

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## HydroVal

(Valérate d'hydrocortisone USP)

Crème et onguent à 0,2 %

Corticostéroïde topique

**TaroPharma**  
une division de Taro Pharmaceuticals Inc.  
130 East Drive  
Brampton (Ontario)  
L6T 1C1

**Date de révision :**  
Le 25 juillet 2008

N° de contrôle 120675

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **HydroVal**

#### **Crème et onguent à 0,2 %**

(Crème de valérate d'hydrocortisone, USP)  
(Onguent de valérate d'hydrocortisone, USP)

#### **Corticostéroïde topique**

#### **ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

La crème et l'onguent HydroVal à 0,2 % (valérate d'hydrocortisone) sont des corticostéroïdes topiques non fluorés de puissance modérée. Les corticostéroïdes topiques sont des dérivés synthétiques de la cortisone qui sont efficaces en application locale pour maîtriser de nombreux types de dermatoses inflammatoires, allergiques ou prurigineuses. Des modifications de la structure chimique comme la fluoration renforcent généralement l'activité anti-inflammatoire, tout en augmentant le risque d'effets indésirables. Le mécanisme de l'activité anti-inflammatoire des corticostéroïdes topiques n'est généralement pas défini. On sait toutefois que les corticostéroïdes induisent les protéines inhibitrices de la phospholipase A2 et répriment la libération d'acide arachidonique et la biosynthèse de puissants médiateurs de l'inflammation.

L'efficacité des corticostéroïdes topiques provient surtout de leurs actions anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices.

Les corticostéroïdes absorbés après application topique ont le même devenir pharmacologique que lorsqu'ils sont administrés par voie générale : dans la circulation, les corticostéroïdes sont liés aux protéines plasmatiques, bien que les composés fluorés le soient à un degré moindre, ce qui explique qu'ils sont plus puissants que les corticostéroïdes naturels.

Il est généralement connu que les hormones stéroïdes sont métabolisées principalement dans le foie et, à un degré moindre, dans le rein, les intestins, la rate, les muscles et d'autres tissus, puis excrétées dans l'urine sous forme conjuguée.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

La crème et l'onguent HydroVal à 0,2 % (valérate d'hydrocortisone) sont indiqués dans le traitement topique des dermatoses aiguës ou chroniques, sensibles aux corticostéroïdes, lorsque des effets anti-inflammatoires, antiallergiques et antiprurigineux sont requis pour le traitement topique de ces affections.

### **CONTRE-INDICATIONS**

La crème et l'onguent HydroVal à 0,2 % (valérate d'hydrocortisone) sont contre-indiqués chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des ingrédients de la préparation. La crème et l'onguent HydroVal à 0,2 % (valérate d'hydrocortisone) ne doivent pas être utilisés en présence d'infections bactériennes ou fongiques de la peau, de tuberculose cutanée, d'infections syphilitiques de la peau, de varicelle, d'éruptions postvaccinales et d'affections virales de la peau en général. Ces produits ne sont pas destinés à un usage ophtalmique.

### **MISES EN GARDE**

Lorsque les corticostéroïdes topiques sont utilisés sous pansement occlusif, sur de larges surfaces cutanées, ou sur le visage, le cuir chevelu, l'aisselle ou le scrotum, l'absorption peut s'avérer suffisante pour entraîner la suppression de la fonction surrénalienne et d'autres effets généraux.

### **PRÉCAUTIONS**

#### **Générales**

L'absorption générale des corticostéroïdes topiques peut entraîner une suppression réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et comporter un risque d'insuffisance de glucocorticoïdes après l'arrêt du traitement. Elle peut également

se traduire par l'apparition d'un syndrome de Cushing, d'hyperglycémie ou de glycosurie chez certains patients.

Les conditions qui favorisent l'absorption générale comprennent l'application des stéroïdes les plus puissants, l'utilisation sur de larges surfaces corporelles, l'emploi prolongé et les pansements occlusifs. Il faut évaluer périodiquement les patients qui reçoivent une dose importante de puissants stéroïdes topiques sur une large surface ou sous pansement occlusif afin de surveiller l'apparition de signes de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. On peut y parvenir en utilisant le test de stimulation par l'ACTH ou une autre épreuve éprouvée et validée. En cas de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, des mesures doivent être prises pour entreprendre le sevrage du médicament, réduire la fréquence de l'application ou remplacer le médicament par un stéroïde de moins grande puissance. Le rétablissement de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est généralement rapide et complète à l'arrêt des corticostéroïdes topiques. Des signes et symptômes d'insuffisance de glucocorticoïdes peuvent apparaître peu fréquemment et nécessiter une supplémentation en corticostéroïdes d'action générale. En présence de fièvre, il ne faut pas utiliser de pansements occlusifs.

Pour réduire au minimum le risque d'absorption générale lorsqu'un traitement prolongé ou sur de larges surfaces est anticipé, il faut envisager d'interrompre périodiquement le traitement ou de ne traiter qu'une région du corps à la fois.

Les enfants peuvent être plus sensibles à la toxicité générale résultant de doses équivalentes étant donné que le rapport entre la surface cutanée et la masse corporelle est plus grand (voir Précautions, Pédiatrie).

Il faut user de prudence lorsque les corticostéroïdes topiques, surtout les plus puissants, sont utilisés sur les lésions près des yeux, car l'absorption générale peut augmenter la pression intraoculaire et favoriser l'apparition de glaucome ou de cataractes.

L'emploi prolongé des préparations de corticostéroïdes topiques peut entraîner des vergetures ou une atrophie de la peau ou des tissus sous-cutanés. Il faut utiliser avec prudence les corticostéroïdes topiques sur les lésions du visage, de l'aîne et de l'aisselle étant donné que ces régions sont plus sensibles aux changements atrophiques que les autres régions du corps. Il est important de surveiller fréquemment ces régions si elles doivent être traitées. En cas d'atrophie de la peau, le traitement doit être interrompu.

Si de l'irritation se manifeste, il faut cesser l'usage de HydroVal (valérate d'hydrocortisone) et instaurer un traitement approprié. Le diagnostic de la dermatite de contact allergique causée par des corticostéroïdes est habituellement fondé sur l'observation d'une «incapacité de guérir» plutôt que sur une exacerbation clinique comme c'est le cas avec la plupart des produits topiques exempts de corticostéroïdes. Un test diagnostique épicutané approprié doit corroborer cette observation.

Il faut prendre les précautions qui conviennent lorsque l'on utilise des corticostéroïdes topiques chez des patients souffrant de dermatite de stase ou d'autres affections cutanées associées à un trouble de la circulation.

Si des infections cutanées concomitantes sont présentes ou se manifestent, il faut employer un antibactérien ou un antifongique approprié. Si on ne note pas rapidement de réaction favorable, il faut cesser d'utiliser la crème ou l'onguent HydroVal (valérate d'hydrocortisone) tant que l'infection n'est pas adéquatement jugulée.

Demander aux patients d'informer les médecins qu'ils consulteront ultérieurement du fait qu'ils ont déjà utilisé des corticostéroïdes.

## **Grossesse**

Les corticostéroïdes sont généralement tératogènes chez les animaux de laboratoire lorsqu'ils sont administrés par voie générale à posologie relativement faible. Il faut utiliser la crème ou l'onguent HydroVal (valérate d'hydrocortisone) durant la grossesse uniquement si les avantages escomptés justifient les risques possibles pour le fœtus, surtout au cours du premier trimestre de grossesse. Les médicaments de cette classe doivent être employés avec modération, en petites quantités et pour de courtes périodes chez les patientes enceintes. Il faut surveiller étroitement les nourrissons nés de mères ayant reçu des doses importantes de corticostéroïdes durant la grossesse à la recherche d'hyposurréalisme.

## **Allaitement**

Les corticostéroïdes administrés par voie générale sont sécrétés dans le lait maternel et peuvent ralentir la croissance, entraver la production de corticostéroïdes endogènes ou causer des effets indésirables. Il faut user de prudence lorsque la crème ou l'onguent HydroVal (valérate d'hydrocortisone) sont administrés à une mère qui allaite.

## **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité de HydroVal (valérate d'hydrocortisone) n'ont pas été établies chez les enfants ni les nourrissons. Étant donné que le rapport entre la surface cutanée et la masse corporelle est plus grand, les enfants courent un plus grand risque que les adultes de présenter une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien lorsqu'ils sont traités par des corticostéroïdes topiques. Ils ont aussi un risque plus élevé d'insuffisance de glucocorticostéroïdes après l'arrêt du traitement et de syndrome de Cushing en cours de traitement. Des effets indésirables y compris des vergetures ont été signalés à la suite de l'administration de corticostéroïdes topiques chez des nourrissons et des enfants. Des cas de suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, de syndrome de Cushing et d'hypertension intracrânienne ont été rapportés chez des enfants recevant des corticostéroïdes topiques. Les signes de suppression de la fonction surrénalienne chez les enfants comprennent : ralentissement de la croissance linéaire, retard pondéral, faibles taux plasmatiques de cortisol et absence de réaction à la stimulation par l'ACTH. Les signes d'hypertension intracrânienne comprennent bombement de la fontanelle, céphalées et œdème papillaire bilatéral.

Il faut limiter l'administration de corticostéroïdes topiques à un enfant à la plus petite quantité compatible avec un schéma thérapeutique efficace. Une

corticothérapie de longue durée peut perturber la croissance et le développement de l'enfant.

### **Carcinogène, mutagénicité, reproduction**

Aucune étude animale à long terme n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérigène ou mutagène du valérate d'hydrocortisone ni ses effets sur la reproduction.

### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Les réactions indésirables locales suivantes ont été signalées à la suite de l'utilisation de corticostéroïdes topiques et peuvent survenir plus fréquemment avec l'emploi de pansements occlusifs. Ces réactions sont énumérées en ordre décroissant d'apparition : brûlure, démangeaisons, irritation, sécheresse, folliculite, hypertrichose, éruptions acnéiformes, hypopigmentation, dermite périorale, dermatite de contact allergique, macération de la peau, infection intercurrente, atrophie de la peau, vergetures et miliaire. Des rapports ont aussi signalé l'apparition de psoriasis pustuleux consécutif au psoriasis en plaques chronique après diminution de la posologie de puissants corticostéroïdes topiques ou à l'arrêt du traitement.

Des cas de suppression de la fonction surrénalienne ont été rapportés à la suite de l'usage prolongé de doses importantes de corticostéroïdes topiques, surtout sous pansements occlusifs, car ces derniers augmentent l'absorption percutanée.

Des cas de cataractes sous-capsulaires postérieures ont également été signalés à la suite de l'administration par la voie générale de corticostéroïdes.

### **SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT**

En application topique, la crème et l'onguent HydroVal (valérate d'hydrocortisone) peuvent être absorbés dans la voie générale. L'application de quantités importantes de corticostéroïdes, leur utilisation sous pansement occlusif ou leur administration prolongée favorisent l'absorption percutanée. Des effets toxiques d'hypercorticisme et de suppression de la fonction surrénalienne peuvent apparaître. En cas d'effets toxiques, il faut cesser le traitement par la crème ou l'onguent HydroVal (valérate d'hydrocortisone) en réduisant lentement la posologie, conformément aux méthodes reconnues en matière de cessation de corticothérapie prolongée. Le rétablissement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut être lent; au cours de périodes de stress physique prononcé (infections graves, traumatisme, intervention chirurgicale), il faudra peut-être envisager une supplémentation en stéroïdes d'action générale.

Les effets toxiques peuvent comprendre : ecchymose de la peau, ulcère gastro-duodéal, hypertension, aggravation de l'infection, hirsutisme, acné, œdème et faiblesse musculaire due à la carence protéique. Le traitement d'un patient présentant des signes de toxicité générale consiste à assurer et à maintenir la

perméabilité des voies aériennes et à soutenir la ventilation par l'administration d'oxygène ou le recours à la respiration assistée ou contrôlée au besoin. Ce traitement permettra habituellement de traiter la plupart des réactions. En cas de dépression circulatoire, on peut recourir à des vasopresseurs et à des solutés i.v. Si une convulsion persiste malgré l'oxygénothérapie, on peut administrer par voie i.v. de faibles augmentations de doses de barbituriques d'action ultra-courte (pentobarbital ou sécobarbital). Les réactions allergiques sont caractérisées par des lésions cutanées, l'urticaire, l'œdème ou des réactions anaphylactoïdes.

### **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

Appliquer une petite quantité de crème ou d'onguent HydroVal à 0,2 % (valérate d'hydrocortisone) sur la région affectée de la peau 2 ou 3 fois/jour, au besoin. Masser doucement jusqu'à pénétration complète. Si on n'obtient pas de réaction symptomatique dans les jours ou la semaine qui suit, il faut cesser les applications locales de corticostéroïdes et réévaluer le patient. Le traitement doit être interrompu dès que les lésions sont guéries.

Il est recommandé de ne pas utiliser la crème et l'onguent HydroVal à 0,2 % (valérate d'hydrocortisone) sous pansements occlusifs, sauf indication contraire du médecin.

## RENSEIGNEMENTS À COMMUNIQUER AUX PATIENTS

La crème et l'onguent HydroVal sont indiqués dans le traitement des dermatoses aiguës ou chroniques, sensibles aux corticostéroïdes, lorsque des effets anti-inflammatoires, antiallergiques et antiprurigineux sont requis pour le traitement topique de ces affections.

Ces médicaments doivent être utilisés selon les indications du médecin. Ils sont réservés à l'usage externe. Évitez tout contact avec les yeux.

Ces médicaments ne doivent pas être employés pour un autre trouble que celui pour lequel ils ont été prescrits.

N'employez pas de pansement occlusif sur les régions traitées, sauf indication contraire du médecin.

Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez ou avez l'intention de le faire.

Informez votre médecin si vous utilisez ou avez utilisé des corticostéroïdes pour le traitement de troubles cutanés, de réactions allergiques, de l'arthrite ou de l'asthme. Surtout, prévenez votre médecin si vous êtes allergique ou intolérant à

ces médicaments. Informez-le également si vous êtes allergique à d'autres substances : aliments, colorants...

Ne dépassez pas la dose prescrite.

Consultez votre médecin si votre état ne s'améliore pas dans la semaine qui suit le début du traitement.

Signalez à votre médecin toute manifestation de réaction indésirable locale.

Pendant que vous prenez ce médicament, ne vous faites pas vacciner sans l'autorisation de votre médecin.

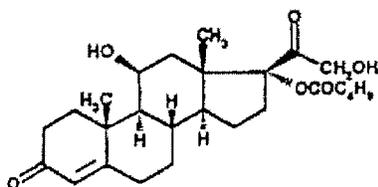
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### a) Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Valérate d'hydrocortisone USP

Dénomination chimique : Pregn-4-ène-3,20-dione, 11, 21-dihydroxy-  
17-[(1-oxopentyl)oxy]-, (11β).

Formule développée :



Poids moléculaire : 446,6      Formule moléculaire : C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>

Description : Le 17-valérate d'hydrocortisone se présente sous forme de poudre cristalline inodore de couleur blanche. Il est soluble dans l'éthanol, l'acétone, le propylèneglycol, le PEG 400, l'huile de ricin, le dioxane et le chloroforme, mais il est insoluble dans l'eau et l'huile minérale.

**b) Composition :** *Crème* : Chaque tube de 15, 45 et 60 g et pot de 500 g de crème contient du 17-valérate d'hydrocortisone à 0,2 %.

Ingrédients non médicinaux : Eau purifié, carbopol 940, phosphate de sodium, dibasique, laurylsulfate de sodium, propylèglycol, parahydroxybenzoate de méthyl, pétrolatum blanc, alcool stéarylique, stéareth-2 et stéareth-100.

*Onguent* : Chaque tube de 15 et 60 g d'onguent contient du 17-valérate d'hydrocortisone à 0,2 %.

Ingrédients non médicinaux : Eau purifié, carbopol 940, phosphate de sodium, dibasique, laurylsulfate de sodium, propylèglycol, parahydroxybenzoate de méthyl, pétrolatum blanc, huile minérale, alcool stéarylique, stéareth-2 et stéareth-100.

**c) Stabilité et entreposage :**

Conserver à la température ambiante contrôlée (15 °C à 25 °C).

## **PRÉSENTATION ET FORMES POSOLOGIQUES**

La crème HydroVal à 0,2 % est fournie en tubes de 15, 45 et 60 grammes et en pot de 500 grammes.

L'onguent HydroVal à 0,2 % est fourni en tubes de 15 et 60 grammes.

## **PHARMACOLOGIE**

Le 17-valérate d'hydrocortisone à 0,2 % a montré une activité anti-inflammatoire dans le test de granulome avec la boulette de coton chez les rats, dans le test d'inflammation d'oreille de souris induite par l'huile de croton et dans le test d'œdème dans la patte de rat induit par les carraghénanes. D'autres activités glucocorticoïdes comme la gluconéogenèse ont aussi été démontrées chez les souris. Comme corticostéroïde anti-inflammatoire topique, le 17-valérate d'hydrocortisone n'a pas montré d'activités pharmacologiques inattendues.

Des études menées chez des adultes volontaires en bonne santé ont permis de constater que la crème et l'onguent de 17-valérate d'hydrocortisone à 0,2 % ne présentent qu'un infime pouvoir comme allergènes de contact et irritants primaires. Les études sur la suppression de la fonction surrénalienne menées avec la crème ont indiqué que toute réduction observée de la fonction hypophyso-surrénalienne était rapidement réversible.

### **Tests de vasoconstriction**

Les tests de vasoconstriction se sont avérés des épreuves biologiques fiables pour détecter les molécules ayant une activité corticoïde topique chez l'homme et pour évaluer leurs effets biologiques comparativement à ceux de médicaments de référence existants.

Bien que les résultats de ces épreuves normalisées ne correspondent pas directement avec l'efficacité topique dans un traitement dermatologique, ils semblent posséder une nette valeur prédictive en plus d'être bien corrélés avec la puissance et l'activité clinique. Selon McKenzie, « les vasoconstricteurs les plus puissants sont les substances qui se sont révélées les anti-inflammatoires topiques les plus efficaces au cours des études cliniques ».

Une étude à répartition aléatoire d'un an menée chez 43 femmes asymptomatiques présélectionnées a comparé la biodisponibilité de la crème HydroVal (valérate d'hydrocortisone) à 0,2 % à celle de la crème Westcort<sup>®</sup> (valérate d'hydrocortisone) à 0,2 % (fabriquée par Westwood-Squibb). Le degré de vasoconstriction a été déterminé à la fois par une évaluation visuelle et avec un chromamètre. L'analyse statistique a été effectuée chez les sujets qui ont répondu aux critères de qualification prédéterminés. Au total, 30 des 43 sujets ont répondu aux critères de qualification pour ce qui est des résultats de l'évaluation visuelle et

26 ont répondu aux critères concernant les résultats obtenus avec le chromamètre. Le tableau 1 ci-dessous résume les résultats de cette étude. La méthode de Locke a été appliquée pour calculer les intervalles de confiance pour les résultats de l'évaluation visuelle et du chromamètre obtenus chez les sujets inclus dans l'analyse. La crème HydroVal (valérate d'hydrocortisone) à 0,2 % s'est avérée bioéquivalente à la crème Westcort<sup>®</sup> (valérate d'hydrocortisone) à 0,2 %.

*Tableau 1 : Résultats moyens pour l'évaluation visuelle et l'évaluation avec chromamètre de la crème HydroVal vs la crème Westcort utilisant la méthode de Locke pour le calcul des intervalles de confiance.*

**Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative**  
**Crèmes de valérate d'hydrocortisone**  
**(10 µL x 2,0 mg/g)**  
**D'après des données mesurées**  
**Moyennes arithmétiques**

Paramètre	n (nombre de sujets)	Moyennes		Rapport (%) (TaroPharma/ référence x 100)	Intervalle de confiance à 90 % (intervalle de confiance pour le rapport)	
		Lot HydroVal testé S133-5592	Lot *Westcort de référence 5270		Inférieure (%)	Supérieure (%)
Évaluation visuelle	30	23,35	26,83	87	79,2	94,6
Chromamètre	26	17,56	18,33	95,8	81,4	112,7

\* Crème Westcort à 0,2 %, fabriquée par Westwood-Squibb

Une étude à répartition aléatoire d'un an menée chez 40 femmes asymptomatiques présélectionnées a comparé la biodisponibilité de l'onguent HydroVal (valérate d'hydrocortisone) à 0,2 % à celle de l'onguent Westcort<sup>®</sup> (valérate d'hydrocortisone) à 0,2 % (fabriqué par Westwood-Squibb). Le degré de

vasoconstriction a été déterminé à la fois par une évaluation visuelle et avec un chromamètre. L'analyse statistique a été effectuée chez les sujets qui ont répondu aux critères de qualification prédéterminés. Au total, 38 des 39 sujets qui ont complété l'étude ont répondu aux critères de qualification pour ce qui est des résultats de l'évaluation visuelle et 34 ont répondu aux critères concernant les résultats obtenus avec le chromamètre. Le tableau 2 ci-dessous résume les résultats de cette étude. La méthode de Locke a été appliquée pour calculer les intervalles de confiance pour les résultats de l'évaluation visuelle et du chromamètre obtenus chez les sujets inclus dans l'analyse. L'onguent HydroVal (valérate d'hydrocortisone) à 0,2 % s'est avéré bioéquivalent à l'onguent Westcort® (valérate d'hydrocortisone) à 0,2 %.

*Tableau 1 : Résultats moyens pour l'évaluation visuelle et l'évaluation avec chromamètre de l'onguent HydroVal vs l'onguent Westcort utilisant la méthode de Locke pour le calcul des intervalles de confiance.*

**Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative  
Onguents de valérate d'hydrocortisone  
(10 µL x 2,0 mg/g)  
D'après des données mesurées  
Moyennes arithmétiques**

Paramètre	n (nombre de sujets)	Moyennes		Rapport (%) (TaroPharma/ référence x 100)	Intervalle de confiance à 90 % (intervalle de confiance sur le rapport)	
		Lot HydroVal testé S139-5590	Lot *Westcort de référence 5335		Inférieure (%)	Supérieure (%)
Évaluation visuelle	38	27,63	33,79	81,8	76,1	87,2
Chromamètre	34	27,08	29,59	91,5	83,6	100,4

\* Onguent Westcort à 0,2 %, fabriquée par Westwood-Squibb

## **PHARMACOCINÉTIQUE**

De nombreux facteurs, y compris l'excipient et l'intégrité de la barrière épidermique, favorisent l'absorption percutanée des corticostéroïdes topiques.

Les corticostéroïdes topiques peuvent être absorbés par la peau intacte normale. L'inflammation, les autres processus pathologiques cutanés, ou les deux, augmentent l'absorption percutanée. Une fois absorbés par la peau, les corticostéroïdes topiques empruntent des voies pharmacocinétiques similaires à celles suivies par les corticostéroïdes administrés par voie générale. Les corticostéroïdes se lient aux protéines plasmatiques à divers degrés. Ils sont métabolisés principalement dans le foie, puis excrétés par le rein. Quelques-uns des corticostéroïdes topiques et leurs métabolites sont aussi excrétés par la bile.

## **TOXICOLOGIE**

Études animales : Les études sur la toxicité par voie orale et par voie dermique chez des rats, des souris, des chiens et des lapins, n'ont révélé aucune toxicité à long terme ni d'irritation à la suite de l'administration de doses équivalentes à celles destinées à être utilisées chez les humains. Le 17-valérate d'hydrocortisone présente un pouvoir de toxicité aiguë très faible, DL<sub>50</sub> de 1 600 mg/kg par voie orale chez les souris; de 1 600 mg/kg par voie orale chez les rats, 17-valérate

d'hydrocortisone (crème à 0,2 %) par voie orale, de 20 mL/kg chez les souris et les rats et de 6 mL/kg chez les chiens. L'administration percutanée chez des lapins a entraîné une DL<sub>50</sub> de 10 mL/kg. L'application topique subaiguë pendant trente jours du 17-valérate d'hydrocortisone chez des lapins a provoqué des changements attendus d'après l'administration prolongée de stéroïdes chez les animaux; à la fin de la période de rétablissement de 2 semaines, tous les changements étaient revenus à la normale.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. McKenzie, A.W. and Stoughton, R.B.. Arch. Dermatol. 86:608-610,1962.
2. Feldmann, R.J. and Maibach, H.I.. Arch. Dermatol. 91:661-666,1965.
3. Monro, D.D.. Br. J. Dermatol. 94 (Supplement 12):67-76, 1976.
4. McKenzie, SEA., Selley, J.A., and Agnew, J.E.. Arch. Dis. Child.50:89406,1975.
5. Katz, F.H. and Duncan, B.R.. N. Eng. J. Med.293:1154 1975.
6. Hendhkse, J.C.M. and Moolenaar, A.J.. Dermatologica 144:179-186,1972.
7. Westwood Pharmaceuticals. Monographie de WESTCORT. Le 30 mars 1983.