol, son véhicule et de la gelée de pétrole blanche. La crème DIPROLENE Glycol a fait l'objet d'une étude chez 12 patients : un léger érythème est apparu chez l'un d'eux aux sites exposés ainsi qu'à des endroits non exposés. Ainsi, la crème DIPROLENE Glycol et son véhicule n'ont pas été jugés phototoxiques dans les conditions normalisées utilisées actuellement pour cette épreuve et ne devraient pas l'être dans les conditions d'utilisation normales.

Étude de photoallergie :

Lors d'une étude de photoallergie, 25 sujets ont eu des résultats négatifs (note de 0) pour la phase d'induction en ce qui concerne la pommade DIPROLENE Glycol, son véhicule et la gelée de pétrole blanche. Dans le cadre d'une étude de photoallergie portant sur la crème DIPROLENE Glycol réalisée auprès de 27 sujets, aucune réaction de photoallergie ne s'est manifestée à la suite de tests prédictifs standards; par conséquent, la crème DIPROLENE Glycol risque peu d'être photoallergénique dans les conditions d'utilisation normales.

Études d'irritation cutanée et de sensibilisation :

Dans le cadre d'une étude d'irritation cutanée et de sensibilisation réalisée auprès de 198 sujets, 4 d'entre eux ont obtenu les pires résultats après l'utilisation de la pommade DIPROLENE Glycol, alors que 2 sujets ont obtenu de tels résultats pour le véhicule de la pommade, et 3 autres, pour la gelée de pétrole blanche; l'évaluation finale sur la sensibilisation a permis de déterminer qu'aucun sujet n'avait été sensibilisé. Une épreuve de Draize portant sur la crème DIPROLENE Glycol a été réalisée auprès de 201 volontaires durant laquelle on a procédé à 10 applications à raison d'un jour sur deux, le contact durant 24 heures dans chacun des cas, puis à une épreuve de provocation deux semaines après la série d'applications. Aucun signe cutané visible évocateur d'une réaction n'a été observé chez 5,5 % des patients. Un blanchissement de la peau a parfois été observé chez certains sujets.

Lors d'une étude d'irritation cumulative, 26 sujets ont été traités par la pommade DIPROLENE, et les résultats se sont révélés moins bons avec la pommade DIPROLENE Glycol qu'avec les deux agents de comparaison chez un sujet seulement; dans le cas de trois sujets, c'est le véhicule qui a donné de moins bons résultats que DIPROLENE Glycol.

On a évalué la possibilité d'irritation cutanée et de sensibilisation causée par divers agents – lotion DIPROLENE à 0,05 %, lotion de furoate de mométasone à 0,1 % et leurs véhicules. Chez 96 % des 156 sujets, on n'a relevé aucun signe d'irritation au contact de l'une des substances évaluées, au cours des trois semaines de la phase d'induction. Aucun des sujets n'a été jugé sensibilisé.

Les effets indésirables associés au traitement ont été les suivants : folliculite modérée à 6 sites d'application de la lotion DIPROLENE, à 2 sites d'application du véhicule de DIPROLENE, à 4 sites d'application de la lotion de furoate de mométasone (SCH 32088), à 2 sites d'application du véhicule de SCH 32888 et à 2 sites d'application de la gelée de pétrole blanche.

Efficacité et innocuité :

L'innocuité et l'efficacité de la pommade DIPROLENE Glycol ont été étudiées chez des patients atteints de dermatoses corticosensibles, y compris des formes graves ou réfractaires de psoriasis et de dermatite atopique. Le médicament était appliqué deux fois par jour pendant deux semaines. Les résultats d'études ultérieures d'efficacité ont révélé que la pommade DIPROLENE Glycol, appliquée une fois par jour pendant deux semaines (à raison de 6 g environ de médicament par application) était équivalente, voire nettement supérieure, à des corticostéroïdes topiques qualifiés de « stéroïdes du groupe 1 » (c'est-à-dire les agents les plus puissants) pour le traitement de formes modérées à graves de psoriasis et de dermatites atopiques réfractaires.

Pommade DIPROLENE Glycol :

Psoriasis :

La pommade DIPROLENE Glycol, en application unique quotidienne, s'est révélée efficace pour le traitement du psoriasis et, après respectivement une et deux semaines de traitement, s'est

révélée plus efficace ($p \leq 0,01$) que la pommade de fluocinonide appliquée trois fois par jour. Aucun effet indésirable n'a été signalé chez les patients traités par DIPROLENE Glycol; par ailleurs, on a observé des réactions locales d'intensité légère ou modérée chez trois patients traités au fluocinonide.

En application biquotidienne, DIPROLENE Glycol s'est révélé plus efficace que la pommade Diprosone et que la crème Diprosone ($p \leq 0,10$) lors d'une étude multicentrique à double insu à répartition aléatoire avec groupes parallèles menée chez 283 personnes atteintes de psoriasis. Au total, 10 d'entre elles ont éprouvé des effets indésirables locaux : 4 dans le groupe traité par DIPROLENE Glycol, 4 dans le groupe traité par la pommade Diprosone, et 2 dans le groupe traité par la crème Diprosone. La plupart des effets indésirables tenaient de l'irritation. Un patient traité par DIPROLENE Glycol a mis fin à son traitement après moins d'une semaine en raison d'une exacerbation de l'érythème préexistant et de l'apparition de vésicules.

Lors d'une autre étude réalisée auprès de 41 patients, la pommade Diprosone et la pommade DIPROLENE Glycol, appliquées deux fois par jour, se sont révélées efficaces dans le traitement du psoriasis; on observait toutefois une efficacité significativement supérieure de DIPROLENE Glycol ($p \leq 0,01$). Des effets indésirables n'ont été signalés dans aucun des deux groupes.

Dermatite atopique :

Dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu à répartition aléatoire avec groupes parallèles, 92 patients ont reçu l'une de trois préparations deux fois par jour. Toutes ont produit une réduction rapide et marquée des signes et des symptômes de la dermatite atopique (érythème, induration, prurit, excoriation et lichénification). Au terme du traitement, on a noté une disparition complète des lésions chez 48 % des sujets ayant reçu la pommade DIPROLENE Glycol, chez 42 % des sujets ayant reçu la pommade Diprosone et chez 36 % des sujets ayant reçu la crème Diprosone. Une folliculite s'est manifestée chez un sujet de chaque groupe.

DIPROLENE Glycol, en application unquotidienne, a été comparé à l'halcinonide, en application 3 f.p.j., chez 12 patients atteints d'une dermatite atopique depuis 6 à 10 ans. Au terme des trois semaines de traitement, les cotes attribuées aux signes et aux symptômes de la maladie dans les deux groupes témoignaient d'une régression presque complète de la maladie aux lésions cibles; la cote moyenne totale attribuée aux signes pathologiques s'est améliorée de 87 % dans le groupe traité par DIPROLENE Glycol et de 77 % dans le groupe traité à l'halcinonide.

Crème DIPROLENE Glycol :

Dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu à répartition aléatoire, on a comparé le délai d'action, l'efficacité et l'innocuité topiques de la crème DIPROLENE Glycol à 0,05 % (préparation de dipropionate de bétaméthasone à base de glycol) et du valérate de diflucortolone à 0,3 % (crème huile-eau) chez des patients ambulatoires atteints de psoriasis réfractaire ou grave ou encore d'« autres » dermatoses corticosensibles réfractaires ou graves. Selon les résultats de cette étude, la crème DIPROLENE Glycol à 0,05 %, appliquée deux fois par jour pendant deux semaines, s'est révélée très efficace contre le psoriasis réfractaire ou grave et plus efficace que le valérate de diflucortolone à 0,3 %, appliqué selon le même schéma. Deux patients – un dans chaque groupe – ont dit avoir éprouvé des effets indésirables transitoires modérés. L'un des patients traités par DIPROLENE Glycol a constaté une sécheresse cutanée et une desquamation périlésionnelle – probablement liée au traitement – qui sont disparues au bout de dix jours; par ailleurs, des papules prurigineuses sont apparues huit jours après le début du traitement chez les patients traités au valérate de diflucortolone. La cortisolémie est demeurée normale dans les deux groupes.

L'efficacité, l'innocuité, le délai précédant le soulagement et la tolérabilité ont été comparés pour la crème DIPROLENE Glycol à 0,05 % (préparation de dipropionate de bétaméthasone à base de glycol) et la désoxyméthasone à 0,25% (émulsion eau-huile), toutes deux appliquées à raison de 3,5 g deux fois par jour pendant deux semaines chez des patients atteints d'une dermatose corticosensible réfractaire ou grave, y compris le psoriasis et la dermatite atopique. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre les groupes de traitement quant à la réponse globale. La tolérance aux deux médicaments s'est révélée excellente. Aucun effet indésirable local ne s'est manifesté. Une diminution du taux plasmatique de cortisol a été observée chez 4 patients sur 9 du groupe DIPROLENE Glycol et chez 3 patients sur 6 du groupe désoxyméthasone. Le taux de cortisol plasmatique de certains patients a diminué en une ou plusieurs occasions, mais il était redevenu normal dès la visite du jour 21 chez 8 patients sur 9 du groupe DIPROLENE Glycol et chez 5 patients sur 6 du groupe désoxyméthasone.

Une étude multicentrique à double insu à répartition aléatoire des sujets a permis de comparer le délai d'action, l'efficacité et l'innocuité (tant topique que générale) de la crème DIPROLENE Glycol à 0,05 % (dipropionate de bétaméthasone à base de glycol à 0,05 %) et du propionate de clobétasol chez des patients ambulatoires atteints de psoriasis réfractaire ou grave ou encore d'« autres » dermatoses corticosensibles réfractaires ou graves. Cette dernière catégorie englobait des patients ayant des formes répandues de troubles eczémateux comme la dermatite atopique et l'eczéma nummulaire. Elle englobait également des patients atteints de pustulose palmoplantaire, de prurigo nodulaire de Hyde et de lichen plan (ou *lichen ruber planus*). Au bout de deux semaines d'application biquotidienne de propionate de clobétasol, on a noté une amélioration de 77 % de la cote totale attribuée aux signes et aux symptômes chez les patients atteints de psoriasis et une amélioration de 79 % chez les patients atteints d'« autres dermatoses ». L'amélioration s'est fait sentir rapidement dans les deux groupes. Les résultats des tests d'innocuité surrénalienne ont révélé que les taux plasmatiques de cortisol sont descendus sous la normale au moins une fois durant le traitement, et ce, dans les deux groupes. Ces fluctuations étaient généralement transitoires, comme en témoigne la mesure du taux plasmatique de cortisol à d'autres moments durant le traitement et après la fin de celui-ci. Au terme de l'étude, les valeurs étaient normales ou

supérieures à la normale chez 28 des 32 patients (87 %) traités par DIPROLENE Glycol et chez 29 des 35 patients (82 %) traités au propionate de clobétasol. Les effets indésirables locaux étaient en général légers à modérés; sept cas de réactions marquées ont été signalés, tous groupes confondus. Ces réactions marquées ne se sont produites que chez les patients atteints d'« autres » dermatoses. En tout, 3 patients du groupe DIPROLENE Glycol ont dit avoir eu une sensation de brûlure marquée. Irritation, érythème et sensation de brûlure marqués ont été signalés dans le groupe traité au propionate de clobétasol; un seul patient a signalé à la fois un érythème et une sensation de brûlure marqués. Chez les patients atteints de psoriasis qui ont éprouvé des effets secondaires dans l'un ou l'autre groupe, les réactions notées étaient légères. Il est toutefois important de mentionner qu'un des patients atteints de psoriasis traités par le propionate de clobétasol a présenté des signes d'atrophie cutanée.

Lors d'une étude avec groupes parallèles à l'insu de l'investigateur, on a comparé la tolérance (tant locale que générale) et l'efficacité de DIPROLENE Glycol (dipropionate de bétaméthasone à base de glycol à 0,05 %) et de la crème d'halcinonide à 0,1 % chez des patients ambulatoires atteints d'une dermatite atopique modérée à grave. L'étude s'est déroulée en trois phases : premièrement, une phase préliminaire de deux jours durant lesquels les paramètres biochimiques de base et le stade de la maladie ont été déterminés; deuxièmement, une phase de traitement de 21 jours durant lesquels les patients appliquaient soit de 6 à 7 g de DIPROLENE Glycol une fois par jour, soit environ 6 g d'halcinonide trois fois par jour, et des évaluations de l'innocuité et de l'efficacité des produits ont été réalisées à intervalles réguliers; troisièmement, une phase post-thérapeutique de 8 jours durant laquelle des évaluations de l'innocuité ont été effectuées. Les effets du traitement sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) ont été évalués au moyen de la mesure des taux plasmatiques de cortisol du matin ainsi que des taux urinaires de 17-hydroxycorticostéroïdes et de cortisol libre dans les urines de 24 heures. Les mesures ont été prises durant les trois phases de l'étude. Au terme du traitement, la cote totale attribuée aux signes et aux symptômes s'était améliorée de 63 % en moyenne dans le groupe DIPROLENE Glycol et de 60 % en moyenne dans le groupe traité à l'halcinonide. La cote moyenne attribuée par le médecin pour l'évaluation de la régression de la maladie témoignait d'une amélioration marquée à modérée de l'état chez les patients traités par DIPROLENE Glycol et d'une amélioration modérée chez les patients traités à l'halcinonide. Selon les résultats de l'évaluation des effets du traitement sur l'axe HHS, les taux plasmatiques de cortisol du matin ont été en deçà de la limite inférieure de la normale pendant au moins un jour durant la phase de traitement chez 2 des 12 patients traités par DIPROLENE Glycol dont l'état était évaluable et qui utilisaient le médicament conformément aux directives. Chez ces 2 patients, le phénomène coïncidait avec des taux plasmatiques de cortisol inférieurs à la normale ainsi qu'avec des taux urinaires des paramètres d'évaluation de l'axe HHS (soit le cortisol libre et les 17-hydroxycorticostéroïdes) également inférieurs à la normale. Au jour 29 de l'étude (soit une semaine après la dernière application de DIPROLENE Glycol), les taux plasmatiques de cortisol de ces 2 patients ont repris des valeurs préthérapeutiques et se situaient dans les normales, ou au-dessus de celles-ci. On a noté chez l'un des 15 patients traités à l'halcinonide un taux plasmatique de cortisol inférieur à la normale après deux semaines de traitement. Au total, 9 patients (7 des 14 patients traités par DIPROLENE Glycol et 2 des 15 patients traités à l'halcinonide) ont signalé des effets indésirables, surtout locaux, et ceux qui ont été associés au traitement étaient légers à modérés. La sécheresse cutanée rendait compte de la plupart des réactions observées.

L'efficacité et l'innocuité d'une application quotidienne (de 6 à 7 g/jour) de crème DIPROLENE Glycol à 0,05 % (dipropionate de bétaméthasone à base de glycol) et de deux applications quotidiennes (environ 12 g/jour) de crème de fluocinonide ont été comparées dans le cadre d'une étude réalisée dans cinq centres auprès de patients atteints de psoriasis modéré à grave. Au cours de cet essai mené à simple insu à répartition aléatoire avec groupes parallèles, les substances évaluées ont été appliquées pendant deux semaines, et la région traitée n'était pas recouverte d'un pansement occlusif. La réponse au traitement a été évaluée chez chaque patient après 3, 7 et 14 jours de traitement. Trois signes de la maladie (érythème, induration et desquamation) observés dans des zones cibles prédéterminées ont reçu une cote de 0 à 3, et une cote totale pour l'ensemble des signes a été calculée par l'addition des cotes individuelles. Les effets du traitement ont donc été évalués d'après la variation de la cote attribuée aux signes de la maladie. Toujours pour évaluer les effets du traitement, les investigateurs ont procédé à une évaluation (subjective) du changement global observé dans les zones cibles et dans d'autres zones traitées. L'un des investigateurs a également évalué des effets généraux du traitement au moyen des résultats d'analyses hématologiques, biochimiques sanguines et urinaires habituelles, ainsi que par la mesure des taux plasmatiques de cortisol du matin et des taux de cortisol libre et de 17-hydroxycorticostéroïdes (17-OHC) dans les urines de 24 heures. Au terme des deux semaines de traitement, les cotes moyennes attribuées aux signes individuels dans le groupe DIPROLENE Glycol sont demeurées significativement plus faibles que dans le groupe traité au fluocinonide ($p \leq 0,05$), même si le fluocinonide était appliqué deux fois plus souvent que DIPROLENE Glycol. À ce stade, la cote totale attribuée aux signes de la maladie s'était améliorée de 63 % chez les patients traités par DIPROLENE Glycol et de 54 % chez les patients traités au fluocinonide ($p \leq 0,01$). Comme en témoignait l'évaluation par le médecin de la régression globale de la maladie, les signes de la maladie avaient complètement disparu chez un patient de chaque groupe; 70 des 98 patients (71 %) du groupe DIPROLENE Glycol, comparativement à 55 des 100 patients (55 %) du groupe fluocinonide, ont connu une amélioration marquée à modérée après deux semaines de traitement. Au bout de 14 jours de traitement avec l'une ou l'autre crème, aucune tendance portant à croire à des effets sur l'axe HHS ne se dégageait : les taux plasmatiques de cortisol et les taux de cortisol libre et de 17-hydroxycorticostéroïdes dans les urines de 24 heures s'inscrivaient dans la normale ou avaient peu varié par rapport aux valeurs de départ. Des effets indésirables du traitement, uniquement locaux, ont été notés chez 7 % (7/107) des patients traités par DIPROLENE Glycol et chez 9 % (10/107) des patients traités au fluocinonide. Toutes les réactions liées au traitement qui ont été signalées dans le groupe DIPROLENE Glycol étaient légères à modérées; on comptait parmi elles trois cas de sécheresse cutanée, deux cas de sensation de brûlure, deux cas de démangeaison et un cas de picotement. Un cas de télangiectasie légère a également été constaté à la visite de suivi du jour 15. Parmi les réactions légères à modérées associées au traitement au fluocinonide, on comptait six cas de sensation de brûlure, quatre cas de picotement et un cas de démangeaison. On a également recensé un cas de sensation de brûlure marquée, jugée imputable au fluocinonide.

Lotion DIPROLENE Glycol :

Une étude d'efficacité et d'innocuité dans le traitement du psoriasis du cuir chevelu a été réalisée à double insu. On a comparé l'application unique quotidienne de la lotion DIPROLENE

à 0,05 % à celle de son véhicule chez 150 patients pendant trois semaines. La lotion DIPROLENE à 0,05 % s'est révélée significativement plus efficace ($p \leq 0,01$) que le véhicule au chapitre de la réduction des signes et des symptômes du psoriasis du cuir chevelu. Des effets indésirables associés au traitement ont été signalés chez 2 des 74 patients (3 %) traités par DIPROLENE et chez 6 des 73 patients (8 %) ayant reçu le véhicule. L'un des patients du groupe DIPROLENE s'est plaint d'une sensation de brûlure marquée et a abandonné le traitement. L'autre a signalé une sensation de brûlure modérée. Les 6 patients ayant reçu le véhicule ont signalé 7 effets indésirables. Deux d'entre eux ont abandonné le traitement (l'un à cause de démangeaisons marquées et d'une sensation de brûlure modérée, l'autre, à cause d'une légère sécheresse cutanée). Autres effets indésirables recensés : deux cas de sensation de brûlure modérée, un cas de sensation de brûlure légère et un cas de picotement léger. Aucun signe d'atrophie cutanée n'a été noté.

Une autre étude d'efficacité et d'innocuité à double insu a été menée auprès de 126 patients atteints de dermatite séborrhéique modérée à grave. La lotion DIPROLENE à 0,05 % en application unique quotidienne pendant trois semaines s'est révélée significativement plus efficace ($p < 0,001$) que son véhicule pour la réduction des signes et des symptômes, sauf en ce qui concerne la formation de croûtes ($p \leq 0,05$). Au bout d'une semaine, on notait une amélioration de 67 %, qui passait à 84 % au jour 15 et à 89 % au jour 22. Le taux de fréquence d'effets indésirables s'est établi à 2 % dans le groupe DIPROLENE et à 5 % dans le groupe ayant reçu le véhicule.

Effets sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS)

La lotion DIPROLENE a été appliquée une fois par jour, selon des conditions excessives, à raison de 7 mL (315 gouttes) pendant 21 jours sur la peau lésée (cas de psoriasis du cuir chevelu) d'une région caractérisée par une grande absorption (le cuir chevelu). On cherchait ainsi à évaluer les effets du médicament sur l'axe HHS. Chez 2 patients sur 11, on a noté une diminution des taux plasmatiques de cortisol sous la normale. L'inhibition surrénalienne a été transitoire dans ces cas, et la fonction était redevenue normale en l'espace d'une semaine. Chez l'un de ces patients, le taux plasmatique de cortisol est redevenu normal en cours de traitement.

TOXICOLOGIE

Étude de 21 jours sur la dermatotoxicité subaiguë de la pommade de dipropionate de bétaméthasone à base de glycol chez le lapin

Une étude de dermatotoxicité a été réalisée à l'aide de lapins blancs New Zealand (mâles et femelles). Une pommade de dipropionate de bétaméthasone à base de glycol à 0,05 % ou le véhicule de la pommade ont été appliqués en 2 deux portions égales tous les jours pendant 21 jours sur de la peau intacte et de la peau éraflée. Six lapins à peau intacte et six lapins à peau éraflée ont été utilisés dans chacun des groupes suivants : véhicule (témoin) à 1 g/kg/jour, pommade de dipropionate de bétaméthasone à base de glycol en faible dose (0,5 mg/kg/jour) ou pommade de dipropionate de bétaméthasone à base glycol en forte dose (1,0 g/kg/jour) (un gramme de cette pommade contient l'équivalent de 0,5 mg d'alcool de bétaméthasone).

La tolérance locale au corticostéroïde à base de glycol a été bonne. Que la peau des animaux ait été intacte ou éraflée, le traitement n'a causé aucun œdème cutané et n'a pas entravé la cicatrisation des éraflures. Le corticostéroïde à base de glycol a provoqué une diminution de l'hématocrite et de l'hémoglobine variant en fonction de la dose; toutefois, dans l'ensemble, aucun effet notable n'a été constaté quant au nombre de leucocytes et à la formule leucocytaire, sauf chez les lapins à peau intacte : on a observé dans ces cas une baisse du nombre de lymphocytes liée à la dose. Par ailleurs, que la peau ait été intacte ou éraflée, le corticostéroïde à base de glycol n'a pas eu d'incidence notable sur les taux d'azote uréique ou de transaminase glutaminopyruvique, bien qu'il ait causé une légère hausse de la glycémie. Une augmentation de la lipidémie s'est produite chez certains animaux. Ces phénomènes sont des effets généraux typiques des corticostéroïdes. À la nécropsie, la peau traitée au corticostéroïde à base de glycol semblait normale. Les effets attribués au traitement ont été les suivants : atrophie des muscles squelettiques, distension abdominale, hypertrophie du foie, pâleur et/ou friabilité du foie. Principalement à partir du rapport poids des organes/poids corporel, on a déterminé que le foie et les reins des lapins traités au corticostéroïde étaient généralement plus lourds que ceux des témoins. Une diminution du poids du thymus, quoique non significative, a été constatée chez certains animaux traités au corticostéroïde. L'examen histopathologique n'a révélé aucun effet indésirable touchant le derme des animaux traités au corticostéroïde; l'éraflure de la peau a provoqué des modifications tissulaires d'origine inflammatoire. Les altérations physiologiques observées étaient prévisibles et sont caractéristiques des effets d'un dermocorticoïde. Des résultats similaires ont été obtenus avec la préparation en crème.

Étude d'un mois sur la dermatotoxicité du SCH 11460 (lotion DIPROLENE à 0,05 %) chez le lapin

Une étude de dermatotoxicité réalisée chez 48 lapins New Zealand s'est échelonnée sur une période de 25 à 34 jours. La lotion de dipropionate de bétaméthasone à 0,05 % était appliquée sur des lapins à peau intacte ou éraflée (3 animaux de chaque sexe/groupe); tous ont été soumis aux mêmes tests.

Les lapins auxquels on a appliqué la lotion de SCH 11460 ou le véhicule correspondant n'ont montré que peu de signes, voire aucun, d'irritation très légère du derme. Un retard de la croissance des poils a été noté lors de la troisième semaine d'étude chez tous les lapins ayant reçu le SCH 11460. Des signes de fonte des muscles squelettiques et/ou de distension abdominale ont également été observés chez tous les lapins ayant reçu le SCH 11460. Les changements suivants ont été notés quant aux constantes biologiques : diminution du nombre absolu de lymphocytes, augmentation du nombre de neutrophiles; diminution des taux d'érythrocytes, d'hémoglobine et de l'hématocrite; augmentation des taux de transaminases sériques (GPT et GOT); augmentation des taux de phosphatases alcalines; augmentation des taux sériques de cholestérol et de triglycérides; diminution des taux sériques de potassium et de chlore; et augmentation de la lipidémie. Chez les lapins ayant reçu le SCH 11460 (et par comparaison aux témoins), le foie et les reins étaient plus lourds, alors que la rate, le thymus, les muscles et les organes reproducteurs étaient moins lourds.

Observations associées au SCH 11460 à la nécropsie : hypertrophie et/ou pâleur du foie souvent accompagnées de marques sur les lobes, fonte musculaire, réduction de volume des

ganglions lymphatiques de la rate, du thymus, ainsi que des ganglions surrenaliens et/ou mésentériques, cæcum de petite taille et/ou à parois minces, malléabilité des os, pâleur de la moelle osseuse et retard de la croissance des poils au site d'application du médicament. Une réponse inflammatoire disséminée a été observée chez plusieurs animaux. La peau était moins épaisse au site d'application. Les lésions qui ont été observées chez les animaux qui sont morts ou qui ont été euthanasiés moribonds étaient similaires à celles qui ont été notées à la fin de l'étude.

Effets sur la reproduction et tératogénèse

Chez la souris, des doses élevées – pouvant atteindre 32,5 mg/kg – ont causé la résorption des produits de conception. Chez le rat, ni la femelle ni les petits n'ont connu d'effets indésirables à la suite de l'administration quotidienne par voie intramusculaire de 1 ou 2 mg/kg. Chez le lapin, le dipropionate de bétaméthasone a eu des effets tératogènes typiques de nombreux corticostéroïdes (doses de 0,015 et de 0,050 mg/kg).

BIBLIOGRAPHIE

1. LEER, J. A., fils. « Efficacy of a betamethasone dipropionate topical glycol preparation in the management of severe psoriasis », *Clin Ther*, vol. 3, 1980, p. 156-167.
2. DOWNEY, D. A. W., P. T. Swarbrick et R. M. Salmon. « The effect of betamethasone dipropionate glycol ointment 0.05% (Diprosone D.V.) on adrenocortical function », *Aust J Derm*, vol. 22, 1981, p. 113-118.
3. GIP, L. et A. Hamfelt. « A new propylene-glycol-based topical preparation of betamethasone dipropionate: double-blind evaluation of efficacy, safety and absorption », *Acta Therap*, vol. 8, 1982, p. 51-62.
4. GIP, L. et A. Hamfelt. « A double-blind clinical trial of Diprolene Ointment for resistant psoriasis and atopic dermatoses », *Curr Ther Res*, vol. 30, 1981, p. 895-904.
5. GUITERREZ-ALDANA, G. « Efficacy and tolerance of betamethasone dipropionate propylene glycol for resistant steroid-responsive dermatoses », *J Int Med Res*, vol. 9, 1981, p. 448-452.
6. KANSKY, A. « The effects of increased penetration of betamethasone dipropionate in a propylene glycol base (Diprolene) for psoriasis », *J Int Med Res*, vol. 9, 1981, p. 128-131.
7. LODOLO, J. C. « Diprolene Cream in the treatment of severe or resistant corticosteroid-responsive dermatoses », *J Int Med Res*, vol. 12, 1984, p. 114-120.
8. CABRERA, M. E. « Treatment of severe or resistant corticosteroid-responsive dermatoses with Diprolene Cream », *J Int Med Res*, vol. 12, 1984, p. 163-169.
9. REINEL, D. « Topical corticosteroids; Application in patients with severe or resistant dermatoses », *Curr Ther Res*, vol. 35, 1985, p. 232-240.